

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
K. Kochsiek
E. Mutschler
J. Schölmerich
C. Unger

Nucleos(t)idanaloga

Telbivudin und Tenofovir in der Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion

Mit zertifizierter Fortbildung



Therapie der COPD – Fortschritte und Perspektiven

Kammerflimmern nach i. v. Gabe von Toluidinblau

Der Bayesianische Ansatz – was ist das?

Melatonin: Verbesserung der Schlafqualität bei älteren Menschen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2008

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Tops und Flops in der Kardiologie 437

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Annemarie Musch, Stuttgart
Nucleos(t)idanaloga 439
Telbivudin und Tenofovir in der Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion

Zertifizierte Fortbildung 449



Übersicht

Andreas Rembert Koczulla, Robert Bals und Claus Vogelmeier, Marburg
Therapie der COPD – Fortschritte und Perspektiven 451

Pharmakovigilanz

Jörg Zieger, Nicole Siegert, Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Bertram Schädle und Marcus Rall, Tübingen
Kammerflimmern nach i. v. Gabe von Toluidinblau 461

Fragen aus der Praxis

Gerta Rücker, Freiburg
Der Bayesianische Ansatz – was ist das? 464

Klinische Studie

Koronarinterventionen: Everolimus- versus Paclitaxel-freisetzender Stent 466

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 467
Kongresse, Symposien, Konferenzen 472

Impressum 474

Tops und Flops in der Kardiologie

München – Weltstadt mit Herz! Diesem Anspruch wurde die bayerische Metropole als Gastgeber des diesjährigen Europäischen Kardiologenkongresses (ESC) in besonderem Maße gerecht. Eigentlicher Höhepunkt des Kongresses war die Präsentation neuester Studienergebnisse im Rahmen von Hotline Sessions. Doch diesmal waren die „Götter der Wissenschaft“ mit ihrer Gunst eher zurückhaltend. Viele Hoffnungen, die an bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen geknüpft waren, wurden teilweise oder ganz enttäuscht. Ja man möchte mit Friedrich Schiller sagen: „Des Lebens ungemischte Freude ward keinem Irdischen zuteil“ (Der Ring des Polykrates).

BEAUTIFUL-Studie: Nomen est omen! Diese Assoziation dürften wohl die Initiatoren der BEAUTIFUL-Studie (Morbidity – mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction) vor Augen gehabt haben, als sie dieses wohl klingende Akronym kreierten. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob die Senkung der Herzfrequenz mit dem I_f-Kanalhemmer Ivabradin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit stabiler Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktion die Prognose bessert. Sicherlich wurde mit dieser Studie erstmals in einem prospektiven Studiendesign gezeigt, dass bei solchen KHK-Patienten die Herzfrequenz, genauer gesagt eine Herzfrequenz über 70 Schläge/Minute, einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Doch in der Gesamtstudienpopulation bei allen Patienten mit einer Herzfrequenz ab 60 Schlägen/Minute ergab sich kein signifikanter Unterschied beim primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Krankenhauseinweisung aufgrund von akutem Myokardinfarkt und neu aufgetretener und verschlechterter Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Placebo. Erst eine Subgruppenanalyse der Patienten mit einer Herzfrequenz ab 70 Schlägen/Minute ergab einen Nutzen unter Ivabradin mit statistischer Signifikanz, allerdings nur im Hinblick auf tödliche oder nichttödliche Myokardinfarkte. Überraschenderweise wurde auch in dieser Patientengruppe die Notwendigkeit einer Hospitalisation wegen einer Herzinsuffizienz nicht statistisch signifikant beeinflusst. Erklärend für diese Ergebnisse dürfte sein, dass mit Ivabradin insgesamt nur eine geringe Frequenzsenkung erreicht werden konnte und bei der Mehrzahl der mit dieser Substanz behandelten Patienten die Zieldosis (2 x 7,5 mg) wegen Verträglichkeitsproblemen nicht eingesetzt werden konnte.

TRANSCEND-Studie: Auch die Ergebnisse der TRANSCEND-Studie (Telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease) sind eher bescheiden. Dabei handelt es sich um eine Parallelstudie zur ONTARGET-Studie (The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial). Die ONTARGET-Studie hatte gezeigt, dass der ACE-Hemmer Ramipril und der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan bei Hochrisiko-Hypertonikern in gleichem Maße einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden vaskulären protektiven Effekt entfalten. In der TRANSCEND-Studie wurden jetzt diejenigen Patienten ausgewertet, bei denen primär eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit bestand. Die Studie bietet somit einen direkten Vergleich zwischen dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Placebo bei Hypertonikern mit erhöhtem vaskulärem Risiko, die mit anderen Antihypertensiva ausreichend eingestellt sind, im Hinblick auf zusätzliche organprotektive Wirkungen. Durch die zusätzliche Gabe von Telmisartan konnte der kombinierte Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Todesfall, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) nur um statistisch nicht signifikante 8% gesenkt werden (Hazard-Ratio 0,92; p=0,216). Somit ist der überzeugende Beweis für eine organprotektive Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorblockers nicht gelungen.

GISSI-HF-Studie: CSE-Hemmer gehören heute zur Standardtherapie bei Hochrisiko-Patienten mit manifester Arteriosklerose. Seit vielen Jahren werden für diese Substanzgruppe günstige Zusatzeffekte diskutiert, die über die Senkung des LDL-Cholesterols hinausgehen. Dies war die Rationale für die GISSI-HF-Studie (Effects of statins in patients with symptomatic chronic heart failure), bei der der potenteste CSE-Hemmer, nämlich Rosuvastatin, bei herzinsuffizienten Patienten verschiedener Ätiologie Plazebo-kontrolliert gegeben wurde. Doch das Ergebnis war enttäuschend. Ebenso wie in der kürzlich veröffentlichten CORONA-Studie (Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure) zeigte sich bei einer Studiendauer von fast vier Jahren keinerlei Nutzen für den CSE-Hemmer, das heißt, weder die Mortalität noch die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme wurden statistisch signifikant verringert, und dies, obwohl eine deutliche Abnahme des LDL-Cholesterols und des C-reaktiven Proteins dokumentiert werden konnte. Dieses Ergebnis lässt sich nur dahingehend interpretieren, dass im Stadium einer schweren Herzinsuffizienz der arrhythmogene akute Herztod im Vordergrund steht, sodass die Prognose quoad vitam durch einen CSE-Hemmer nicht beeinflusst werden kann. Die Frage, ob nun bei allen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, das heißt also auch bei ischämischer Herzinsuffizienz, die CSE-Hemmer-Therapie beendet werden kann, wurde zwar intensiv diskutiert, jedoch nicht eindeutig beantwortet.

Im Rahmen der GISSI-HF-Studie wurde auch die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei herzinsuffizienten Patienten untersucht. Interessanterweise führte dieses Therapieprinzip bei einer täglichen Dosis von 1 g zu einer signifikanten Abnahme der Morbidität und Mortalität um relative 8% ($p = 0,009$). Dieser Nutzen erscheint sehr bescheiden, man muss jedoch bedenken, dass die Studientpatienten ansonsten optimal vorbehandelt waren. In absoluten Zahlen müssen 56 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit Omega-3-Fettsäuren über vier Jahre behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern.

TIME-CHF-Studie: Das natriuretische Peptid BNP hat sich bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz im klinischen Alltag etabliert. Die Fragestellung, ob dieser kardiale Biomarker jedoch auch als Instrument der Therapiekontrolle eingesetzt werden sollte, das heißt die Therapie entsprechend des Verlaufs des BNP-Werts intensiviert werden sollte, war Gegenstand der TIME-CHF-Studie (Intensified [BNP-guided] versus standard [symptom-guided] medical therapy in elderly patients with congestive heart failure). Eine solche „BNP-guided therapy“ führte jedoch nur bei Patienten unter 75 Jahren mit Herzinsuffizienz zur Abnahme des kombinierten Endpunkts (Tod und Krankenhausbehandlung aufgrund von Herzinsuffizienz). Fazit der Studie: Therapieempfehlungen bei jüngeren Patienten mit Herzinsuffizienz können nicht ohne Weiteres auf ältere Patienten übertragen werden. Bei letzteren dürften höhere Dosierungen der eingesetzten Substanzen wegen vielfältiger Begleiterkrankungen nicht unproblematisch, um nicht zu sagen sogar gefährlich sein.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie (AMT) via DrugBase jetzt online

Seit November 2008 steht Ihnen die AMT-Datenbank in unserem Arzneimittelinformations-Portal DrugBase (<http://www.drugbase.de>) online zur Verfügung. Über eine komfortable Suchfunktion haben Sie Zugriff auf die Volltexte aller Beiträge, die seit 2003 bis zum jeweils aktuellen Heft in der AMT erschienen sind.

Abonnenten der Druckausgabe der AMT haben kostenlosen Zugang zur AMT-Datenbank via DrugBase. Bitte registrieren Sie sich unter <http://www.drugbase.de> durch Anklicken des Aufrufs „Testen Sie vorab 10 Tage kostenlos und unverbindlich“. Ihr Benutzername ist Ihre E-Mail-Adresse, Ihr persönliches Passwort wählen Sie selbst. Geben Sie bei der Registrierung bitte an, dass Sie AMT-Abonnent sind. Die Testversion mit Zugriff auf die gesamte Arzneimittelinformation in unserem Portal DrugBase wird dann nach 10 Tagen automatisch in einen weiteren kostenfreien Online-Zugriff auf die AMT-Datenbank umgewandelt.

Nucleos(t)idanaloga

Telbivudin und Tenofovir in der Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion

Annemarie Musch, Stuttgart

Für die Therapie chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektionen sind in Deutschland seit Mitte 2008 die Nucleosidanaloga Lamivudin, Entecavir und Telbivudin sowie die Nucleotidanaloga Adefovir und Tenofovir zugelassen. Unter Berücksichtigung der antiviralen Potenz und der „genetischen Barriere“ der Wirkstoffe wurde in nationalen Behandlungsempfehlungen herausgearbeitet, mit welchen Wirkstoffen unter bestimmten Voraussetzungen das Therapieziel, die maximale und anhaltende Unterdrückung der Virusvermehrung, erreicht werden kann. Telbivudin und Tenofovir zeichnen sich nach bislang vorliegenden Daten durch hohe antivirale Potenz aus, Tenofovir weist zudem eine hohe genetische Barriere auf.

Arzneimitteltherapie 2008;26:439–48.

Deutschland zählt im weltweiten Vergleich zu den Ländern mit niedriger Prävalenz chronischer Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Es wird geschätzt, dass etwa 400 000

bis 500 000 Menschen in Deutschland an einer chronischen HBV-Infektion (siehe Glossar) leiden [1]. Die Zahl diagnostizierter Fälle dürfte allerdings weitaus geringer sein, und nur ein Bruchteil wiederum wird therapiert. Hier bedarf es dringend vermehrter Aufmerksamkeit, denn Patienten mit chronischer HBV-Infektion haben ein gegenüber der Normalbevölkerung stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms.

Einen wirksamen Schutz vor HBV-Infektionen bietet in den meisten Fällen die von der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) für alle Säuglinge, Kinder und Jugendlichen allgemein und Angehörige spezieller Risikogruppen empfohlene HBV-Schutzimpfung [2].

In der Praxis sollte vermehrte Aufmerksamkeit beispielsweise dazu führen, dass bei unklarer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase(ALT)-Serumaktivität – insbesondere bei Patienten, die bestimmten Risikogruppen (z. B. i.-v.-Drogenabhängige, Homosexuelle, Migranten aus Endemiegebieten, medizinisches Personal) angehören – eine virologisch-serologische Diagnostik begonnen wird (zunächst Test auf das HBV-Oberflächenantigen, HBsAg) (ausführlich in [3]).

Nach der Diagnose einer chronischen HBV-Infektion gilt es darauf zu achten, dass die Erkrankung nicht zu einer Leberzirrhose fortschreitet, schwerwiegende Komplikationen (z. B. dekompensierte Lebererkrankung) verhindert werden und die Prognose der Patienten damit gebessert wird. Als wichtiger Surrogatparameter hat sich hierzu in letzter Zeit insbesondere die Virusmenge im Blut herauskristallisiert. Das Ziel der Therapie chronischer HBV-Infektionen ist eine rasche maximale und dauerhafte Suppression der Virusvermehrung. Es wird eine Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze von 300 Kopien/ml (60 I. E./ml) angestrebt.

Glossar

Hepatitis-B-Viren (HBV): Kubische Viren mit einem Durchmesser von 42 bis 45 nm, die eine ringförmige Doppelstrang-DNS enthalten. Ihre Oberfläche wird vom Hepatitis-B-Oberflächen(surface)-Antigen (HBsAg) gebildet. Der Innenkörper (core) enthält das Kernantigen HBcAg und dessen Spaltprodukt HBeAg, außerdem eine DNS-Polymerase und eine Phosphokinase.

Chronische HBV-Infektion: Entwickelt sich bei etwa 5 bis 10% der Erwachsenen nach einem individuell sehr unterschiedlichen (teilweise auch asymptomatischen) Verlauf der akuten Infektion. Infektionen gelten als chronisch, wenn das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten nach der Infektion serologisch nachweisbar ist.

HBeAg-positive HBV-Infektion: HBeAg, ein Spaltprodukt des Kernantigens, ist im Akutstadium der Hepatitis und bei einem Teil der chronischen Virusträger im Blut nachweisbar und gilt neben HBsAg als wichtiger Hinweis auf Infektiosität. Bei HBeAg-positiven Patienten wird neben der maximalen Suppression der Virusvermehrung eine HBeAg-Serokonversion angestrebt. Wird sie erreicht, ist ein anhaltender Nutzen der Therapie wahrscheinlicher.

HBeAg-negative HBV-Infektion: Bei bestimmten Mutationen des Core- oder Präcore-Gens wird kein HBeAg gebildet, in diesem Fall führt die HBeAg-Bestimmung zu einer falsch negativen Beurteilung der aktiven Virusvermehrung bei HBV-Infizierten. Etwa 60% der HBV-Infizierten – die Tendenz ist steigend – sind HBeAg-negativ. Sie haben meist eine ungünstigere Prognose, der Verlauf der Erkrankung ist schwerer als bei Patienten, die HBeAg-positiv sind. Bei HBeAg-negativen Patienten kann der Therapieendpunkt zusätzlich zu einer Reduktion der Virusmenge über eine Normalisierung der Transaminasen-Serumaktivität definiert werden.

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 42-44, 70191 Stuttgart, E-Mail: am@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. Therapiekonzepte zur Behandlung chronischer HBV-Infektionen im Vergleich: Interferon versus Nucleos(t)idanaloga

Interferon (Interferon alfa-2a/2b [Roferon®-A, IntronA®], Peginterferon alfa-2a [Pegasys®])	Nucleos(t)idanaloga (Lamivudin [Zeffix®], Adefovir [Hepsera®], Entecavir [Baraclude®], seit April 2007 Telbivudin [Sebivo®] und seit April 2008 Tenofovir [Viread®])
Vorteile: Therapiedauer 6 bis 12 Monate HBe-Serokonversionsrate > 30% nach 1 Jahr (bei Patienten mit Genotyp A und hohen Alanin-Aminotransferase[ALT]-Werten) Keine Resistenz aufgrund von Mutationen	Vorteile: Orale Gabe, kaum Nebenwirkungen, kaum Kontraindikationen Starke antivirale Wirkung
Nachteile: Subkutane Injektion, Nebenwirkungen, Kontraindikationen Mäßige antivirale Wirkung	Nachteile: Langzeitbehandlung HBe-Serokonversionsrate < 30% nach 1 Jahr Resistenz aufgrund von Mutationen im HBV-Polymerase-Gen möglich

Als „kritischer“ Wert gilt in der Therapieentscheidung ein HBV-DNS-Wert von > 10⁴ Kopien/ml (2 000 I. E./ml). So zeigte sich beispielsweise in der REVEAL-HBV-Studie bei Patienten mit einem HBV-DNS-Wert > 10⁴ Kopien/ml ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms (REVEAL = Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer-hepatitis B virus) [4]. Weitere wichtige Kriterien sind der Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie und die Serumaktivität der Transaminasen. Eine Behandlung ist meist indiziert, wenn neben einem HBV-DNS-Wert von ≥ 10⁴ Kopien/ml eine gegenüber dem oberen Normwert um ≥ 2fach erhöhte ALT-Serumaktivität und entzündliche Aktivität bzw. geringe Fibrose nachgewiesen wurden [3]. Insbesondere aber bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ist eine antivirale Therapie erforderlich [3].

Für die Therapie chronischer HBV-Infektionen stehen subkutan zu applizierendes Interferon und orale Nucleos(t)idanaloga zur Verfügung. Beide Therapiekonzepte weisen Vor- und Nachteile auf, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind (Tab. 1).

Wann therapiert werden muss, welcher Therapie jeweils der Vorzug zu geben ist und wie die einmal begonnene Therapie optimal weitergeführt werden kann, wurde in einer Konsensuskonferenz zur Aktualisierung der Leitlinie zur Therapie der HBV-Infektion im Januar 2007 bei der Jahrestagung der German Association for the Study of the Liver (GASL) erarbeitet [3]. Der Verlaufskontrolle nach einmal begonnener Therapie – insbesondere auch vor dem Hintergrund einer möglichen Resistenzentwicklung – kommt große Bedeutung zu; ein zentraler Parameter ist wiederum der HBV-DNS-Serumwert. Wichtige Daten hierzu lieferte auch die GLOBE-Studie, eine große Phase-III-Studie aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Telbivudin.

Telbivudin (Sebivo®) ist ein Nucleosidanalogen, das am 30. April 2007 von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zur Therapie der chronischen HBV-Infektion zugelassen wurde. Seit dem 23. April 2008 ist weiterhin das Nucleotidanalogen Tenofovir (Viread®) in Europa in dieser Indikation zugelassen. Telbivudin und Tenofovir sind dem EMEA-Zulassungstext entsprechend zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer HBV-Infektion und kompensierter Lebererkrankung; bei den Patienten müssen anhaltend erhöhte ALT-Serumwerte und histologisch eine aktive Entzündung und/oder Fibrose nachweisbar sein.

Tenofovir ist in Europa bereits seit Februar 2002 zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) zugelassen.

Telbivudin

Pharmakodynamik

Das Nucleosidanalogen Telbivudin (Abb. 1) ist ein synthetisches L-Enantiomer des natürlich vorkommenden Thymidins. Nach der Phosphorylierung durch zelluläre Kinasen hemmt es als aktives Telbivudin-5'-Triphosphat kompetitiv die HBV-Polymerase und damit die DNS-Synthese und die Replikation des Hepatitis-B-Virus in infizierten Zellen (Abb. 2). Telbivudin hat keine Wirkung gegen HIV oder andere Viren.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Telbivudin sind in Tabelle 2 zusammengestellt [5]. Telbivudin wird nach der Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden nach im Median 3 Stunden erreicht, so das Ergebnis von Untersuchungen mit gesunden Probanden, die eine Einmalgabe von 600 mg Telbivudin erhielten. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Re-

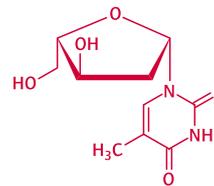


Abb 1. Telbivudin (β-L-2'-Desoxythymidin)

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Telbivudin [nach 5]

Mittlere maximale Gesamtplasmakonzentration (C _{max})	3,2 ± 1,1 µg/ml (nach Einmalgabe von 600 mg Telbivudin)
Mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞})	28,0 ± 8,5 µg × h/ml
Plasmaeiweißbindung	Gering (etwa 3,3%; in vitro)
Metaboliten	Keine (keine Metabolisierung über CYP450, kein Inhibitor, kein Induktor)
Ausscheidung über Urin	Überwiegend unverändert (Filtration, Sekretion)
Mittlere Eliminationshalbwertszeit (t _{1/2})	41,8 ± 11,8 h (biexponentielle Abnahme nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration)

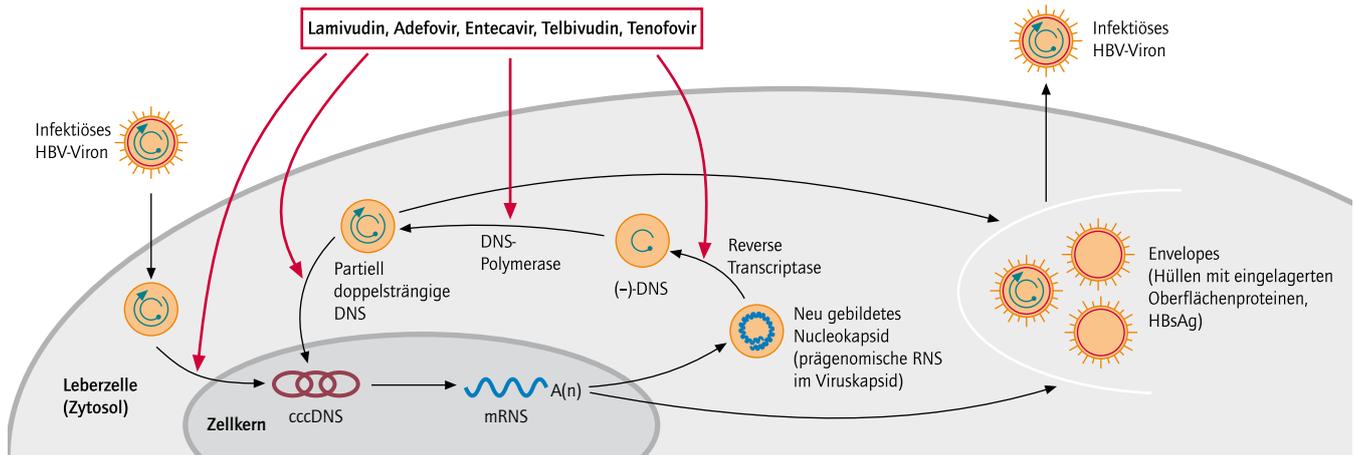


Abb. 2. Wirkungsmechanismus der zur Therapie chronischer HBV-Infektionen eingesetzten Nucleos(t)idanaloga: Die Arzneistoffe hemmen die HBV-DNS-Polymerase und damit die Synthese viraler DNS und schließlich die Replikation des Virus cccDNS (covalently closed circular DNS)

sorption nicht. Der Arzneistoff wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden, Metaboliten wurden nicht nachgewiesen. Die Pharmakokinetik ist über den Dosisbereich von 25 bis 1800 mg Telbivudin dosisproportional. Bei einmal täglicher Gabe wurde das Steady State nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und älteren Personen liegen nicht vor.

Klinische Ergebnisse

GLOBE-Studie

In dieser randomisiert und doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Telbivudin mit der von Lamivudin in der Therapie chronischer HBV-Infektionen verglichen. In die Studie wurden 1367 nicht vorbehandelte Patienten mit chronischer HBV-Infektion (921 HBeAg-positiv, 446 HBeAg-negativ) eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sind in **Tabelle 3**, die Patientencharakteristika in der Ausgangssituation in **Tabelle 4** zusammengefasst. Die Patienten erhielten randomisiert täglich entweder

- 600 mg Telbivudin (n=680) oder
- 100 mg Lamivudin (n=687).

Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen, definiert als eine Virusmenge im Blut von $<10^5$ Kopien/ml und gleichzeitige Normalisierung der Transaminasen oder HBeAg-Verlust. Die primäre Analyse erfolgte nach 52 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das histologische Ansprechen, eine Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze, eine Normalisierung des ALT-Werts sowie HBeAg- und HBsAg-Verlust und Serokonversion. Bei HBeAg-positiven Patienten konnte entsprechend den vorab definierten Kriterien die Überlegenheit von Telbivudin gegenüber Lamivudin im primären Endpunkt gezeigt werden, bei HBeAg-negativen Patienten wurde entsprechend dieser Kriterien die Nichtunterlegenheit der Therapie mit Telbivudin gegenüber Lamivudin gezeigt (**Tab. 5**). Im histologischen Ansprechen zeigte sich wiederum bei HBeAg-positiven Patienten ein signifikanter Vorteil zugun-

Tab. 3. Einschlusskriterien der GLOBE-Studie

Kompensierte Lebererkrankung
Serum-HBV-DNS $> 10^6$ Kopien/ml
ALT-Serumwert $\geq 1,3$ - bis 10fach erhöht bezogen auf den Normwert
Leberbiopsie mit Zeichen chronischer HBV-Infektion
ALT: Alanin-Aminotransferase

Tab. 4. Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation der GLOBE-Studie (der überwiegende Anteil der meist männlichen Patienten in allen Behandlungsgruppen war asiatischer Abstammung) [nach 6]

	HBeAg-positive Patienten		HBeAg-negative Patienten	
	Telbivudin (n=458)	Lamivudin (n=463)	Telbivudin (n=222)	Lamivudin (n=224)
Mittleres Alter [Jahre]	32	33	43	43
Mittlerer HBV-DNS-Wert [\log_{10} Kopien/ml]	9,5	9,5	7,7	7,4
Mittlerer ALT-Wert [I. E./l]	146	159	137	144
Mittlerer Wert im HAI nach Knodell	8,9	9,0	9,0	9,6
Mittlerer Knodell-Fibrose-Score	7,4	7,3	7,3	7,6

ALT: Alanin-Aminotransferase; HAI: Histologie-Aktivitäts-Index nach Knodell (Knodell necroinflammatory score)

ten der Behandlung mit Telbivudin, bei HBeAg-negativen Patienten wurde die Nichtunterlegenheit gezeigt (**Tab. 5**). Die Ergebnisse in weiteren sekundären Endpunkten sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Bei der Behandlung mit Telbivudin traten verglichen mit der Gabe von Lamivudin im Studienzeitraum signifikant seltener Resistenzen auf; die Resistenzrate betrug

- 5,0 vs. 11,0% bei HBeAg-positiven Patienten ($p < 0,001$)
- 2,3 vs. 10,7% bei HBeAg-negativen Patienten ($p < 0,001$)

Tab. 5. Wirksamkeit der Therapie mit Telbivudin verglichen mit Lamivudin über 52 Wochen bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten (GLOBE-Studie; primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte; Auswahl) [nach 6]

	HBeAg-positive Patienten			HBeAg-negative Patienten		
	Telbivudin (n=458)	Lamivudin (n=463)	p-Wert	Telbivudin (n=222)	Lamivudin (n=224)	p-Wert
Primärer Endpunkt	75,3%	67,0%	< 0,0005	75,2%	77,2%	0,62
Histologisches Ansprechen*	64,7%	56,3%	0,01	66,6%	66,0%	0,90
HBV-DNS-Wert < 300 Kopien/ml	60,0%	40,4%	< 0,001	88,3%	71,4%	< 0,001
ALT-Normalisierung	77,2%	74,9%	0,42	74,4%	79,3%	0,24
HBeAg-Verlust	25,7%	23,3%	0,40	n. a.	n. a.	
HBeAg-Serokonversion	22,5%**	21,5%**	0,73	n. a.	n. a.	

*Reduktion im Knodell Entzündungs-Score um ≥ 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose; **< 1 % der Patienten erreichten eine HBsAg-Serokonversion

ALT: Alanin-Aminotransferase; n. a. = nicht anwendbar

Switch-Studien

Lamivudin - Telbivudin

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde Telbivudin bei 246 Patienten mit chronischer HBV-Infektion (HBeAg-positiv/-negativ) eingesetzt, die bereits 3 bis 12 Monate zuvor mit Lamivudin behandelt wurden, bei denen sich aber bislang keine zufrieden stellende Reduktion der Virusmenge im Blut zeigte (definiert als Reduktion des HBV-DNS-Werts um $> 10^3$ Kopien/ml) [7]. Die Gabe von Telbivudin (600 mg/d) wurde hierbei mit der fortgesetzten Lamivudin-Behandlung (100 mg/d) verglichen.

Der durchschnittliche HBV-DNS-Wert betrug in der Ausgangssituation 5,65 log₁₀ Kopien/ml in der Telbivudin-Gruppe (n=122) und 5,96 log₁₀ Kopien/ml in der Lamivudin-Gruppe (n=124).

Primärer Endpunkt war die Reduktion des HBV-DNS-Werts 24 Wochen nach der Randomisierung (erste Zwischenanalyse). Die Umstellung der Patienten auf die Gabe von Telbivudin führte hier zu einem signifikant besseren Ergebnis: Mit Telbivudin behandelte Patienten erreichten eine Reduktion der HBV-DNS-Konzentration um durchschnittlich 1,9 log-Stufen, wohingegen die Werte bei den mit Lamivudin weiterbehandelten Patienten nur um durchschnittlich 0,9 log-Stufen sanken (p<0,01).

Bei 41% der Patienten in der Telbivudin-Gruppe wurde die Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze gesenkt, dies gelang bei 31% in der Lamivudin-Gruppe (p=0,14).

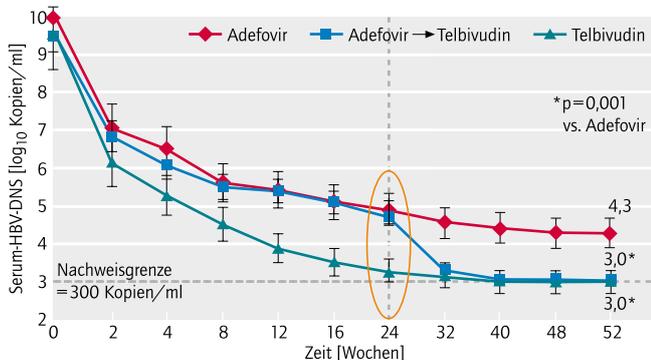


Abb. 3. Virologisches Ansprechen auf die Therapie mit Telbivudin oder Adefovir über 52 Wochen oder zunächst Adefovir, gefolgt von Telbivudin für den restlichen Behandlungszeitraum (angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung) [nach 9]

Adefovir - Telbivudin

In einer randomisierten, offenen Phase-IIIb-Studie wurde die Wirksamkeit von Telbivudin und Adefovir verglichen. Gleichzeitig wurde der Effekt der Umstellung von Adefovir auf Telbivudin untersucht. HBeAg-positive Patienten, die nach ähnlichen Einschlusskriterien wie die in der GLOBE-Studie rekrutiert wurden, erhielten über einen Zeitraum von 52 Wochen entweder

- Telbivudin (600 mg/d; n=45) oder
- Adefovir (10 mg/d; n=44) oder
- Adefovir zunächst für 24 Wochen, gefolgt von Telbivudin bis Woche 52 (n=46).

Die Patienten der Telbivudin-Gruppe schnitten im primären Endpunkt, der Reduktion der Virusmenge im Blut nach 24 Wochen Therapie, deutlich besser ab als die Patienten der Adefovir-Gruppe (durchschnittlich -6,3 vs. -4,9 log-Stufen; p<0,001). Nach 52 Wochen war die Virusmenge in der Telbivudin-Gruppe weiterhin signifikant niedriger als bei Patienten, die Adefovir erhielten. Wurde aber nach Woche 24 auf die Therapie mit Telbivudin umgestellt, erreichten die Patienten, die zunächst Adefovir erhalten hatten, vergleichbare Werte wie die Patienten, die direkt mit Telbivudin behandelt wurden (Abb. 3).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Telbivudin ist gut und mit der von Lamivudin vergleichbar. Die meisten berichteten unerwünschten Wirkungen während der Therapie waren leicht bis mittelmäßig stark ausgeprägt [5].

Zu den in der GLOBE-Studie beobachteten Veränderungen von Laborparametern (Grad 3/4) zählen ein Anstieg der ALT- und der Creatinkinase-Werte; Letzterer war meist asymptomatisch oder ging mit unspezifischen Symptomen einher, 3 Fälle mit leichter vorübergehender Myopathie wurden beschrieben.

Eine entsprechend erhöhte ALT-Serumaktivität wurde bei 2,6% der Patienten in der Telbivudin- und 4,6% der Patienten in der Lamivudin-Gruppe bis Woche 52 beobachtet, erhöhte Creatinkinase-Werte zeigten 7,5% bzw. 3,1% der Patienten.

Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen bei der Therapie mit Telbivudin sind bei der gleichzeitigen Gabe von Arznei-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. Empfehlungen zur Anpassung des Dosierungsintervalls bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – eine engmaschige Kontrolle der Patienten ist unbedingt erforderlich, da diese Empfehlungen nicht klinisch evaluiert wurden [nach 4]

Clreatinin-Clearance [ml/min]	Telbivudin-Dosis
≥ 50	600 mg einmal täglich
30–49	600 mg einmal alle 48 h
< 30 (nicht dialysepflichtig)	600 mg einmal alle 72 h
Terminale Niereninsuffizienz	600 mg einmal alle 96 Stunden (Gabe nach der Hämodialyse)

stoffen, die die Nierenfunktion beeinflussen, zu erwarten, da Telbivudin überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird [5]. Es kann zu Veränderungen der Plasmakonzentration von Telbivudin und/oder der entsprechenden Arzneistoffe kommen. Als Beispiele können Aminoglykoside, Schleifendiuretika, Platinverbindungen, Vancomycin und Amphotericin B genannt werden.

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Telbivudin täglich, die Einnahme kann zu oder getrennt von Mahlzeiten erfolgen. Die Therapie ist zunächst erst einmal als eine Dauertherapie zu betrachten (siehe Abschnitt Therapieempfehlungen).

Da Telbivudin vorwiegend über die Nieren eliminiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) eine Anpassung des Dosierungsintervalls erforderlich (Tab. 6).

Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren; schwere akute Exazerbationen der Lebererkrankung sind möglich! Auch an die Gefahr von Laktatazidosen bei der Therapie mit Nucleos(t)idanaloga muss gedacht werden, Warnsymptome können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen sein.

Die Patienten sollten auf die Gefahr einer mit der Gabe von Telbivudin in Verbindung stehenden Myopathie hingewiesen werden; sie sollten Symptome wie anhaltende ungeklärte Muskelspannungen und -schwäche melden.

Kosten der Therapie

Die Tagestherapiekosten (reine Arzneimittelkosten) für die Therapie mit Telbivudin in der empfohlenen Dosis von 600 mg einmal täglich betragen gerundet 16,74 Euro (Apothekenverkaufspreis, Rote Liste®, Stand November 2008). Die entsprechenden Tagestherapiekosten für die Therapie mit Lamivudin betragen gerundet 4,26 Euro (empfohlene Dosierung: 100 mg einmal täglich).

Tenofovir

Pharmakodynamik

Tenofovir (Abb. 4) ist ein synthetisches Nucleotidanalogen, es ist ein Phosphonat des Nucleosids Adenosin. Im Unterschied zu Nucleosidanaloga wie Telbivudin bedarf es bei Nucleotidanaloga nur noch zwei statt drei Phosphorylierungsreaktionen, bis der aktive Metabolit vorliegt. Der ak-

tive Metabolit von Tenofovir (Tenofovirdiphosphat) hemmt kompetitiv die HBV-Polymerase. Der Einbau von Tenofovirdiphosphat in die virale DNS führt zum DNS-Kettenabbruch, die DNS-Synthese und die Replikation des Hepatitis-B-Virus in infizierten Zellen werden gehemmt (Abb. 2).

Tenofovirdiphosphat wirkt auch gegen HIV, es hemmt die HIV-Reverse-Transcriptase und damit die HIV-Replikation.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Tenofovir sind in Tabelle 7 zusammengestellt [10].

Tenofovir wird aufgrund unzureichender Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und Penetration in Zellen als sogenannter Resorptionsester verabreicht (Tenofovirdisoproxilfumarat). Der Resorptionsester wird nach der Einnahme schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Bei der Nüchterneinnahme wird die maximale Plasmakonzentration innerhalb einer, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme innerhalb von zwei Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit nach der Nüchterneinnahme von Tenofovir lag bei etwa 25%. Die Einnahme des Wirkstoffs zu leichten Mahlzeiten wirkte sich nicht auf seine Pharmakokinetik aus; nach der Einnahme zu einer fettreichen Mahlzeit zeigte sich jedoch eine um etwa 40% gestiegene Bioverfügbarkeit und eine um etwa 14% gestiegene maximale Plasmakonzentration.

Tenofovir wird überwiegend (70–80% einer Dosis) unverändert über die Nieren ausgeschieden (Filtration, Sekretion). An der aktiven Sekretion des Wirkstoffs sind hierbei die „Human Organic Anion Transporter“ (hOAT) 1 und 3 sowie das „Multi Drug Resistant Protein“ 4 (MRP 4) beteiligt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten; bislang stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – in Abhängigkeit von der Schwere der Nierenfunktionsstörung – ein Anstieg der Fläche unter der



Abb. 4. Tenofovir

Tab. 7. Pharmakokinetische Parameter von Tenofovir [10]

Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration (C_{max})	326 ng/ml (VK 36,6%) (nach mehrfacher Einnahme)
Mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$)	3 324 (VK 41,2%) ng x h/ml
Plasmaeiweißbindung	Gering (< 0,7% bei Plasmaproteinen, 7,2% bei Serumproteinen; in vitro)
Metabolisierung	Keine Metabolisierung über CYP450, kein Induktor, geringfügige Reduktion des CYP1A1/2-Substrat-Metabolismus
Ausscheidung über Urin	Überwiegend unverändert (Filtration, Sekretion)
Terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)	12–18 h

VK = Variationskoeffizient

Tab. 8. Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation - Phase-III-Studien zur Wirksamkeit von Tenofovir bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten (Auswahl; ein Großteil der meist männlichen Patienten in allen Behandlungsgruppen waren Kaukasier) [nach 10-12]

	HBeAg-positive Patienten		HBeAg-negative Patienten	
	Tenofovir (n=176)	Adefovir (n=90)	Tenofovir (n=250)	Adefovir (n=125)
Mittleres Alter [Jahre]	34	34	44	43
Mittlerer HBV-DNS-Wert [\log_{10} Kopien/ml]	8,64	8,88	6,86	6,98
Mittlerer ALT-Wert [l. E./l]	142	155	128	164
Mittlerer HAI nach Knodell	8,3	8,5	7,8	7,8
Knodell-Fibrose-Score (Score 4) [%]	20	21	19	20

ALT: Alanin-Aminotransferase; HAI: Histologie-Aktivitäts-Index nach Knodell (Knodell necroinflammatory score)

Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, area under the curve) beobachtet.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde keine deutlich veränderte Pharmakokinetik von Tenofovir festgestellt.

Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und älteren Personen liegen nicht vor.

Klinische Ergebnisse

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofovir in der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurde in zwei Phase-III-Studien jeweils im Vergleich zu Adefovir untersucht.

Tab. 9. Wirksamkeit der Therapie mit Tenofovir über 48 Wochen im Vergleich zur Gabe von Adefovir bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte; Auswahl) [nach 10-12]

	HBeAg-positive Patienten		HBeAg-negative Patienten	
	Tenofovir (n=176)	Adefovir (n=90)	Tenofovir (n=250)	Adefovir (n=125)
Primärer Endpunkt	67%*	12%	71%*	49%
HBV-DNS-Wert <400 Kopien/ml	76%*	13%	93%*	63%
Histologische Verbesserung**	74%	68%	72%	69%
ALT-Normalisierung	68%*	54%	76%	77%
HBeAg-Verlust/Serokonversion	22%/21%	18%/18%	n. a.	n. a.
HBsAg-Verlust/Serokonversion	3%*/1%	0/0	0/0	0/0

*p-Wert versus Adefovir <0,05; **Reduktion im Knodell Entzündungs-Score um ≥ 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose

ALT: Alanin-Aminotransferase; n. a.: nicht anwendbar

HBeAg-Positive Patienten (Studie GS 174-0103)

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Telbivudin im Vergleich zu Adefovir bei HBeAg-positiven Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die zuvor überwiegend noch keine Behandlung der chronischen HBV-Infektion erhalten hatten, untersucht [10, 11]. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten in der Ausgangssituation sind in **Tabelle 8** zusammengefasst, sie waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Patienten wurden über 48 Wochen randomisiert im Verhältnis 2:1 mit Tenofovir (245 mg/d Tenofoviridisoproxil [als Fumarat], entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat; n=176) oder Adefovir (10 mg/d; n=90) behandelt. Im Anschluss an die doppelblinde Phase begann eine offene Weiterbehandlung aller Patienten mit Tenofovir, die bis zu einer Therapiedauer von insgesamt 5 Jahren fortgesetzt werden soll.

Primärer Endpunkt war das vollständige Therapieansprechen nach 48 Wochen, definiert als ein HBV-DNS-Wert von <400 Kopien/ml und histologische Verbesserung (Reduktion im Knodell Entzündungs-Score um ≥ 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose; eine Leberbiopsie wurde vor Behandlungsbeginn und nach 48 Wochen durchgeführt). Sekundäre Endpunkte waren:

- HBV-DNS-Wert <400 Kopien/ml
- Normaler ALT-Wert
- HBeAg- und HBsAg-Verlust und Serokonversion
- Histologische Verbesserung
- Resistenzüberwachung

Im primären Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tenofovir: Bei 67% der mit Tenofovir behandelten Patienten gegenüber 12% in der Adefovir-Gruppe wurde ein vollständiges Therapieansprechen festgestellt ($p < 0,001$). Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tenofovir wurde auch bei den sekundären Endpunkten Reduktion des HBV-DNS-Werts <400 Kopien/ml, Normalisierung der ALT-Werte und HBsAg-Verlust/Serokonversion gezeigt (**Tab. 9**).

In der doppelblinden Behandlungsphase der Studie wurde keine Resistenz gegenüber Tenofovir nachgewiesen.

HBeAg-negative Patienten

In einer randomisiert und doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Tenofovir bei überwiegend nicht vorbehandelten, HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung im Vergleich zu der von Adefovir untersucht [10, 12]. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren in der Ausgangssituation vergleichbar (**Tab. 8**).

Im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden 250 Patienten mit Tenofovir (245 mg/d Tenofoviridisoproxil [als Fumarat]) und 125 Patienten mit Adefovir (10 mg/d) über 48 Wochen behandelt. An diese doppelblinde Behandlungsphase anschließend begann eine offene Weiterbehandlung aller Patienten mit Tenofovir, die über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren fortgesetzt werden soll.

Primärer Endpunkt war das vollständige Therapieansprechen nach 48 Wochen, definiert als ein HBV-DNS-Wert von <400 Kopien/ml und histologische Verbesserung (Reduk-

tion im Knodell Entzündungs-Score um ≥ 2 Punkte ohne Verschlechterung der Fibrose; eine Leberbiopsie wurde vor Behandlungsbeginn und nach 48 Wochen durchgeführt). Sekundäre Endpunkte waren:

- HBV-DNS-Wert < 400 Kopien/ml
- Normaler ALT-Wert
- Histologische Verbesserung
- Resistenzüberwachung

Für die Behandlung mit Tenofovir konnte gegenüber der mit Adefovir im primären Endpunkt ein signifikanter Unterschied gezeigt werden: Vollständiges Ansprechen auf die Therapie zeigten 71 vs. 49% der Patienten ($p < 0,001$). Auch in sekundären Endpunkten konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Tenofovir gezeigt werden (Tab. 9). Hervorzuheben ist hier, dass 93% der mit Tenofovir behandelten Patienten gegenüber 63% der Patienten, die Adefovir erhielten, eine Reduktion des HBV-DNS-Werts < 400 Kopien/ml erreichten ($p < 0,001$).

Es wurde keine Resistenz gegenüber Tenofovir in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie nachgewiesen.

Vorbehandelte Patienten

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Tenofovir bei 168 vorbehandelten Patienten mit chronischer HBV-Infektion untersucht [13]. Die Patienten hatten mit der Tenofovir-Behandlung zwischen 2002 und 2007 begonnen.

131 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien wie Therapie mit Tenofovir > 6 Monate und HBV-DNS-Wert > 10^4 Kopien/ml, ihre Daten konnten letztendlich ausgewertet werden. Der mittlere HBV-DNS-Wert dieser Patienten lag bei $10^{7,6}$ Kopien/ml ($\pm 10^{1,5}$ Kopien/ml). 65% der Patienten waren HBeAg-positiv.

93% der Patienten waren mit Lamivudin, 85% mit Adefovir vorbehandelt. Bei 62% der Patienten konnte die YMDD-Mutation (Lamivudin-Resistenz) und bei 19% der Patienten konnten Mutationen, die mit einer Resistenz gegenüber Adefovir in Verbindung gebracht werden, nachgewiesen werden.

Nach 12 Monaten Therapie mit Tenofovir (245 mg/d Tenofoviridisoproxil [als Fumarat]) waren die Daten von 101 Patienten auswertbar. Den primären Endpunkt, eine Reduktion der Viruslast auf einen HBV-DNS-Wert < 400 Kopien/ml, erreichten zu diesem Zeitpunkt 85% der Patienten. Bei 19% der Patienten wurde eine HBeAg-Serokonversion erreicht, bei 2% ein HBsAg-Verlust.

Weder die Vortherapie noch die Lamivudin-Resistenz hatte hierbei einen Einfluss auf das Therapieergebnis. Bei Patienten mit Adefovir-Resistenz wurde eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer maximalen Unterdrückung der Virusvermehrung festgestellt.

Verträglichkeit

Umfangreiche Daten zur Verträglichkeit von Tenofovir liegen bereits aus klinischen Studien mit HIV-Infizierten und Berichten nach der Zulassung und Markteinführung des Arzneistoffs für die HIV-Therapie vor [10]. Hinzu kommen nun die Daten aus den beiden Phase-III-Studien mit Patienten mit chronischer HBV-Infektion. Die Therapie mit Tenofovir wurde insgesamt gut vertragen. Als unerwünschte

Wirkungen, die vermutlich im Zusammenhang mit der Therapie mit Tenofovir stehen, wurden berichtet:

- Kopfschmerzen (häufig; $\geq 1/100$, < $1/10$)
- Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Bauchaufblähung, Flatulenz (häufig)
- Erhöhte ALT-Werte (häufig)
- Ermüdung (häufig)

Zu den nach der Markteinführung von Tenofovir berichteten unerwünschten Wirkungen zählen:

- Laktatazidose (selten; $\geq 1/10000$, < $1/1000$)
- Dyspnoe (sehr selten; < $1/10000$)
- Pankreatitis (selten)
- Erhöhte Transaminasen (selten), Hepatitis (sehr selten)
- Exanthem (selten)
- Myopathie, Osteomalazie (Häufigkeitsangabe nicht möglich; jeweils im Zusammenhang mit einer proximalen renalen Tubulopathie)
- Nierenversagen, akutes Nierenversagen, proximale Tubulopathie, erhöhter Creatinin-Wert (selten)
- Akute Tubulusnekrose (sehr selten)
- Nephritis, nephrogener Diabetes insipidus (Häufigkeitsangabe nicht möglich)
- Asthenie (sehr selten)

Wechselwirkungen

Das Risiko für Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofovir und Arzneistoffen, die über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem metabolisiert werden, wird als gering bewertet [10].

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Arzneistoffen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder wie Tenofovir über die Transportproteine hOAT1 und 3 oder MRP4 in den Nieren aktiv sezerniert werden, können Veränderungen der Plasmakonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneistoff auftreten. Wird Tenofovir im Rahmen einer hoch aktiven antiretroviralen Therapie in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen wie den Ritonavir-geboosterten Proteasehemmern Atazanavir, Lopinavir und Darunavir oder dem nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer Didanosin eingesetzt, ist mit einer gegenseitigen Beeinflussung der Pharmakokinetik zu rechnen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen, jedoch könnten aufgrund erhöhter Tenofovir- bzw. Didanosin-Plasmakonzentrationen unerwünschte Wirkungen von Tenofovir bzw. Didanosin verstärkt werden. Didanosin sollte daher nicht gleichzeitig mit Tenofovir eingesetzt werden, bei der gleichzeitigen Anwendung der anderen genannten antiretroviralen Arzneistoffe und Tenofovir wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Tenofovir darf nicht gleichzeitig mit Adefovir angewendet werden. Gleiches gilt für antiretrovirale Kombinationspräparate, die Tenofovir enthalten (Truvada®, Atripla®).

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Tenofovir sollte den Patienten angeboten werden, einen Test auf HIV-Antikörper durchzuführen, da Tenofovir im Fall einer HBV/HIV-

Koinfektion nur im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte. Aufgrund der Wirkung von Tenofovir auch gegen HIV besteht andernfalls das Risiko einer Resistenzentwicklung.

Die empfohlene tägliche Dosis für die Therapie der chronischen HBV-Infektion (und der HIV-Infektion) beträgt 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) zu einer Mahlzeit. Die Therapie ist zunächst erst einmal als eine Dauertherapie zu betrachten (siehe Abschnitt Therapieempfehlungen).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte Tenofovir nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, Gleiches gilt für die Anwendung bei Patienten, die vor Kurzem oder gleichzeitig mit anderen nephrotoxischen Arzneistoffen (z. B. Aminoglykosiden, Vancomycin, Foscarnet, Ganciclovir, Tacrolimus) behandelt wurden/werden. Wird die Behandlung mit Tenofovir begonnen, ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich. Im Fall einer Anwendung von Tenofovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird je nach Ausmaß der Beeinträchtigung eine Anpassung des Dosierungsintervalls empfohlen: Bei leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 50–80 ml/min) kann die einmal tägliche Gabe beibehalten werden, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 30–49 ml/min) sollte das Dosierungsintervall verdoppelt werden und die Einnahme dementsprechend alle 48 Stunden erfolgen. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) sollte Tenofovir nur eingesetzt werden, wenn keine Alternative zur Verfügung steht. Das Dosierungsintervall sollte in diesem Fall auf 72 bis 96 Stunden ausgedehnt werden. Bei hämodialysepflichtigen Patienten sollte Tenofovir alle sieben Tage im Anschluss an eine Hämodialysesitzung verabreicht werden.

Aufgrund des Risikos für Exazerbationen der Lebererkrankung unter der Therapie mit Tenofovir wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen. In den beiden Phase-III-Studien wurde bei 2,6% der mit Tenofovir behandelten Patienten ein Anstieg des ALT-Werts um mehr als das 10fache gegenüber dem oberen Normwert (>2fach gegenüber der Ausgangssituation) beobachtet. Der Anstieg des ALT-Werts wurde nach im Median 8 Wochen Therapie beobachtet; der Anstieg war bei fortgesetzter Therapie reversibel.

Bei Patienten mit Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption darf Tenofovir aufgrund des Gehalts an Lactose-Monohydrat in der Formulierung nicht angewendet werden.

An die Gefahr von Laktatazidosen bei der Therapie mit Nucleosid- und Nucleotidanaloga muss gedacht werden, Warnsymptome können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen sein.

Kosten der Therapie

Die Tagestherapiekosten (reine Arzneimittelkosten) für die Therapie mit Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) in der empfohlenen Dosis von 245 mg einmal täglich betragen gerundet 16,72 Euro (Apothekenverkaufspreis, Rote Liste®, Stand November 2008). Die entsprechenden Tagestherapiekosten für die Therapie mit Lamivudin betragen gerundet 4,26 Euro (empfohlene Dosierung: 100 mg einmal täglich).

Therapieempfehlungen

Mit Telbivudin und Tenofovir stehen nun insgesamt fünf Nucleosid- bzw. Nucleotidanaloga für die Therapie der chronischen HBV-Infektion zur Verfügung. Für die Entscheidung, wann welcher dieser Arzneistoffe eingesetzt werden sollte, um die angestrebte rasche maximale und dauerhafte Suppression der Virusvermehrung zu erreichen, sind unter anderem zwei arzneistoffspezifische Charakteristika entscheidend:

- Antivirale Potenz mit Blick auf das Risiko für eine Resistenzselektion (das Risiko einer Resistenzselektion ist umso niedriger, je stärker die Virusvermehrung unterdrückt wird)
- „Genetische Barriere“ mit Blick wiederum auf das Risiko für eine Resistenzselektion (das Risiko für eine Resistenzselektion ist umso niedriger, je höher die „genetische Barriere“ ist, das heißt, wenn also erst mehrere bzw. seltene Mutationen zur Resistenz führen)

Nach den im Frühjahr 2007 aktualisierten nationalen Behandlungsempfehlungen [3] kommen Nucleos(t)idanaloga dann zum Einsatz, wenn eine Interferon-Therapie, die stets zeitlich begrenzt ist und die Chance auf einen anhaltenden Therapieerfolg bietet, nicht möglich ist.

Kontraindikationen für die Therapie mit Interferon sind unter anderen Schwangerschaft, Stillzeit, stark erhöhte Transaminasen-Serumaktivität (>10fach gegenüber dem Normwert) und dekomensierte oder fortgeschrittene Leberzirrhose. Mit einem Ansprechen auf die Therapie mit Interferon assoziierte Faktoren, bei deren Vorliegen diese Therapie besonders empfohlen werden kann, sind in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Wird eine Nucleos(t)idanaloga-Therapie begonnen, sollte bei Patienten mit *Leberzirrhose* ein Arzneistoff mit hoher genetischer Barriere (Entecavir oder Tenofovir) oder eine Kombination (Nucleosid- + Nucleotidanaloga) eingesetzt werden, um einer Resistenzselektion und damit einem Therapieversagen vorzubeugen und die Prognose der Patienten zu verbessern.

Kann eine Leberzirrhose ausgeschlossen werden, dient die Viruslast in der Ausgangssituation als Entscheidungskriterium bei der Arzneistoffwahl:

- HBV-DNS-Wert <10⁶ Kopien/ml: Alle zugelassenen Nucleos(t)idanaloga können prinzipiell eingesetzt werden.
- HBV-DNS-Wert >10⁶ Kopien/ml: Das Risiko für eine Lamivudin-Resistenz wird als hoch bewertet, es sollten stärker antiviral wirksame Arzneistoffe eingesetzt werden (z. B. Entecavir, Telbivudin, Tenofovir).
- HBV-DNS-Wert >10⁹ Kopien/ml: Der Einsatz von Arzneistoffen mit sowohl hoher genetischer Barriere als auch

Tab. 10. Faktoren, die mit einem Ansprechen auf eine Interferon-Therapie assoziiert sind, so dass eine Interferon-Therapie besonders empfohlen werden kann [nach 3]

HBV-Genotyp A
Niedrige Viruslast (<10 ⁶ Kopien/ml bzw. 2 x 10 ⁵ I. E./ml)
≥2fach erhöhte Transaminase (ideal: ≥5fach erhöhte Transaminasen)
Nicht vorbehandelte Patienten

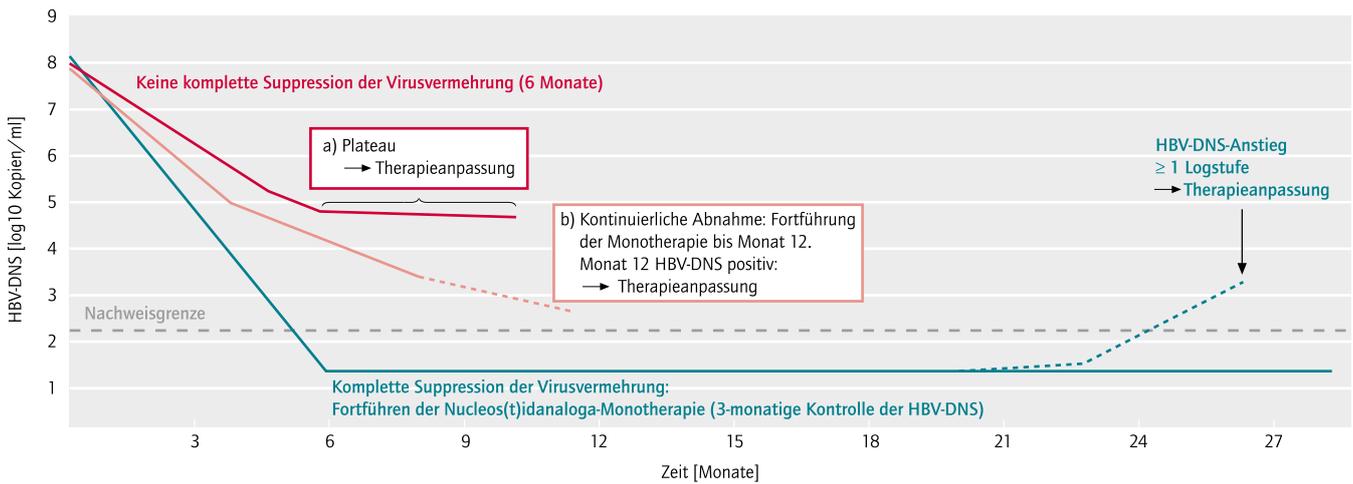


Abb. 5. Algorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion mit Nucleos(t)idanaloga; Empfehlungen laut nationaler Konsensus-Leitlinie [nach Berg T. Therapie der Hepatitis B – Aktueller Stand und Perspektiven. Gastroenterologie 2006;2:117–25]

Tab. 11. Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen auf die Therapie mit Nucleos(t)idanaloga (Vorschläge) [nach 3]

Nicht ausreichendes Ansprechen auf	Optionen für die Therapieanpassung*
Lamivudin	Entecavir, Adefovir, Telbivudin, Tenofovir
Adefovir (nicht mit Lamivudin vorbehandelte Patienten)	Entecavir, Telbivudin, Lamivudin, Tenofovir
Adefovir (mit Lamivudin vorbehandelte Patienten)	Wechsel von Adefovir auf Tenofovir, Zugabe von Entecavir (unter Beibehalten von Adefovir)
Adefovir unter kombinierter Therapie mit Lamivudin	Wechsel von Adefovir auf Tenofovir, Wechsel von Lamivudin auf Entecavir
Entecavir	Adefovir, Tenofovir
Telbivudin	Adefovir, Entecavir, Tenofovir
Tenofovir	Entecavir, Telbivudin, Lamivudin

*Vorschläge nicht durch Ergebnisse kontrollierter Studien belegt; bislang noch unklar, ob bei nicht ausreichendem Therapieansprechen ohne Nachweis einer entsprechenden Resistenz ein Wechsel der Therapie oder ein „add-on“ durchgeführt werden soll

hoher antiviraler Wirkung (z. B. Entecavir, Tenofovir) oder einer Kombination (Nucleosid- + Nucleotidnalogon) wird als sinnvoll betrachtet.

Nach Therapiebeginn wird zu einer Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie nach 4 bis 6 und nach 12 Wochen sowie anschließend alle 3 Monate geraten, damit Resistenzen möglichst frühzeitig entdeckt werden und die Therapie entsprechend angepasst werden kann. Ein Algorithmus für das Monitoring der Therapie ist in **Abbildung 5** gezeigt. In **Tabelle 11** und **12** sind Vorschläge zur Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen auf die Therapie (d. h. nach 6 Monaten Therapie HBV-DNS-Wert $>10^3$ Kopien/ml; kein fortgesetzter Abfall des HBV-DNS-Werts) und bei Resistenzentwicklung unter der Therapie (d. h. Anstieg des HBV-DNS-Werts ≥ 1 Logstufe) zusammengefasst. Wichtig ist hierzu die Kenntnis von Kreuzresistenzen (**Tab. 13**).

Bei virologischem Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten, das heißt, bei einer Reduktion der Virusmenge im

Tab. 12. Therapieanpassung bei Resistenz unter der Therapie mit Nucleos(t)idanaloga (Vorschläge) [nach 3]

Resistenz unter	Optionen für die Therapieanpassung*
Lamivudin	Zugabe von Adefovir, Zugabe von oder Wechsel auf Tenofovir, Wechsel auf Entecavir
Adefovir (nicht mit Lamivudin vorbehandelte Patienten)	Zugabe von Entecavir, Zugabe von Telbivudin, Zugabe von Lamivudin
Adefovir (mit Lamivudin vorbehandelte Patienten)	Zugabe von Entecavir, Wechsel von Adefovir auf Tenofovir
Adefovir unter kombinierter Therapie mit Lamivudin	Wechsel von Lamivudin auf Entecavir, Wechsel von Adefovir auf Tenofovir
Entecavir	Zugabe von Adefovir, Zugabe von Tenofovir
Telbivudin	Zugabe von Adefovir, Zugabe von Tenofovir, Wechsel auf Entecavir
Tenofovir	Zugabe von Entecavir, Zugabe von Telbivudin, Zugabe von Lamivudin

*Vorschläge teilweise nicht durch Ergebnisse kontrollierter Studien belegt

Serum unter die Nachweisgrenze, ist die Prognose für ein lang anhaltendes Ansprechen unter Beibehaltung der antiviralen Therapie sehr günstig. In einer Subanalyse der GLOBE-Studie wurde beispielsweise gezeigt, dass die Aussichten für einen langanhaltenden Nutzen der Therapie mit einer möglichst raschen und deutlichen Reduktion der Virusmenge steigen. Das Therapieergebnis nach Woche 24 war entscheidend für den weiteren Therapieerfolg. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine Virusmenge im Blut von <300 Kopien/ml (60 I.E./ml) aufwiesen, deren Viruslast also unter der Nachweisgrenze lag (PCR-Negativität), hatten eine günstige Prognose, sie zeigten:

- Häufiger PCR-Negativität auch nach 2 Jahren
- Häufiger HBeAg-Serokonversion nach 2 Jahren
- Geringere Resistenzrate nach 2 Jahren (**Abb. 6**)

Die optimale Dauer der Therapie ist nicht bekannt. Nach dem EMEA-Zulassungstext von Telbivudin und Tenofovir sollte die Therapie bei HBeAg-positiven Patienten nach einer bestätigten HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und

Tab. 13. Resistenzprofil von HBV-Varianten mit Mutationen im Polymerase-Gen gegenüber Nucleos(t)idanaloga [nach 3]

	Nucleosidanaloga			Nucleotidanaloga	
	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
L180M	+	+	(+)*		
A181V/T	+		-	+	
T184/GS			+*		
S202I			+*		
M204V	(+)	(+)	(+)*		
L180M + M204V	+	+	(+)*		
M204I	+	+	?		
M204S	+		?		
N236T			-	+	
I169T + M250V			+*		

*Polymerase-Varianten 184, 202 und 250 sind nur bei gleichzeitigem Austausch an Aminosäureposition 180 und 204 mit Entecavir-Resistenz verbunden; bei isolierten Mutationen an Codon 180 und 204 ist Entecavir noch wirksam, allerdings mit geringerer Effektivität (+): Aminosäurenaustausche nur in Kombination mit anderen Austauschen beobachtet

HBV-DNS-Verlust mit Nachweis von Anti-HBe-Antikörpern) über mindestens 6 bis 12 Monate fortgesetzt werden oder bis zu einer HBs-Serokonversion. Bei HBeAg-negativen Patienten wird empfohlen, die Therapie mindestens bis zu einer HBs-Serokonversion fortzuführen.

Nucleos(t)ide analogs - telbivudine and tenofovir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection

In Germany, there are now three nucleoside analogs (lamivudine, entecavir and telbivudine) and two nucleotide analogs (adefovir and tenofovir) approved for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Based on the antiviral potency and resistance profile of these antiviral drugs national guidelines worked out their best use in order to achieve complete viral suppression in the majority of patients. Telbivudine and tenofovir are highly potent, tenofovir has a favorable resistance profile.

Keywords: Telbivudine, tenofovir, chronic hepatitis b virus infection, nucleosid analogs, nucleotid analogs

Literatur

1. http://www.rki.de/cln_091/nn_468102/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/49_07.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/49_07.pdf
2. http://www.rki.de/cln_048/nn_195838/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO_Empfehlungen/Aktuelles/aktuelles_node.html?_nnn=true
3. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion. Z Gastroenterol 2007;45:1-50.

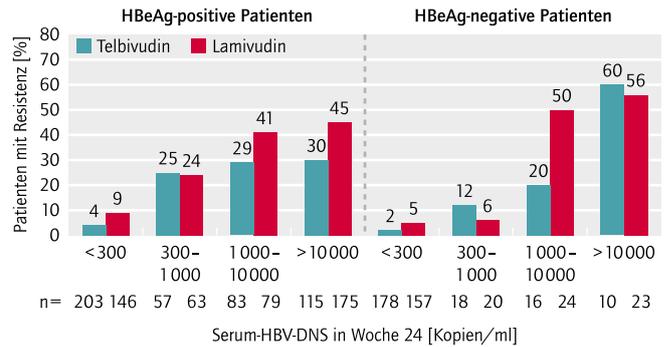


Abb. 6. Resistenzentwicklung in Abhängigkeit vom virologischen Ansprechen auf die Therapie in Woche 24: Daten nach 2 Jahren Therapie mit Telbivudin oder Lamivudin [nach 9]

4. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
5. Fachinformation Sebivo®, Stand April 2007.
6. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-88.
7. Gane E, et al. A randomized trial of switching to telbivudine (LdT) vs lamivudine in lamivudine experienced patients: week 24 primary analysis. Hepatology 2006;44: Abstract 1007.
8. Bzowej N, et al. A randomized trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results. Hepatology 2006;44:563A.
9. Di Bisceglie A, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. Hepatology 2006;44:230A #112.
10. Fachinformation Viread®, Stand April 2008.
11. Heathcote J, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (The Liver Meeting 2007), Boston, 2.-6. November 2007; Abstract #LB6.
12. Marcellin P, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (The Liver Meeting 2007), Boston, 2.-6. November 2007; Abstract #LB2.
13. van Bömmel F, et al. Response after one year of tenofovir mono-therapy in HBV-monoinfected patients with prior nucleos(t)ide analogue experience. Digestive Disease Week 2008, Sand Diego, May 17-22; Oral presentation.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nucleos(t)idanaloga bei HBV-Infektion

Fragen zum Thema

1. Was trifft zu? Als wichtiger Surrogatparameter für die Prognose von Patienten mit chronischer HBV-Infektion und wichtiger Parameter für das Therapiemonitoring gilt insbesondere

- A die Virusmenge im Blut (HBV-DNS-Wert)
- B der Knodell-Fibrose-Score
- C die ALT-Serumaktivität
- D der Histologie-Aktivitäts-Index nach Knodell

2. Welche Aussage zu den Vor-/Nachteilen von Nucleos(t)idanaloga gegenüber Interferon in der Therapie chronischer HBV-Infektionen ist falsch?

- A Vorteilhaft ist die starke antivirale Wirkung der Nucleos(t)idanaloga.
- B Vorteilhaft ist die begrenzte Therapiedauer von 6 bis 12 Monaten beim Einsatz der Nucleos(t)idanaloga.
- C Nachteilig ist das Risiko der Resistenzentwicklung gegenüber den Nucleos(t)idanaloga.
- D Vorteilhaft ist die orale Applikation der Nucleos(t)idanaloga.

3. Welche Aussage ist falsch?

- A Telbivudin ist ein Nucleosidanalogen.
- B Tenofovir ist ein Nucleotidanalogen.
- C Tenofovir ist seit 2002 zur HIV-Therapie zugelassen.
- D Telbivudin wirkt auch gegen HI-Viren.

4. Pharmakokinetik von Telbivudin: Was trifft nicht zu?

- A Es wird nicht über CYP450-Enzyme metabolisiert.
- B Es wird überwiegend über die Fäzes ausgeschieden.
- C Die Plasmaeiweißbindung ist mit etwa 3,3% gering.
- D Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt $41,8 \pm 11,8$ h.

5. GLOBE-Studie: Was trifft zu? Primärer Endpunkt war

- A die Reduktion der Virusmenge im Blut $< 10^5$ Kopien/ml (gleichzeitig Normalisierung der Transaminasen oder HBeAg-Verlust)
- B ein HBsAg-Verlust
- C die Normalisierung des ALT-Werts
- D ein HBeAg-Verlust

6. Phase-III-Studien mit Telbivudin: Was trifft nicht zu?

- A Die Wirksamkeit von Telbivudin wurde mit der von Lamivudin verglichen.
- B Bei der Umstellung von Adefovir auf Telbivudin wurde gegenüber der fortgesetzten Adefovir-Therapie eine signifikant bessere Reduktion der Virusmenge im Blut beobachtet.
- C Bei der Umstellung von Lamivudin auf Telbivudin wurde verglichen mit der fortgesetzten Lamivudin-Therapie

eine signifikant größere Reduktion der Virusmenge im Blut beobachtet.

- D In der GLOBE-Studie wurde keine Resistenz gegenüber Telbivudin beobachtet.

7. Verträglichkeit von Telbivudin und Tenofovir: Was trifft nicht zu?

- A In der GLOBE-Studie traten unter Telbivudin Fälle leichter vorübergehender Myopathie auf.
- B Unter Telbivudin traten in der GLOBE-Studie erhöhte Creatinkinase-Werte auf.
- C Unter Tenofovir wurden Kopfschmerzen häufig beobachtet.
- D Nierentoxizität wurde unter Tenofovir auch nach der Markteinführung nicht beobachtet.

8. Pharmakokinetik von Tenofovir: Was trifft zu?

- A Es wird über CYP3A4 metabolisiert.
- B Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Urin.
- C Die Plasmaeiweißbindung ist sehr hoch.
- D Bei der Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten wurde keine Veränderung in der Pharmakokinetik beobachtet.

9. Welche Aussage zu den Phase-III-Studien mit Tenofovir trifft zu? Primärer Endpunkt war

- A die Normalisierung des ALT-Werts
- B eine Resistenzentwicklung
- C eine histologische Verbesserung
- D ein vollständiges Therapieansprechen (Reduktion des HBV-DNS-Werts < 400 Kopien/ml und histologische Verbesserung)

10. Therapieempfehlungen: Was trifft nicht zu?

- A Antivirale Potenz und genetische Barriere sind wichtige Charakteristika der Nucleos(t)idanaloga für die Therapiewahl.
- B Zunächst ist der Einsatz von Interferon abzuwägen.
- C Bei Patienten mit Leberzirrhose sollten Nucleos(t)idanaloga mit hoher genetischer Barriere eingesetzt werden.
- D Die Virusmenge im Blut hat für die Therapiewahl in der Ausgangssituation keine Bedeutung.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 10

- 1 D, 2 B, 3 A, 4 A, 5 C, 6 D, 7 D, 8 B, 9 C, 10 A



Lernen + Punkten mit der AMT

Nucleos(t)idanaloga bei HBV-Infektion

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. _____
Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Dezember 2008 bis
15. Januar 2009)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Januar 2009** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Therapie der COPD – Fortschritte und Perspektiven

Andreas Rembert Koczulla, Robert Bals und Claus Vogelmeier, Marburg

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine Atemwegsobstruktion charakterisiert, die nicht vollständig reversibel und typischerweise progredient ist. Morphologisch kennzeichnend ist eine Entzündungsreaktion im Bereich der kleinen Atemwege, die durch inhalierte Partikel oder Gase mit dem Hauptverursacher Zigarettenrauch ausgelöst wird. Die Entzündungsantwort wird durch angeborene Immunmechanismen und adaptive Immunreaktionen vermittelt. Neben der lokalen Entzündung kommt es im Rahmen der COPD auch zu einer systemischen Inflammation, die im ursächlichen Zusammenhang mit den vielfältigen Komorbiditäten gesehen wird, die bei COPD-Patienten beobachtet werden. Der Verlauf der COPD ist mit den aktuell verfügbaren Medikamenten nach gegenwärtigem Kenntnisstand nur partiell zu beeinflussen. Die medikamentöse Therapie basiert auf einem Stufenkonzept, das sich vor allem am Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung orientiert. Auf pathophysiologischen Erkenntnissen aufbauende innovative Therapiekonzepte sind dringend notwendig, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

Arzneimitteltherapie 2008;26:451–60.

Nach der aktuellen Definition handelt es sich bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) um eine verhinderbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine nicht voll reversible und typischerweise progrediente Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Die Obstruktion wird im kausalen Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion im Bereich der kleinen Atemwege gesehen. Diese Definition rückt die Entzündung ins Zentrum der Pathogenese. Durch die Entzündung werden neben der Bronchialobstruktion strukturelle Veränderungen und eine mukoziliäre Dysfunktion induziert. Obwohl die COPD primär die Lunge betrifft, hat sie auch signifikante systemische Konsequenzen (GOLD, the global initiative for chronic obstructive lung disease 2006 [http://www.goldcopd.org]), die wiederum in kausalem Zusammenhang damit gesehen werden, dass die Entzündung nicht auf die Lunge beschränkt bleibt, sondern auf den Systemkreislauf übergreift.

Im Folgenden sollen kurz die Pathophysiologie und die Standardtherapie der COPD basierend auf den 2006 [1] und 2007 [2] erschienenen Leitlinien erläutert werden. Im zweiten Teil sollen Fortschritte und medikamentöse Perspektiven dargestellt werden. Dabei werden nicht nur Medikamente in fortgeschrittenen Entwicklungsphasen, sondern auch experimentelle Ansätze diskutiert.

Ätiologie und Epidemiologie

Etwa 80 bis 90 % der bei uns auftretenden COPD-Erkrankungen sind durch aktives Zigarettenrauchen bedingt. Eine erhöhte COPD-Prävalenz zeigt sich auch bei Bewohnern von ländlichen Gegenden und älteren Patienten. Als Risikofaktoren gelten ebenfalls ein erniedrigter Body-Mass-Index

(BMI), gehäufte pulmonale Infekte während der Wachstumsperiode, Kochen mit offenem Feuer ohne Kaminabzug [3] und Exposition gegenüber organischen Stäuben. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass passives Rauchen mit einer deutlichen Prävalenzsteigerung für respiratorische Symptome und COPD einhergeht [4].

Die in 12 Ländern durchgeführte BOLD-Studie (Burden of obstructive lung disease) zeigte eine Prävalenz für das Stadium II und höher für Männer von 11,8 % (\pm 7,9 %) und Frauen 8,5 % (\pm 5,8 %). Die Prävalenz nahm bei steigendem Alter und steigender Zahl der Zigaretten-Packungsjahre zu [5–7].

Intrapulmonale Entzündung

Die COPD ist durch eine abnorme Entzündungsreaktion charakterisiert. Durch Untersuchungen von bronchoskopisch und operativ gewonnenem Lungengewebe sowie Sputumproben konnte gezeigt werden, dass bei der COPD eine ausgeprägte Entzündung im Bereich der kleinen (und auch der großen) Atemwege vorliegt. Bereits bei leichten Formen der Erkrankung ist eine Entzündung nachweisbar, die mit steigendem Schweregrad zunimmt. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Entzündung, auch jahrelang nach Beendigung des Zigarettenrauchens persistiert [8]. So

Dr. med. Andreas Rembert Koczulla, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg, E-Mail: koczulla@med.uni-marburg.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals, Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	·FEV ₁ /VC < 70% ·FEV ₁ ≥ 80% ·mit/ohne Symptomatik	·FEV ₁ /VC < 70% ·50% > FEV ₁ < 80% ·mit/ohne Symptomatik	·FEV ₁ /VC < 70% ·30% > FEV ₁ < 50% ·mit/ohne Symptomatik	·FEV ₁ /VC < 70% ·FEV ₁ < 30% oder FEV ₁ < 50% plus chronische respiratorische Insuffizienz
	Vermeidung von Risikofaktoren; Gripeschutzimpfung; zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator			
	Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren; Rehabilitation			
	Zusätzlich inhalierbare Glucocorticoide bei wiederkehrenden Exazerbationen			
	Zusätzlich Sauerstoff-Langzeittherapie bei respiratorischer Insuffizienz; prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist			

Abb. 1. Einteilung der COPD in die Stufen 1 bis 4 abhängig von der Lungenfunktion und stadiengerechte Therapie nach Leitlinie [2]
FEV₁: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; VC: Vitalkapazität

konnte gezeigt werden, dass in den Biopsien von mehr als 100 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Entzündungszellbild von Rauchern und Ex-Rauchern mit COPD existieren [8].

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum die Entzündungsreaktion trotz nicht mehr bestehendem Stimulus fortschreitet. Dafür sind vielfältige Ursachen denkbar. Diese reichen von genetischen Faktoren bis zu früheren Infektionen. Es könnte sein, dass die chronische Kolonisierung der tieferen Atemwege von COPD-Patienten durch bakterielle Erreger oder Viren für die gesteigerte inflammatorische Reaktion verantwortlich ist. So konnte für 15 % der COPD-Patienten ein Chlamydia-pneumonia-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) geführt werden. Interessanterweise zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der Expression von Inflammationsmediatoren oder Transkriptionsfaktoren zwischen Patienten mit COPD, für die ein Chlamydien-Nachweis geführt werden konnte, und Patienten ohne Nachweis [9]. Vermutlich unterscheidet sich die Entzündung zwischen COPD-Patienten unterschiedlichen Schweregrads in erster Linie nicht in qualitativer, sondern in quantitativer Hinsicht. Grundsätzlich stellt man sich die Entwicklung der COPD-typischen Inflammation und deren Auswirkungen gegenwärtig so vor: Noxen wie Zigarettenrauch führen zu einer Aktivierung von Alveolarmakrophagen und Epithelzellen. Die Makrophagen werden als zentrale Zellen für die Induktion der Entwicklung einer COPD aufgefasst. In den Atemwegen, dem Lungenparenchym und der bronchoalveolären Lavage von Patienten mit COPD findet sich eine gesteigerte Zahl von Alveolarmakrophagen. Die Makrophagenaktivierung bedingt die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), Interleukin 8 (IL-8), Leukotrien B4 (LTB₄) und reaktiven Sauerstoffmetaboliten. Weiterhin sezernieren Makrophagen Proteasen wie Matrixmetalloproteasen [10]. Die Epithelzellen wurden früher immer als reine „Opfer“ des Geschehens aufgefasst. Es mehren sich aber die Befunde, die eine aktive Rolle der Epithelzellen zeigen. Die Aktivierung der genannten Zellen führt nach

aktueller Vorstellung zum Einstrom von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten [11].

Viele Studien haben gezeigt, dass es eine Korrelation zwischen der Zahl der CD-8-zytotoxischen T-Lymphozyten und dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion bei COPD-Patienten gibt. Der genaue Zusammenhang und die spezifische Rolle der T-Lymphozyten im Entzündungsprozess sind bis dato nicht vollständig verstanden.

Gestörtes Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen

Vor etwa 40 Jahren wurde die Vorstellung entwickelt, dass das Emphysem durch eine Destruktion von elastischen Fasern durch Elastasen entsteht. Dies ging auf klinische Beobachtungen von Laurell und Eriksson zurück, die erstmalig Patienten mit einem genetisch bedingten Mangel an Alpha-1-Antitrypsin, dem wichtigsten Inhibitor der neutrophilen Elastase, beschrieben [12, 13].

Es wurde im Weiteren die Protease/Antiproteasehypothese formuliert. Diese geht davon aus, dass eine Störung der physiologischen Homöostase zwischen Proteasen und ihren Inhibitoren die Empfänglichkeit der Lunge für die emphysemtypische Destruktion determiniert.

Reaktive Sauerstoffmetaboliten

Reaktive Sauerstoffmetaboliten werden oft auch unpräzise als „Sauerstoffradikale“ bezeichnet. Es handelt sich dabei um Formen des Sauerstoffs mit schädlichem Potenzial, die bei oxidativem Stress und damit bei verschiedensten Erkrankungen sowie beim Alterungsprozess eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen.

Reaktive Sauerstoffmetaboliten spielen eine essenzielle physiologische Rolle für die Signalübertragung und die transkriptionelle Regulation mit dem Ziel, die Homöostase der Zelle zu erhalten. Im Gegensatz dazu ist oxidativer Stress durch einen Überschuss an reaktiven Sauerstoffmetaboliten gekennzeichnet, was über Reaktionen mit Proteinen, Nukleinsäuren und Lipiden letztendlich zu einem Zellschaden führen kann.

Systemische Konsequenzen

Neben den krankheitstypischen Konsequenzen wie zunehmender Atemwegsobstruktion und Emphysembildung werden bei COPD-Patienten überzufällig häufig eine Reihe weiterer Erkrankungen beobachtet, wobei nicht klar ist, ob es sich um Komorbiditäten mit der gleichen Noxe (Zigarettenrauch) als Auslöser oder systemische Konsequenzen der COPD handelt. Die wichtigsten davon sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Myopathien, Osteoporose, Depression und Tumorleiden [2].

Standardtherapie der stabilen COPD

Die möglichen Behandlungsverfahren umfassen neben der medikamentösen Therapie Maßnahmen zur Prävention, Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung, apparative Therapieoptionen sowie bei ausgeprägtem Lungenemphysem invasive Behandlungsmaßnahmen.

Tab. 1. Übersicht über die nach Leitlinien empfohlene Therapie der COPD [1, 2]

Prävention	Medikamentöse Behandlung	Nichtmedikamentöse Behandlung	Apparative/operative Behandlung
Raucherentwöhnung	Anticholinergika	Körperliches Training	Sauerstofflangzeittherapie
Schutzimpfung*	Beta ₂ -Sympathomimetika	Ernährungsberatung	Nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatzhygiene	Glucocorticoide	Rehabilitation	Emphysemchirurgie
	Antibiotika	Physiotherapie	Lungentransplantation
	Theophyllin	Patientenschulung	
	Mukolytika		

*Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung

Einen Überblick über die nach Leitlinien möglichen Therapieoptionen der COPD geben **Abbildung 1** und **Tabelle 1**.

Prävention

Die Prävention ist essenziell, um die Entwicklung und Progression der COPD zu verhindern. Der Verzicht auf Tabakrauchen ist dabei die wichtigste Maßnahme. Multimodale Raucherentwöhnungsprogramme wurden entwickelt, die neben der Verhaltenstherapie auch eine Pharmakotherapie einschließen. Die Pharmakotherapie sollte in der Raucherentwöhnung eingesetzt werden, wenn die nichtmedikamentösen Maßnahmen erfolglos sind [2].

Bupropion

Die Erfolgsrate der Raucherentwöhnung ist mit dem Antidepressivum Bupropion (Zyban®) zusätzlich zu steigern [14]. Es wird angenommen, dass der Effekt der Raucherentwöhnung ebenso wie die antidepressiven Wirkungen über die Hemmung der Norepinephrin- und Dopamin-Aufnahme zustande kommt. Der Einsatz von Bupropion wird allerdings durch gastrointestinale Nebenwirkungen, gelegentlich auch durch Krampfanfälle limitiert. Bei schwerer Leberzirrhose bzw. Neigung zu Krampfanfällen und schwerer instabiler koronarer Herzkrankheit sollte die Substanz nicht eingesetzt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und Insomnie. Es besteht aber kein Zweifel, dass das Nutzen-/Risikoverhältnis bei Einhaltung der Kontraindikationen günstig ausfällt [2].

Vareniclin

Vareniclin (Champix®) ist eine weitere neue vielversprechende Option zur Raucherentwöhnung, die, wie in Studien gezeigt werden konnte, effektiver ist als das Antidepressivum Bupropion [14]. Vareniclin ist ein partieller Agonist am $\alpha_4\beta_2$ -Nicotinacetylcholin-Rezeptor. Typische Nebenwirkungen sind neben Übelkeit, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen Alpträume, Dyspepsie und Flatulenz [15, 16].

Es stand in der AMT

Vareniclin – Eine neue Substanz zur Raucherentwöhnung
AMT 2007;25:203-5.

Diesen Beitrag finden Sie auch auf der AMT-CD für Abonnenten und unter www.drugbase.de!

Rimonabant

Rimonabant (Acomplia®), ein Arzneistoff der ebenfalls zur Raucherentwöhnung entwickelt wurde, greift in das körpereigene Cannabinoid-System (Endocannabinoid-System) ein und vermittelt seine Wirkung über eine Hemmung von Cannabinoid-Rezeptoren des Subtyps CB₁ [17]. In den USA wurde die Substanz wegen psychischer Nebenwirkungen nicht zugelassen.*

Weitere Wirkstoffe sind Mecamylamin (Inversine®, in USA zugelassen), ein Nicotin-Rezeptorantagonist, der in Kombination mit Nicotin-Pflastern erfolgreich in der Raucherentwöhnung eingesetzt wird, sowie Monoaminoxidase-Inhibitoren und Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten. Auch Nicotin-Vakzine werden beforscht. Die Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe beeinflussen den individuellen Einsatz.

Nichtmedikamentöse Therapie

Rehabilitation/Trainingstherapie

Die Bedeutung der nichtmedikamentösen Therapie neben dem medikamentösen Therapieansatz wird in den neuen nationalen und internationalen Leitlinien verstärkt ausgeführt.

Wie in **Abbildung 1** aufgeführt sind Rehabilitationsmaßnahmen – ambulant oder stationär – bei den COPD-Schweregraden II bis IV empfohlener essenzieller Bestandteil der Behandlung.

Sauerstofflangzeittherapie

Die Sauerstofflangzeittherapie ist die bislang einzige zur Verfügung stehende Therapieform bei COPD, die mit einer nachweisbaren Verbesserung der Mortalität verbunden ist. Die Sauerstoffmessungen sollten repetitiv (z. B. bei halbjährlichen oder jährlichen Kontrolluntersuchungen), aber nicht in der Exazerbationsphase durchgeführt werden. Indikationen für die Sauerstofflangzeittherapie sind:

*Anmerkung der Redaktion: Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 23. Oktober 2008 das Ruhen der Zulassung von Rimonabant (Acomplia®) empfohlen, nachdem der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Nutzen-Schaden-Verhältnis von Rimonabant – vor allem aufgrund des Risikos für psychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen, Schlafstörungen, Angst und Aggression und der steigenden Zahl von Berichten über schwerwiegende psychiatrische Störungen und Suizide – negativ bewertet hat. In einem Rote-Hand-Brief teilte der Hersteller mit, dass Ärzte keine Neu- oder Wiederverordnungen des Arzneimittels vornehmen sollen und Patienten, die derzeit mit Acomplia® behandelt werden, ihren Arzt aufsuchen sollen, um die weitere Therapie zu besprechen. Weitere Informationen unter: http://www.bfarm.de/clin_029/nn_1095560/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/acompia.html__nnn=true

Tab. 2. Überblick über die Wirksamkeit der in Leitlinien empfohlenen aktuellen COPD-Medikation (in Klammern ist der jeweilige aktuelle Evidenzgrad angegeben) [1, 2]

	FEV ₁	Lungenvolumen	Dyspnoe	HRQoL	Exazerbationen	Belastbarkeit	Nebenwirkungen
Kurzwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika	Ja (A)	Ja (B)	Ja (A)	N.B.	N.B.	Ja (B)	Einzelne
Langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (B)	Minimal
Ipratropium	Ja (A)	Ja (B)	Ja (A)	Nein (B)	Ja (B)	Ja (B)	Einzelne
Tiotropium	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	Minimal
Inhalierbare Glucocorticoide	Ja (A)	N.B.	Ja (B)	Ja (A)	Ja (A)	N.B.	Einzelne
Kombinationen*	Ja (A)	N.B.	Ja (A)	Ja (A)	Ja (A)	N.B.	Einzelne
Theophyllin	Ja (A)	Ja (B)	Ja (A)	Ja (B)	N.B.	Ja (B)	Bedeutend

FEV₁: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HRQoL: Health related quality of life, Nachfrage nach einer Verbesserung der Lebensqualität;

N. B.: bislang nicht bestimmt

*Feste Kombinationen inhalierbarer Glucocorticoide und langwirksamer Beta₂-Sympathomimetika

- PaO₂ ≤ 55 mmHg mit und ohne Hyperkapnie
- PaO₂-Werte zwischen 55 mmHg und 59 mmHg bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, peripheren Ödemen als Hinweis auf ein Cor pulmonale oder einer Polyglobulie (Hämatokrit > 55 %) [2]

Medikamentöse Therapie – neue Wirkstoffe bekannter Wirkstoffgruppen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Wirksamkeit der in Leitlinien aktuell empfohlenen Wirkstoffe [1, 2].

Beta₂-Sympathomimetika

Beta₂-Sympathomimetika stellen die Basistherapie der COPD dar. Seit einiger Zeit stehen Substanzen zur Verfügung, die mindestens 12 Stunden wirken und die deshalb langwirksame Beta₂-Sympathomimetika genannt werden. Bisher sind in Deutschland Salmeterol (Aeromax®, Serevent®) und Formoterol (Foradil®, Oxis®) zugelassen. Zurzeit werden ultralang wirksame Beta₂-Sympathomimetika in Studien erprobt, im Besonderen sind das Arformoterol, Carmoterol und Indacaterol [18]. Bei der Mehrzahl dieser Verbindungen handelt es sich um (R,R)-Isomere, mit welchen die Desensibilisierung und Akkumulation kontrolliert werden sollen. Der Vorteil liegt in der einmal täglichen Anwendung.

Anticholinergika

Neben den bereits verfügbaren Anticholinergika Ipratropium (Atrovent®) und dem 24 Stunden wirksamen Agonisten am Muskarin-Rezeptor, Tiotropium (Spiriva®), sind weitere langwirksame Anticholinergika in Entwicklung oder in fortgeschrittenen Testphasen wie die quartäre Ammoniumverbindung Glycopyrrolat. Ein bronchodilatatorischer Effekt war hier auch noch 30 Stunden nach der Inhalation nachweisbar [18].

Beide Gruppen von Bronchodilatoren – langwirksame Beta₂-Sympathomimetika und Anticholinergika führen zu signifikanten Verbesserungen des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens (FEV₁), der Lungenvolumina, Atemnot, Lebensqualität, Exazerbationsfrequenz und Belastbarkeit. Für alle genannten Effekte ist die Evidenz hoch, wobei es zwischen beiden Substanzgruppen einen Unterschied gibt – alle bisherigen Studien mit Tiotropium zeigen eine Verbesserung der Belastbarkeit, wohingegen die Datenlage mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika diesbezüglich nicht ganz einheitlich ist.

Kombinationen von Bronchodilatoren

Die Kombination eines kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetikums und eines Anticholinergikums bewirkt, verglichen mit der Einzelsubstanz alleine, ausgeprägtere Effekte sowohl auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate als auch auf den Gesundheitsstatus [19, 20]. Allerdings lassen sich äquivalente therapeutische Effekte (zumindest auf die Lungenfunktion) häufig auch durch Dosissteigerung eines Bronchodilatators erreichen, solange die Dosis nicht durch unerwünschte Wirkungen limitiert wird. Auch die Kombination der lang wirkenden Substanzen Tiotropium und Formoterol erwies sich hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁, FVC [forcierte Vitalkapazität]) als wirksamer als die Einzelsubstanzen [21]. Gegenwärtig werden eine Reihe von fixen Kombinationen bestehend aus einem langwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum und einem langwirksamen Anticholinergikum entwickelt.

Glucocorticoide

Systemische Glucocorticoide in der Langzeitanwendung sind mit einer erhöhten Sterblichkeit von COPD-Patienten verbunden [22]. Inhalierbare Glucocorticoide sind bei der COPD bei Weitem nicht so wirksam wie bei Asthma bron-

chiale: Nach den aktuellen Leitlinien sind sie bei Patienten mit einem $FEV_1 < 50\%$ des Solls und wiederholten Exazerbationen indiziert. Für Patienten in diesem Stadium der Erkrankung konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von inhalierbaren Glucocorticoiden die Exazerbationsfrequenz senkt und die Verschlechterung der Lebensqualität verlangsamt [23, 24]. Eine Verlangsamung des Lungenfunktionsverlusts konnte für inhalierbare Glucocorticoide als Monotherapie nicht überzeugend belegt werden [23, 25].

Kombinationen aus langwirksamen Beta_2 -Sympathomimetika und Glucocorticoiden

Bislang sind für die Behandlung der COPD fixe Kombinationen aus Fluticason (Flutide[®]) und Salmeterol sowie Budesonid (z. B. Pulmicort[®]) und Formoterol zugelassen. Die Kombinationstherapie ist gegenüber Placebo hinsichtlich Exazerbationsraten, Lungenfunktion und Lebensqualität überlegen. In einer großen Studie hat die Kombination Fluticason/Salmeterol (atmadisc[®], Viani[®]) die Exazerbationsrate im Vergleich zu den Einzelsubstanzen nicht signifikant gesenkt [26]. In vier Studien war die Kombination Budesonid/Formoterol (Symbicort[®]) bezüglich der Senkung der Exazerbationsrate signifikant besser als Formoterol [27–30]. Hinsichtlich der Lebensqualität sind die Ergebnisse der Kombinationspräparate in den genannten Studien, was den Vergleich zu den Einzelsubstanzen betrifft, uneinheitlich. Bezüglich der Symptome und der Häufigkeit der Anwendung von Akutmedikation waren beide Kombinationen den Einzelsubstanzen überlegen [26, 28, 30].

Die Behandlung mit beiden Kombinationen führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zum inhalierbaren Glucocorticoid alleine. Die Kombination Fluticason/Salmeterol war hinsichtlich der erzielten Lungenfunktionsveränderungen Salmeterol überlegen, während die Kombination Budesonid/Formoterol keine signifikanten Unterschiede zur Behandlung mit Formoterol zeigte. Mögliche Auswirkungen der Kombinationspräparate auf die Therapieadhärenz und damit den Langzeiterfolg liegen bislang nicht vor. Die TORCH-Studie (Towards a revolution in COPD health) hatte die Gesamtsterblichkeit als primären Endpunkt. Die Sterblichkeit in der Fluticason-Salmeterol-Gruppe war um 17,5 % gegenüber der Placebo-Gruppe vermindert, wobei der Unterschied das Signifikanzniveau ($p = 0,052$) knapp verfehlte [27, 31]. Aus dieser Studie ergaben sich auch erste Anhaltspunkte dafür, dass der Einsatz von Fixkombinationen zu einer Modifikation der Erkrankung in dem Sinne führen könnte, dass die Dynamik der Lungenfunktionsverschlechterung reduziert wird.

Theophyllin

Der Phosphodiesterasehemmer Theophyllin (z. B. Euphylong[®]) ist ein schwächerer Bronchodilatator im Vergleich zu den obengenannten Beta_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika [32].

Die Substanz ist zudem durch ein breites Spektrum an möglichen Nebenwirkungen (Koma, Arrhythmien, Hyperventilation, Übelkeit, Bauchschmerzen, Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Krampfleiden) belastet, die gelegentlich auch bei Theophyllin-Konzentrationen im therapeutischen

Tab. 3. Antibiotika-Empfehlung nach S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie“ [nach 61, 62]

Konstellation	Empfohlene Antibiotika
Stadium I oder II	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aminopenicilline (ggf. plus Beta-Lactamase-Inhibitoren) ■ Oralcephalosporine ■ Tetracycline ■ (Makrolide)
Stadium III oder IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitor (Amoxicillin + Clavulansäure [Augmentan[®]] oder Sultamicillin [Unacid[®]]) oder ■ Fluorchinolone mit Pneumokokken-Wirksamkeit (Levofloxacin [Tavanic[®]], Moxifloxacin [Avalox[®]])
Bei Pseudomonas-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fluorchinolone mit Pseudomonaswirksamkeit (Ciprofloxacin [z. B. Ciprobay[®]], Levofloxacin), oder ■ Cephalosporine mit Pseudomonas-Wirksamkeit (Ceftazidim [z. B. Fortum[®]])

Bereich beobachtet werden. Theophyllin sollte deshalb nur dann eingesetzt werden, wenn Anticholinergika und/oder Beta_2 -Sympathomimetika nicht ausreichend wirksam sind oder nicht in Betracht kommen. Zur Identifikation von Theophyllin-Respondern eignet sich der Auslassversuch. Dabei wird Theophyllin in einer stabilen Krankheitsphase abgesetzt. Wenn im Verlauf der folgenden 1 bis 3 Tage die Dyspnoe zunimmt oder sich die Funktionswerte verschlechtern, ist eine Langzeittherapie gerechtfertigt [2].

Medikamentöse Therapie der COPD-Exazerbation

Neben der Intensivierung der bronchodilatatorischen Behandlung ist die Gabe von Glucocorticoiden der wichtigste Eckpfeiler der Therapie einer höhergradigen COPD-Exazerbation.

Glucocorticoide

Glucocorticoide sollen oral oder intravenös zusätzlich zur Gabe von Bronchodilatoren eingesetzt werden. Sie verkürzen die Genesungszeit und führen zu einer rascheren Besserung der Lungenfunktion [33, 34]. Eine Dosis von 20 bis 40 mg Prednisolonäquivalent über 10 bis 14 Tage wird empfohlen. Eine längere Behandlungsdauer führt nicht zu besseren Effekten. Mit längerer Behandlungsdauer erhöht sich aber das Risiko von unerwünschten Effekten [34]. Die stufenweise Reduktion der Dosis („Tapering“) wird ausdrücklich nicht empfohlen. Mit dem Tapering ist das Risiko verbunden, dass der Patient sich im Verlauf der Reduktion verschlechtert und daraus die Indikation zur Glucocorticoid-Dauertherapie abgeleitet wird.

Antibiotika

Antibiotika sind nur bei der Exazerbation infolge eines bakteriellen Infekts wirksam. Für eine bakterielle Exazerbation spricht neben einer Zunahme der Dyspnoe eine gleichzeitige Steigerung von Sputummenge und -purulenz. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die optimale Wahl des Antibiotikums auf dem Boden der 2005 publizierten S3-Leitlinie [61, 62]. Die Makrolide sollten ausdrücklich wegen der hohen Pneumokokken-Resistenzrate nicht primär eingesetzt werden. Der ambulante Gebrauch von Fluorchinolonen sollte bei steigenden Resistenzraten zu jeder Zeit kritisch hinterfragt werden, da mit Beta-Lactam-Antibiotika wichtige bakterielle Erreger gut therapiert werden können.

Experimentelle medikamentöse Ansätze der COPD-Therapie

Die experimentellen medikamentösen Ansätze stellen ein sehr weites Forschungsfeld dar. Im Rahmen dieses Artikels werden einige vielversprechende neue medikamentöse Ansätze vorgestellt. Dabei wird von den Autoren ausdrücklich nicht der Anspruch auf Vollständigkeit erhoben. Im Rahmen dieses Artikels wollen die Autoren auch ausdrücklich nicht auf die Gentherapie bei der COPD eingehen, da dies den Umfang des Artikels übersteigen würde. Die neuen Therapieformen sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Antiproteasen

Das oben beschriebene Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen legt nahe, Proteasen zu inhibieren, um so das Fortschreiten des Emphysems zu verzögern. Dies kann auf verschiedenen Wegen erfolgen – im Wesentlichen durch Einsatz von natürlich vorkommenden Antiproteasen (z. B. Alpha-1-Proteaseinhibitor) oder synthetischen Proteaseinhibitoren. Die bisherigen klinischen Studien, in denen die neutrophile Elastase inhibiert wurde, erbrachten keine positiven Ergebnisse [35–37]. Das Zuführen von Alpha-1-Antitrypsin (AAT) scheint zumindest beim angeborenen Alpha-1-Proteaseinhibitormangel die Emphysemprogredienz zu vermindern, wie neue CT-Daten zeigen, die kürzlich vorgestellt wurden [38].

Antiinflammatorische Therapie

Phosphodiesteraseinhibitoren

Phosphodiesterase 4 (PDE4) ist die prädominant produzierte PDE der neutrophilen Granulozyten. PDE hydrolysieren intrazelluläre zyklische Nucleotide, zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu inaktiven 5'-Monophosphaten. PDE-Inhibitoren führen zu einem intrazellulären Anstieg von cAMP und cGMP. Dies führt zu einer Reihe von Effekten, beispielsweise zur Hemmung zellulärer Inflamationsprozesse. Dazu gehören unter anderen die Hemmung der Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen. PDE-4-Inhibitoren der zweiten Generation wie Roflumilast werden zurzeit in Studien erprobt. Es konnte bei schwerer COPD gezeigt werden, dass sich die Lungenfunktion bei einer Behandlung mit Roflumilast über ein Jahr signifikant verbesserte [39]. Möglicherweise

reduziert die PDE-4-Inhibitorgabe bei Patienten mit sehr schwerer COPD die Exazerbationsrate.

Chemokinininhibitoren

Die Rekrutierung und Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten erfolgt unter anderem durch IL-8, LTB₄ und TNF- α . Die Antagonisierung dieser Zytokine kann möglicherweise die pathologische Ansammlung von Neutrophilen in den Atemwegen von COPD-Patienten verhindern. Bisher haben aber weder die Inhibierung von IL-8 noch die Antagonisierung von LTB₄ wegweisende Erfolge gezeigt [40].

Bei Infliximab (Remicade[®]) handelt es sich um einen chimären monoklonalen TNF- α -Antikörper mit einer Größe von 149 kD. Jedes Infliximab-Molekül ist in der Lage, zwei TNF- α -Moleküle zu binden. Zwei bzw. drei Infliximab-Moleküle vermögen TNF- α -Homotrimere zu binden und dabei alle TNF- α -Rezeptorbindungsstellen zu blockieren. Die Verabreichung von Infliximab zeigte bei Patienten mit moderater bzw. schwerer COPD jedoch weder in der Beurteilung der Lebensqualität als primären Endpunkt, noch bei der FEV₁, dem 6-Minuten-Gehtest, im Dyspnoe-Index oder bei der Exazerbationsrate einen signifikanten Vorteil. Allerdings zeigte sich in der Infliximab-Gruppe eine höhere Zahl von Pneumonien und malignen Erkrankungen, ohne dass dies jedoch statistische Signifikanz erreichte [41].

P38-mitogen-aktivierte Proteinkinase-Inhibitoren

Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK) sind wichtige Vermittler von Inflamationsvorgängen. Eine dieser Inflamationskaskaden ist der durch Zellstress aktivierte p38-MAPK-Weg, der inflammatorische Zytokine wie IL-8, TNF- α und Matrixmetalloproteinasen reguliert. Verschiedenste Hemmstoffe der p38-MAPK-Kaskade wurden entwickelt. SD-282, ein potenter Hemmstoff der p38- α -Isoform, vermochte in vitro die Freisetzung von TNF- α und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor) aus humanen Makrophagen der Lunge zu hemmen, wobei die IL-8-Freisetzung unbeeinflusst blieb [42]. Einige der p38-MAPK-Inhibitoren werden zurzeit in klinischen Studien untersucht. Die Nebenwirkungen wie Anstieg der Lebertransaminasen [43], Leukopenie und Infektionen [44] machen eine systemische Anwendung bisher schwierig [36]. Ob beispielsweise eine Inhalation das Nebenwirkungsprofil verbessern kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

PPAR-Aktivatoren

Peroxisom-Proliferator aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind eine Familie von ligandenaktivierten nukleären Hormonrezeptoren, die zur Familie der Steroidrezeptoren gehören. Es existieren drei PPAR-Subtypen: PPAR- α , PPAR- γ und PPAR- σ . PPAR- α und PPAR- σ vermitteln antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte. PPAR- γ -Agonisten wie Troglitazon (in Deutschland nicht zugelassen) und Rosiglitazon (Avandia[®]) inhibieren die Freisetzung inflammatorischer Zytokine aus Monozyten und induzieren die Apoptose von T-Lymphozyten [45]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die PPAR- α -Expression in Skelettmuskeln von COPD-Patienten vermindert ist, was mit der

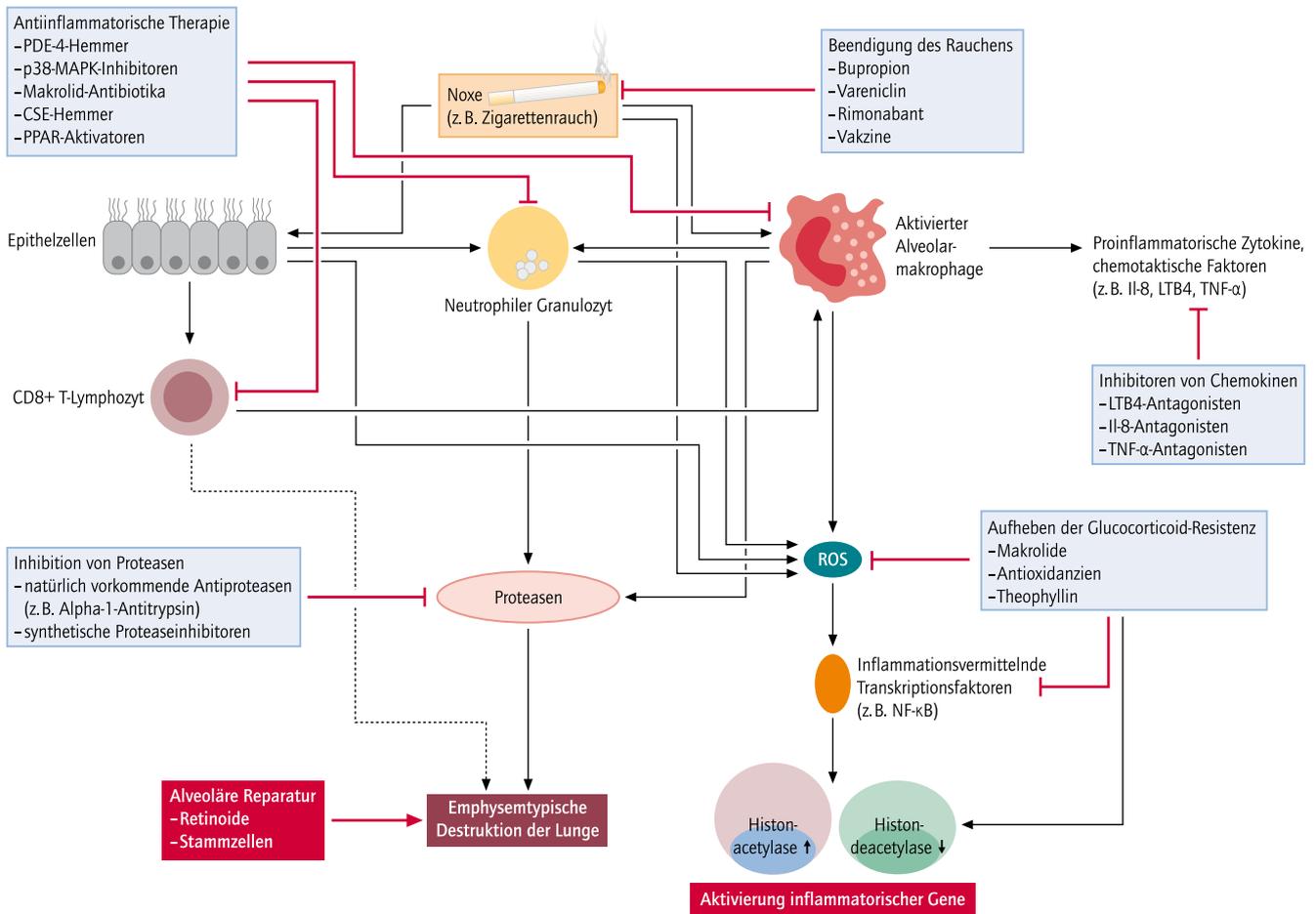


Abb. 2. Schematische und vereinfachte Darstellung der Pathophysiologie der COPD. Neue Therapien auf dem Boden neuer Erkenntnisse in der COPD-Pathophysiologie

PDE: Phosphodiesterase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinasen; PPAR: Peroxisom-Proliferator aktivierte Rezeptoren; IL-8: Interleukin 8; LTB4: Leukotrien B4; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha; NF- κ B: nuclear factor kappa B; ROS: reaktive Sauerstoffspezies

Muskelschwäche von COPD-Patienten korreliert. Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass PPAR- α -Agonisten wie Clofibrat (außer Handel) möglicherweise geeignete Medikamente sind, die Muskelschwäche von COPD-Patienten zu behandeln [36]. Daten zu Leberstörungen haben die Thiazolidindione allerdings in die Diskussion gebracht und limitieren zum Teil eine Anwendung [46, 47].

CSE-Hemmer

CSE-Hemmer sind hochpotente Medikamente zur Reduktion der Cholesterolkonzentration. Neben den cholesterolsenkenden Effekten haben CSE-Hemmer ebenfalls antiinflammatorische Eigenschaften. So wird die neutrophile Migration durch CSE-Hemmer gehemmt, oxidativer Stress reduziert und die NF- κ B-Aktivierung (nuclear factor kappa B) verringert. CSE-Hemmer vermindern die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, die Expression der Matrixmetalloproteinase und die adaptive Immunantwort durch Hemmung der Interferon(IFN)- γ -induzierbaren MHC-Klasse-II-Expression. Weiterhin verursachen CSE-Hemmer eine verminderte Expression von CD40/CD40L und eine direkte Blockade von Leukozytenfunktionsantigen-1 (LFA-1). Damit können CSE-Hemmer auf vielfältigste Weise in Entzündungsprozesse eingreifen. In Tierexperimenten zeigten

CSE-Hemmer eine emphysemprotektive Wirkung. CSE-Hemmer haben neben den lokal antiinflammatorischen und antioxidativen Effekten an der Lunge auch systemische antiinflammatorische und antioxidative Wirkungen. Die Gabe eines CSE-Hemmers bewirkte bei COPD-Patienten einen signifikant geringeren Abfall der FEV₁. Patienten, die CSE-Hemmer erhielten, verloren 10,9 ml/Jahr FEV₁-Patienten, die keine erhielten, verloren 23,9 ml FEV₁/Jahr [48]. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in retrospektiven Analysen großer Patientenkollektive [49] mit einer verminderten Sterblichkeit bei Patienten mit Einnahme von CSE-Hemmern [50].

Aufhebung der Glucocorticoid-Resistenz

Die Glucocorticoid-Effekte bei der Therapie der COPD hängen von einer normalen Histondeacetylase-2(HDAC2)-Aktivität ab. Möglicherweise ist die eingeschränkte Wirksamkeit von Glucocorticoiden bei der COPD auf eine durch die Erkrankung induzierte Glucocorticoid-Resistenz zurückzuführen. So konnte gezeigt werden, dass die HDAC2 bei COPD-Patienten eine deutlich verminderte Aktivität aufweist [51]. Histondeacetylasen haben eine wichtige Funktion bei der Suppression von inflammatorischen Genen, DNS-Reparatur

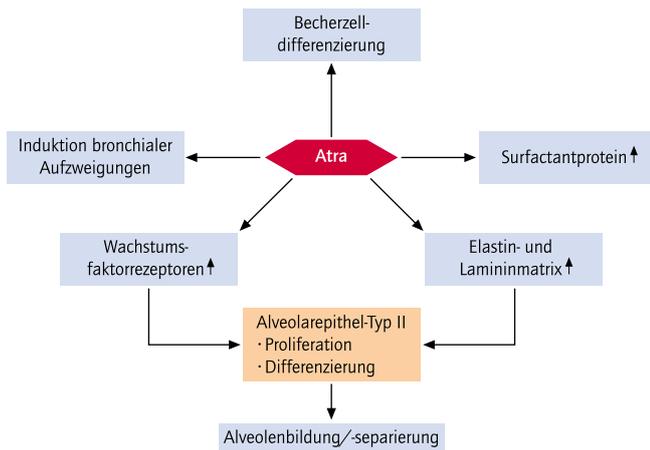


Abb. 3. Wirkung von All-trans-Retinolsäure (Atra)

und Zellproliferation [52]. Verschiedene Stoffe scheinen in der Lage zu sein, die Histondeacetylase-Aktivität zu steigern und damit die Glucocorticoid-Resistenz aufzuheben.

Makrolidantibiotika

Makrolide zeichnen sich neben ihren antibiotischen Eigenschaften auch durch antiinflammatorische Effekte aus. Diese sind unabhängig vom antibiotischen Potenzial. So hemmen Makrolide NF-κB und andere inflammationsvermittelnde Transkriptionsfaktoren. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass das Makrolid EM-703, das keinerlei antibiotische Wirkung aufweist, die Glucocorticoid-Resistenz aufheben konnte, indem die HDAC2-Aktivität erhöht wurde [36].

Antioxidanzien

Oxidativer Stress führt durch eine Reduktion der HDAC2-Aktivität zur Verminderung der Glucocorticoid-Empfindlichkeit. Das führte zur Hypothese, dass Antioxidanzien möglicherweise die Glucocorticoid-Resistenz positiv beeinflussen können [53].

So konnte für die antioxidative Substanz Curcumin aus der Gelbwurzel (*Curcuma longa*) gezeigt werden, dass Curcumin nicht nur verschiedene Signalwege wie den JNK(c-Jun-N-terminale Kinase)-, p38-, Akt(Proteinkinase B)-, Jak(Janus Tyrosinkinase)- und ERK(extracellular signal-regulated protein kinase)-Signalweg inhibiert [54], sondern auch die Glucocorticoid-Empfindlichkeit über eine Hochregulation der HDAC2-Aktivität zu steigern vermag [53].

Theophyllin und Theophyllin-Derivate

Geringe Dosen von oralem Theophyllin vermochten die HDAC-Expression in alveolären Makrophagen von COPD-Patienten zu erhöhen [55]. Dies konnte auch im Mausexperiment demonstriert werden. Berauchte Mäuse, die eine Glucocorticoid-resistente Inflammation entwickeln, die nicht auf hohe Glucocorticoid-Dosen oder Theophyllin als Monotherapie ansprechen, zeigen ein Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie über eine Erhöhung der HDAC-Aktivität. Da dieser Effekt nicht über die Phosphodiesterase-Aktivität des Theophyllins, oder über den Adenosin-Rezeptor vermittelt zu sein scheint, sondern über eine erhöhte HDAC-Expression vermittelt wird [56], besteht

die Hoffnung auf die Entwicklung von Medikamenten, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil mitbringen als Theophyllin.

Lungenregeneration

Die proteolytische Schädigung des Lungenparenchyms nimmt mit dem Verlauf der Erkrankungsschwere zu. Im Folgenden sollen regenerative Ansätze mit Retinoiden und Stammzellen dargestellt werden, deren Ziel es ist, Lungengewebe wieder aufzubauen.

Alveoläre Reparatur

Retinoide spielen eine wichtige Rolle während der Lungenentwicklung. Während der embryonalen Organentwicklung lassen sich hohe Mengen von Retinolsäure in der Lunge nachweisen [57]. Die Retinolsäure scheint eine vielfältige Bedeutung in der Entwicklung zu haben (Abb. 3). In einer 2006 publizierten Arbeit zeigte sich im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bei 148 Emphysem-Patienten nach Therapie von 6 Monaten und einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 18 Monaten eine gute Verträglichkeit der Retinoide. Die Lungenfunktion inklusive Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) wie auch das Emphysem in der CT-Densitometrie waren durch die Therapie unbeeinflusst, werden aber im Rahmen einer großen Therapiestudie zurzeit weiter untersucht [58].

Eine große internationale Studie, die den Einfluss von Retinoiden bei Patienten mit angeborenem Alpha-1-Antitrypsinmangel prüfen soll, läuft ebenfalls zurzeit und wird voraussichtlich Mitte 2008 abgeschlossen sein (die Studienergebnisse sind noch nicht veröffentlicht).

Stammzellen

Die Therapie mit Stammzellen ist eine weitere innovative Möglichkeit, das veränderte Lungengewebe beim Emphysem zu regenerieren. Humane embryonale Stammzellen konnten in alveoläre Typ-2-Pneumozyten überführt werden, die das Potenzial haben, die alveoläre Schädigung zu begrenzen [59]. Das Problem des Engraftments der Zellen in der Lunge konnte bisher allerdings noch nicht zufriedenstellend gelöst werden. Auch das Risiko maligner Entartung und Teratomentwicklung könnte diese Therapieform limitieren [60].

Fazit

Die bisher verfügbaren Medikamentengruppen für die Behandlung der COPD können die Symptomatik der Patienten signifikant verbessern und möglicherweise auch den Fortschritt der Erkrankung bremsen. Es gibt vielfältige Bestrebungen, auf dem Boden von neuen pathophysiologischen Erkenntnissen innovative Therapiekonzepte zu entwickeln, deren Wirksamkeit aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden kann.

Claus Vogelmeier hat Vorträge auf Symposien gehalten, die gesponsert wurden von Altana, Astra Zeneca, Aventis, Bayer, Boehringer, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck Darmstadt, Novartis, Pfizer, Talecris. Claus Vogelmeier hat als wissenschaftlicher Berater fungiert für Altana, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Talecris.

Andreas R. Koczulla und Robert Bals haben Honorare für Vorträge und Kongressreisen von der Firma Talecris erhalten.

COPD therapy – approach and perspective

COPD is a chronic disease of the lungs that is characterised by a decreased air flow and an abnormal inflammatory response. Inflammation of the small airways is mainly caused by inhaled particles and gases. Adaptive and innate immune reactions are believed to be major pathogenetic factors. This inflammation is not limited to the lung – systemic inflammation seems to be a characteristic feature of the disease that may be casually related to the comorbidities of COPD. The impact of available therapies on the course of the disease seems to be limited. Current therapeutic concepts are based on a step by step approach that is defined by the lung function impairment. In order to improve the prognosis of COPD patients, there is a great need for innovative therapeutic concepts based on novel pathophysiologic findings. **Keywords:** COPD, pathophysiology, therapy, inflammation

Literatur

1. <http://www.goldcopd.org> 2006
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007;61:e1–40.
3. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889–97.
4. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751–7.
5. MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:820–9.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741–50.
7. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:703–8.
8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.
9. Droemann D, Rupp J, Goldmann T, Uhlig U, et al. Disparate innate immune responses to persistent and acute Chlamydia pneumoniae infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:791–7.
10. Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R. [Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Internist (Berl)* 2006;47:885–90, 892.
11. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:183–92.
12. Laurell CB, Eriksson S. The serum alpha-1-antitrypsin in families with hypo-alpha-1-antitrypsinemia. *Clin Chim Acta* 1965;11:395–8.
13. Laurell CB, Eriksson S. [Hypo-alpha-1-antitrypsinemia]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1964;70:537–9.
14. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56–63.
15. Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:433–6.
16. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64–71.
17. Steinberg MB, Foulds J. Rimonabant for treating tobacco dependence. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:307–11.
18. Watz H, Bitter-Suermann S, Kanniss F, Magnussen H. [Pharmacological treatment of COPD and future of anti-inflammatory therapy]. *Med Klin (Munich)* 2006;101:283–92.
19. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997;112:1514–21.
20. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, et al. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747–51.
21. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214–22.
22. Postma DS, Kerstjens HA. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S66–S71.
23. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
24. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:654–8.
25. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European respiratory society study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948–53.
26. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
27. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
28. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912–9.
29. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545–55.
30. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74–81.
31. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:322–3.
32. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521–5.
33. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456–60.
34. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of veterans affairs cooperative study group. *N Engl J Med* 1999;340:1941–7.
35. Luisetti M, Sturani C, Sella D, Madonini E, et al. MR889, a neutrophil elastase inhibitor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Respir J* 1996;9:1482–6.
36. Barnes PJ. Frontrunners in novel pharmacotherapy of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:300–7.
37. Triflief A. ONO-6818 Cortech/Ono. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:1161–4.
38. Dirksen A. RSEPPSCDDPMW. Randomized placebo-controlled trial of alpha-1 antitrypsin (AAT) augmentation therapy with prolastin®. *Am J Respir Crit Care Med* 2008: Abstract.
39. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154–61.
40. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004;126:926–34.
41. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926–34.
42. Smith SJ, Fenwick PS, Nicholson AG, Kirschenbaum F, et al. Inhibitory effect of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors on cytokine release from human macrophages. *Br J Pharmacol* 2006;149:393–404.
43. Schreiber S, Feagan B, D'Haens G, Colombel JF, et al. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:325–34.
44. Noel JK, Crean S, Claflin JE, Ranganathan G, et al. Systematic review to establish the safety profiles for direct and indirect inhibitors of p38 Mitogen-activated protein kinases for treatment of cancer : A systematic review of the literature. *Med Oncol* 2008;25:323–30.
45. Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2006;533:101–9.

46. El-Naggar MH, Helmy A, Moawad M, Al-Omary M, et al. Late-onset rosiglitazone-associated acute liver failure in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Ann Pharmacother* 2008;42:713–8.
47. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118–21.
48. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742–7.
49. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279–83.
50. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554–60.
51. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967–76.
52. Bhavsar P, Ahmad T, Adcock IM. The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:580–4.
53. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006;111:476–94.
54. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223:181–90.
55. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax* 2006;61:742–4.
56. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8921–6.
57. Ong DE, Chytil F. Changes in levels of cellular retinol- and retinoic-acid-binding proteins of liver and lung during perinatal development of rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:3976–8.
58. Roth MD, Connett JE, D'Armiento JM, Foronjy RF, et al. Feasibility of retinoids for the treatment of emphysema study. *Chest* 2006;130:1334–45.
59. Wang D, Haviland DL, Burns AR, Zsigmond E, et al. A pure population of lung alveolar epithelial type II cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:4449–54.
60. Loebinger MR, Janes SM. Stem cells for lung disease. *Chest* 2007;132:279–85.
61. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie 97; S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. *Chemother J* 2005;4:97–155.
62. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 2005;59:e1–63.

Bücherforum

Notfälle im Kindesalter

Von Herwig Stopfkuchen. 5., vollständig aktualisierte Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. 240 Seiten, 22 Abbildungen, 8 Tabellen. Kunststoffband 24,- Euro.

Das Buch *Notfälle im Kindesalter* ist eines der wenigen Bücher, welches sich mit der außerklinischen Erstversorgung von Kindern beschäftigt. Auf der Innenseite des Buchdeckels befinden sich zum schnellen Nachschlagen wichtige Hinweise zur Reanimation und die Dosierungen der im Rettungsdienst gebräuchlichsten Medikamente.

Das Buch ist in sieben Teile gegliedert. Im ersten Teil werden Symptome beschrieben und dazu passende Differenzialdiagnosen genannt. Leider gibt es viele Querverweise, und der Leser blättert häufig hin und her, um die Diagnosen im zweiten Teil nachzuschlagen und dort nachzulesen, ob die Diagnose auf den Patienten zutrifft. Im zweiten Teil folgen alphabetisch sortiert verschiedene Krankheitsbilder. Meist werden sie sehr knapp abgehandelt, sodass man sich schnell einen Überblick über die durchzuführenden Maßnahmen verschaffen kann. Bei den Krankheitsbildern anaphylaktischer Schock und Asthma bronchiale verzettelt sich der Autor

allerdings in der Einteilung der verschiedenen Schweregrade, was die Therapieempfehlung sehr unübersichtlich macht. Beim Krankheitsbild Intoxikation sind die Telefonnummern der Giftnotrufzentralen mit angegeben, was im Notfall sehr hilfreich ist.

Der dritte Teil widmet sich dem Krankheitsbild Traumata. Gut ist, dass hier auch das Thema Kindesmisshandlung erwähnt wird, denn eine Sensibilisierung hierfür ist in allen Bereichen der Versorgung von Kindern wichtig. Beim Thema Verbrennungen sind die Kliniken für die Behandlung brandverletzter Kinder aufgeführt. Dies liefert eine schnelle Entscheidungshilfe, in welche Klinik der Patient gebracht werden kann.

Im vierten Teil geht es ausschließlich um die kardiopulmonale Reanimation. Die einzelnen Techniken werden beschrieben und in schematischen Bildern dargestellt. Die Flussdiagramme sind leider sehr unübersichtlich. Bei der medikamentösen Therapie verwirrt, dass beim Adrenalin verschiedene Verdünnungen für die Applikation intravenös oder endotracheal angegeben werden. Im Notfall überliest man so etwas schnell. Insgesamt könnte dieses Kapitel kürzer und übersichtlicher dargestellt werden.



Es folgen im fünften Teil einige sehr übersichtliche Tabellen mit Vitalparametern.

Im sechsten Teil wird vom Autor die Ausstattung eines Notfallkoffers vorgeschlagen. Das Sortiment geht über die übliche Ausstattung nach DIN hinaus.

Der Index der Notfallmedikamente stellt den siebten Teil des Buchs dar. Das Buch wurde zur außerklinischen Erstversorgung von Kindern geschrieben. Wenn man bedenkt, dass die meisten Notärzte und Rettungsassistenten häufig nur wenig Umgang mit pädiatrischen Patienten haben, ist dieses Buch sicherlich eine Hilfe, sich einen schnellen Überblick über Notfälle im Kindesalter zu verschaffen.

Dr. Sabine Karsten,
Heilbronn

Kammerflimmern nach i. v. Gabe von Toluidinblau

Jörg Zieger, Nicole Siegert, Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Bertram Schädle und Marcus Rall, Tübingen

Der Fall

Im Incident-Reporting-System PaSOS (www.pasos-ains.de) wurde berichtet: Ein Patient mit diversen internistischen Vorerkrankungen wird unter anderem wegen einer komplizierten Harnleiterstenose laparotomiert. Im Verlauf der Operation wird vom Operateur die i. v. Gabe von Toluidinblau (Toloniumchlorid) angefordert, um etwaige Leckagen am Harnleiter bei Reimplantation der Harnwege zu detektieren. Unmittelbar nach der i. v. Applikation von etwa 5 bis 6 ml Toluidinblau (entspricht 150–180 mg des Farbstoffs) zeigt sich im Monitor-EKG des Patienten eine ventrikuläre Tachykardie, die zunächst selbstlimitierend ist, dann aber Sekunden später wieder

auftritt und in einen Kreislaufstillstand mit Kammerflimmern übergeht.

Der Kreislaufstillstand wird umgehend erkannt und Reanimationsmaßnahmen werden durch das Anästhesie- und OP-Team eingeleitet. Die Herzdruckmassage wird dabei vom Operateur übernommen, das Anästhesie-Team ruft weitere personelle Hilfe hinzu, holt einen Defibrillator und übernimmt die Medikamenten-Vorbereitung. Bereits nach einmaliger Defibrillation lässt sich beim Patienten ein Spontankreislauf wiederherstellen, der vorübergehend mit Noradrenalin-Gabe über Perfusor stabilisiert werden muss. Eine umgehend durchgeführte Blutgasanalyse ergibt keine Auffälligkeiten, die in diesem Zusammenhang besonders wichtigen Elektrolytwerte

sind normal. Während des weiteren OP-Verlaufs, der durch erhöhten Blutverlust mit Transfusionsbedarf zusätzlich kompliziert wird, ereignen sich keine derartigen Rhythmusstörungen mehr.

Mögliche Ursachen und Begleitfaktoren

Medikament

Der Redoxfarbstoff Toloniumchlorid (Toluidinblau, Fa. Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) ist in der klinischen Medizin in erster Linie bekannt als Antidot bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Methämoglobinämie. Toloniumchlorid beschleunigt die körpereigene enzymatische Rückbildung des entstandenen Methämoglobins: Es liefert Reduktionsäquivalente für die Reduktion von Methämoglobin zu Hämoglobin über die NADPH-abhängige Methämoglobin-Reductase. Neben der Indikation „Antidot bei Vergiftungen durch Methämoglobinbildner“ ist Toluidinblau nur für die topische Anwendung bei Vitalfärbungen bei der Chromoendoskopie, der Chromolaparoskopie und von Fistelgängen sowie der Darstellung von Epithelkörperchen zugelassen. Darüber hinaus scheint der Farbstoff im sogenannten „Off-Label-Use“ (also Einsatz außerhalb der in der Fachinformation genannten

Fallberichte und Wissenswertes zur Arzneimitteltherapie aus den Incident Reporting Systemen PaSIS und PaSOS

Herausgegeben von Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patty Hirsch, Peter Dieckmann, Nicole Siegert

Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS)

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen
www.tupass.de

Patienten-Sicherheits-Informationen-System www.pasis.de

Patienten-Sicherheits-Optimierungs-System von DGAI/BDA www.pasos-ains.de

E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebingen.de

Die Fallberichte sind den Incident Reporting Systemen PaSIS (www.pasis.de) oder PaSOS (www.pasos-ains.de) entnommen. Die Fälle werden nicht in der Form wiedergegeben, in der die Originalmeldungen eingingen. Für diese Serie werden die anonymisierten Fallberichte zusammengefasst und moderiert. Das bedeutet, dass im Hinblick auf ein besseres Verständnis einzelne Informationen weggelassen oder hinzugefügt werden und die Fälle daher vom Originalbericht abweichen können. Auch die Gedanken zur Analyse können nicht erschöpfend sein und müssen zum Teil spekulativ bleiben. Das Ziel dieser Fallvorstellungen ist die Sensibilisierung für mögliche Gefahren im Umgang mit Medikamenten und die Vorstellung von Vorschlägen, welche die Gefahren oder deren Schädigungspotenzial reduzieren können. Alle Vorschläge müssen von jedem Anwender entsprechend kritisch überprüft werden. Über Anregungen, Kritik und anderes Feedback freuen sich die Herausgeber jederzeit.

Dr. med. Jörg Zieger, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Silcher-Straße 7, 72076 Tübingen, E-Mail: joerg.zieger@med.uni-tuebingen.de

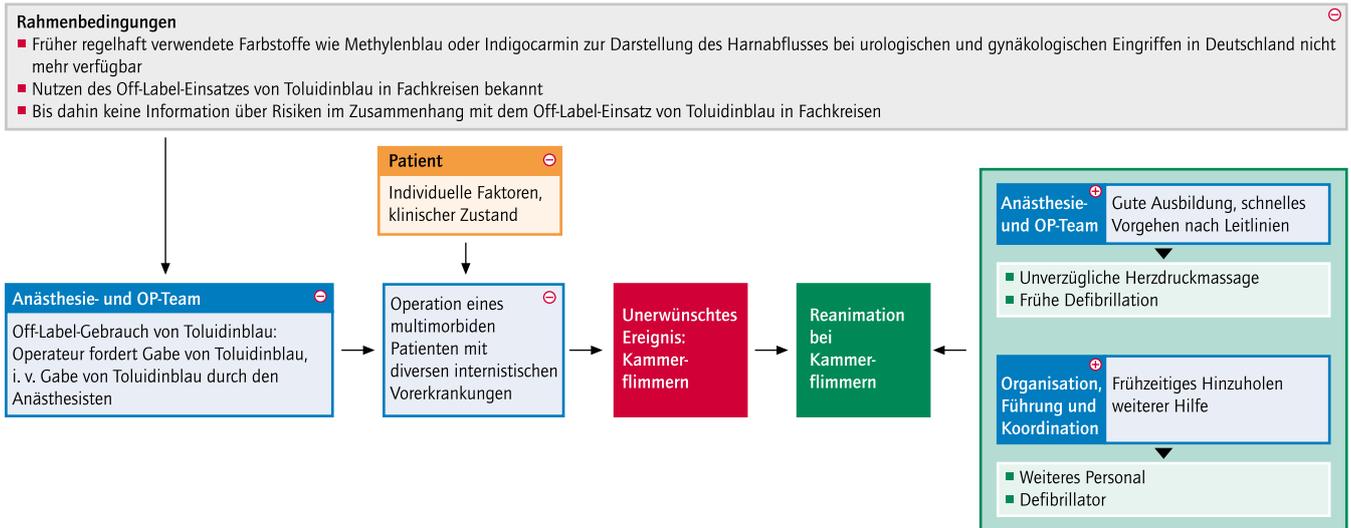


Abb. 1. Kammerflimmern nach i. v. Gabe von Toluidinblau: Modell der Begleitfaktoren, die zu dem Ereignis geführt bzw. zu dem Ereignis beigetragen oder das Ereignis begünstigt haben (mit rotem Minus gekennzeichnet), sowie der Maßnahmen, die eine erfolgreiche Reanimation des Patienten bei Kammerflimmern möglich machten (mit rotem Plus gekennzeichnet)

Zulassung) zunehmend i. v. bei urologischen und gynäkologischen Eingriffen zur Darstellung des Harnabflusses eingesetzt zu werden.

Andere Farbstoffe wie Methylblau, oder Indigocarmin, die früher regelhaft für diese Indikation verwendet wurden, sind seit einiger Zeit in Deutschland außer Handel. Indigocarmin wurde früher wegen seiner raschen, ausschließlich renalen Elimination als Indikator für die Nierenfunktion eingesetzt, wurde inzwischen aber durch andere Substanzen weitgehend aus diesem Indikationsbereich verdrängt. Bei Methylblau ist die Schwermetallbelastung im Vergleich zu Indigocarmin und Toluidinblau höher, es kann aber für spezielle Fragestellungen (z. B. Prophylaxe und Therapie der Ifosfamid-assoziierten Neurotoxizität) aus den USA importiert werden.

Begleitfaktoren

Durch den Einsatz der Substanz im Off-Label-Gebrauch wurde von den Leitlinien abgewichen.

Im vorliegenden Fall kam es unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang mit der i. v. Gabe von etwa 150 mg Toluidinblau beim Patienten zu Kammerflimmern, sodass eine andere Ursache als die Gabe des Medikaments primär nicht nahe liegend scheint (Abb. 1). Der schnelle Reanimationserfolg unter Herzdruckmassage und einmaliger Defibrillation spricht ebenso gegen ein schwerwiegendes kardiales Ereignis (Lungenembolie, intraoperativer Herz-

infarkt) als differentialdiagnostische Ursache für den Kreislaufstillstand.

Ein weiterer begünstigender Faktor war möglicherweise die umfangreiche internistische Vorgeschichte des Patienten.

Positiv muss hervorgehoben werden, dass es in diesem Fall gelungen ist, die Reanimationsmaßnahmen ohne jede Zeitverzögerung einzuleiten und sowohl der Defibrillator als auch weiteres Personal schnellstmöglich herbeigeht wurden. Die unverzügliche Herzdruckmassage und die frühe Defibrillation zeigen ein schnelles Vorgehen nach den Leitlinien bei offenbar guter Ausbildung und eine gute Führungs- und Koordinationsarbeit im Team. Dies war die Grundlage dafür, dass dieser Notfall zügig und erfolgreich behandelt werden konnte, sodass der Patient – nach Angaben in der PaSOS-Fallmeldung – keinen Schaden aus diesem Ereignis davontrug.

Gedanken zu Analyse und Präventionsmöglichkeiten

Im Umgang mit Fehlern oder „lauernden Gefahren“ zeigt sich in der Medizin bislang eine Tendenz dazu, eher darauf zu warten, bis etwas passiert, anstatt Risiken und mögliche zugrundeliegende Ursachen und Begleitfaktoren proaktiv zu identifizieren und Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Einzelne Fallberichte werden so vielleicht nicht ernst genug genommen, um wirklich ins Bewusstsein der Fachöffentlichkeit

zu gelangen. Zudem wird nicht jeder „Beinahe-Zwischenfall“ schriftlich als Fallmeldung dokumentiert. Auf diese Weise gehen die ersten Hinweise auf potenzielle Gefahrenquellen verloren, von denen alle im Gesundheitssystem Tätigen lernen und sich vorbereiten könnten.

Allerdings gibt es auch bei wirklich brisanten Fällen wie dem hier geschilderten Ereignis in den medizinischen Medien kaum Möglichkeiten, mit Warnmeldungen („Alert Messages“) mit kurzer Reaktionszeit auf mögliche schwerwiegende Komplikationen hinzuweisen, die wie im vorliegenden Fall im Zusammenhang mit der Applikation eines Arzneimittels auftreten können. Bundesweite Incident Reporting Systeme wie PaSOS bieten hierzu erste Möglichkeiten [1]. Wenige Wochen nach diesem Fall, aber unabhängig von ihm, wurde in einer Mitteilung aus der „UAW-Datenbank“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [2] auf fünf Fallberichte schwerwiegender Kreislaufreaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Toluidinblau hingewiesen; alle Patienten konnten hierbei primär erfolgreich reanimiert werden. Im Gegensatz zum vorliegenden Fall lagen die Dosierungen in den berichteten Ereignissen mit 240 bis 300 mg Toluidinblau deutlich höher. Das bedeutet aber, dass auch schon bei niedrigeren Dosierungen von Toluidinblau die Aufmerksamkeit auf mögliche schwere Nebenwirkungen gelenkt wer-

den sollte. Der Pathomechanismus für die beschriebenen Reaktionen ist nach wie vor unklar.

Im vorliegenden Fall erfolgte die Gabe von Toluidinblau ohne das Bewusstsein, dass eine Injektion schwerwiegende Folgen haben kann. Woher hätte das Personal dies wissen können oder müssen? Wohlgemerkt: Die Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erfolgte erst einige Wochen nach dem Ereignis und den Autoren dieses Artikels sind keine Quellen bekannt, in denen man vorher erfolgreich nach diesen Komplikationen hätte forschen können.

Da mangels alternativer Präparate in Deutschland mit einer Zunahme des Off-Label-Gebrauchs von Toluidinblau für die Indikation „Darstellung der ableitenden Harnwege“ zu rechnen sein dürfte, ist es nahe liegend, sich über Risiken und Vorsichtsmaßnahmen bei der Applikation Gedanken zu machen und sie in geeigneter Form allen Anwendern zugänglich zu machen.

Wie könnten solche Zwischenfälle aber schon im Vorfeld verhindert werden? Im Nachhinein – und als Strategie für zukünftige ähnliche Situationen – erscheint es umso bedeutsamer, grundsätzlich die operativen Disziplinen über diese mögliche Komplikation zu informieren und dafür zu sensibilisieren.

Für die erforderliche Dosierung des Farbstoffs Toluidinblau gibt es nach Herstellerangaben keine Richtwerte. Vermutlich wird in Analogie zu der gewohnten Milliliter-Menge des früher für diese Indikation eingesetzten Präparats Methylenblau (5 mg/ml) auch bei Toluidinblau das gleiche Volumen gegeben (das sind bei Toluidinblau allerdings 30 mg/ml!). In den Fallberichten der „UAW-Datenbank“ der Arzneimittelkommission wurden mit 240 bis 300 mg Toluidinblau Dosierungen verwendet, wie sie für die Behandlung der Methämoglobinämie (2–4 mg/kg Körpergewicht) empfohlen sind. Das Beispiel aus der vorliegenden PaSOS-Fallmeldung zeigt aber, dass auch eine

deutlich niedrigere Dosierung (150–180 mg) die Gefahr einer schwerwiegenden Kreislaufreaktion in sich birgt. Wäre es daher nicht sinnvoll, eine Diskussion darüber anzustoßen und zu evaluieren, ob nicht eine viel geringere Menge Toluidinblau ausreichen würde, um die erforderliche Farbgebung zu ermöglichen?

Ob die Injektionsgeschwindigkeit einen (zusätzlichen) Einfluss auf das Ausmaß der Kreislaufreaktion hatte, geht aus dem Fallbericht nicht hervor und kann daher nur spekulativ erörtert werden.

Ausblick

Eine Sensibilisierung der Fachöffentlichkeit für diese Komplikation im Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels Toluidinblau ist unbedingt erforderlich. Dies soll zum einen über diesen Artikel geschehen. Zum anderen ist nach Ansicht der Autoren auch der Hersteller aufgerufen, die nunmehr sechs geschilderten Fälle zum Anlass zu nehmen, um die Angaben in der Fachinformation entsprechend auf dieses Risiko hin anzupassen.

Ein gelungener Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit wäre es dabei auch, wenn auch auf Nebenwirkungen des (offensichtlich weit verbreiteten) Off-Label-Einsatzes hingewiesen wird. Und nicht zu vergessen: Gerade bei der Behandlung der lebensbedrohlichen Methämoglobinämie (dafür besteht eine Zulassung) wäre eine schwerwiegende Kreislaufreaktion durch das „rettende Antidot“ fatal – nicht zuletzt auch, weil es die Situation für das behandelnde Team erheblich komplizieren würde. Diesbezügliche Anregungen der Autoren an die Herstellerfirma von Toluidinblau, die Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein, wurden sehr positiv aufgenommen, und vielleicht ist es bald möglich im Rahmen dieser AMT-Rubrik „Pharmakovigilanz“ die Änderung der Fachinformation zu melden.

Auf diese Weise sind Incident Reporting Systeme wie PaSOS [1] oder auch andere etablierte Systeme geeignet, anhand nur eines einzigen gemeldeten Falls die Aufmerksamkeit umfassend auf ein relevantes Problem zu lenken („n = 1 Fall kann das gesamte System verändern!“).

Auch für die Ausbildung des ärztlichen und pflegerischen Personals können der hier geschilderte Fall bzw. die wenigen bislang vorliegenden Fallberichte eine wertvolle Bedeutung haben: Schwerwiegende Nebenwirkungen bei der i. v. Gabe von derartigen Farbstoffen können in den theoretischen Unterricht ebenso integriert werden wie in die praktischen Trainings beispielsweise in Fallbesprechungen oder in realitätsnahen Szenarien im Patientensimulator, wo sich Erkennung, Behandlung und Zwischenfallsmanagement anhand der „Echtzeit-Situation“ besonders eindrucksvoll im Gedächtnis der Lernenden verankern lassen.

Für eine schnellere Reaktionsfähigkeit des ganzen Systems sind letztlich zusätzlich weitere interdisziplinäre und übergreifende Foren wünschenswert, in denen einzelne Fallberichte mit hoher Bedeutung als „Alert Messages“ für verschiedene Berufs- und Fachgruppen schnell und nachhaltig verbreitet werden können. Im Incident Reporting System PaSOS ist diese Funktion neuerdings mit einer Rubrik „Eilmeldung“ eingerichtet, in der wichtige Informationen (Alertmessages) aus PaSOS-Fallberichten angeklickt werden können.

Literatur

1. PaSOS – ein entscheidender Schritt zur Erhöhung der Patientensicherheit in der Anästhesie. Editorial zur Einführung der PaSOS Deutsche. Anästhesiologie & Intensivmedizin ((a&i)) 2008;49:246.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Schwerwiegende Kreislaufreaktionen nach intravenöser Gabe von Toluidinblau zur Darstellung der ableitenden Harnwege. Dtsch Arztebl 2008;105:1570.
3. Dr. F. Köhler Chemie GmbH. Gebrauchs- und Fachinformation „Toluidinblau“. Stand: April 2007.

Der Bayesianische Ansatz – was ist das?

Gerta Rücker, Freiburg

Überall in der Wissenschaft gibt es einen Wettstreit der Methoden und Diskussion darüber, welche Methode einer gegebenen Fragestellung am ehesten angemessen ist. Bisweilen existieren sogar unterschiedliche Philosophien nebeneinander. Es mag überraschen, dass die Statistik hier keine Ausnahme bildet (übrigens auch die Mathematik nicht). Die Rede ist von zwei grundlegend verschiedenen Ansätzen, dem (bekannteren) frequentistischen (häufigkeitsbasierten) und dem (zumindest in Deutschland) nicht so populären Bayesianischen Ansatz. Beide Ansätze sind in sich geschlossene Theorien und daher als solche weder „richtig“ noch „falsch“. Wohl aber stellt sich diese Frage in Bezug auf deren Anwendung.

Was verbirgt sich nun hinter diesen Begriffen?

Die Bayes'sche Formel

Ausgangspunkt ist jene bekannte und völlig elementare Formel, die nach Bayes benannt ist, eben die Bayes'sche Formel, die in Biometriekursen für Mediziner gelehrt wird und seit Langem auch Eingang in die Lehrpläne für den Mathematikunterricht an Gymnasien gefunden hat. Es geht dabei um bedingte Wahrscheinlichkeiten.

Die Bayes'sche Formel selbst ist nicht umstritten. Sie ergibt sich unmittelbar aus den Axiomen der elementaren Wahrscheinlichkeitsrechnung und der Definition der bedingten Wahrscheinlichkeit, wofür wir hier auf Lehrbücher verweisen [1, 2]. Sie lautet in ihrer einfachsten Version:

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) \times P(B)}{P(A)}$$

(A, B Ereignisse; P Wahrscheinlichkeit)

In Worten: Die Wahrscheinlichkeit, dass B eintritt, wenn auch A eingetreten ist, ergibt sich aus der Wahrscheinlichkeit von A unter der Bedingung B, indem man diese mit der (bedingungslosen) Wahrscheinlichkeit von B mul-

tipliziert und dieses durch die Wahrscheinlichkeit von A dividiert.

Die bekannteste Anwendung dieser Formel in der Medizin betrifft diagnostische Tests. Wir bezeichnen mit A das Ereignis, dass bei einem Patienten der Test auf eine Krankheit K positiv ausfällt, und mit B das Ereignis, dass der Patient an K erkrankt ist. Mit $P(B|A)$ ist nun die Wahrscheinlichkeit gemeint, dass jemand mit einem positiven Testergebnis tatsächlich an K erkrankt ist, der sogenannte prädiktive Wert des positiven Testergebnisses. Diesen kann man nach der Formel berechnen aus der Sensitivität $P(A|B)$, der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Erkrankter ein positives Testergebnis hat, sowie der Prävalenz, das heißt dem Anteil $P(B)$ Erkrankter an der interessierenden Population. Dabei nimmt man die Prävalenz $P(B)$ der Erkrankung (die *a-priori*-Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung, bevor ein Testergebnis vorliegt) als bekannt an. Schließlich geht die generelle Wahrscheinlichkeit positiver Testergebnisse $P(A)$ in der Population in die Formel ein. $P(A)$ lässt sich berechnen, wenn man die Charakteristika des diagnostischen Tests kennt, die Sensitivität und die Spezifität (das ist die Wahrscheinlichkeit $P(\neg A|\neg B)$ (in Worten: nicht A, nicht B), mit der eine nicht an K erkrankte Person ein negatives Ergebnis hat).

Analog dazu kann man den prädiktiven Wert eines negativen Testergebnisses berechnen. Die prädiktiven Werte interpretiert man als die *a-posteriori*-Wahrscheinlichkeiten dafür, dass ein Patient erkrankt ist oder nicht, nachdem die Information über das Testergebnis (positiv oder negativ) hinzukommt.

Der frequentistische Ansatz

Was in elementaren Statistik- und Biometriekursen gelehrt wird, beruht fast ausschließlich auf dem frequentistischen Ansatz. Die Basis dieses Ansatzes ist die bekannte Trias aus Parameterschätzung mit Konfidenzintervall

und Hypothesentest. Nehmen wir als Beispiel das Problem des Therapievergleichs in einer klinischen Studie oder einer Metaanalyse, wie in dem Beitrag „Akutes Atemnotsyndrom: Behandlungserfolg mit Glucocorticoiden bei ARDS nicht überzeugend“ in diesem Heft der Arzneimitteltherapie (siehe Seiten 426 bis 427 [3]). Der unbekannte Parameter, zum Beispiel der Therapieeffekt Δ (im Vergleich zu Placebo), wird dabei als fest angenommen und aus den Daten geschätzt. Das Konfidenzintervall ist umso kleiner, je genauer der Parameter geschätzt werden kann, je größer also die Stichprobe und je geringer die Variabilität ist. Ist man an einer Entscheidung interessiert, zum Beispiel, ob die Therapie wirksamer ist als Placebo, so führt man einen statistischen Test durch oder stellt (gleichwertig damit) fest, ob das Konfidenzintervall den neutralen Wert (die Null oder – beim relativen Risiko oder Odds-Ratio – die Eins) enthält.

Der Bayesianische Ansatz

Hierbei handelt es sich um eine Alternative zu dem in der Statistik, wie gesagt, nach wie vor dominierenden sogenannten frequentistischen Ansatz. Der Bayes'schen Formel kommt dabei eine zentrale Rolle zu.

Der Bayesianische Ansatz wird oft so interpretiert, dass der interessierende unbekannte Parameter nicht als fest, sondern selbst als zufällig angenommen wird. Er besitzt also eine Wahrscheinlichkeitsverteilung. Im diskreten Fall heißt dies, dass jeder möglichen Ausprägung dieses Parameters eine Wahrscheinlichkeit zukommt. Der amerikanische Statistiker Sander Greenland verwahrt sich gegen die Interpretation des Parameters als zufällig und betont stattdessen den anderen, „subjektiven“ Wahrscheinlichkeitsbegriff [4]: Die

Dipl.-Math. Gerta Rücker, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI), Universitätsklinikum Freiburg, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, E-Mail: ruecker@imbi.uni-freiburg.de

Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Parameterwerts entspricht dabei dem Grad, in dem jemand (zum Beispiel der Studienleiter oder der Statistiker) an diesen Wert glaubt – etwa, wie wenn jemand sagt „Morgen wird es wahrscheinlich (90%) regnen“.

Das Bayesianische Vorgehen besteht aus vier Schritten:

1. Zuerst wird, wie auch beim herkömmlichen Ansatz, ein statistisches Modell für die Verteilung der Daten aufgestellt, das einen oder mehrere Parameter enthält.
2. Nun wird allen möglichen Parameterausprägungen (im Beispiel also allen möglichen Therapieeffekten Δ) eine Wahrscheinlichkeit zugeordnet. Diese Wahrscheinlichkeitsverteilung ist die sogenannte „Prior“, die Verteilung der Wahrscheinlichkeiten vor Kenntnis der Daten (*a priori*). In der Formel entspricht dies einer Festlegung von $P(\Delta)$ für alle Δ . Oft verteilt man dabei die Wahrscheinlichkeit möglichst gleichmäßig („nichtinformativer Prior“).
3. Nun führt man eine Studie durch. Das Ergebnis sind Daten x , deren Wahrscheinlichkeit $P(x|\Delta)$ man aufgrund des Modells für jeden möglichen Parameterwert kennt. Ferner kann man $P(x)$ durch Summierung (allgemeiner Integration) von $P(x|\Delta) \cdot P(\Delta)$ über alle Δ berechnen.
4. Über die Bayes'sche Formel erhält man schließlich die sogenannte „Posterior“ $P(\Delta|x)$, das heißt, die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die möglichen Parameterausprägungen nach Beobachtung der Daten (*a posteriori*). Man hat also sein *a-priori*-Vorwissen $P(\Delta)$ durch die Beobachtung der empirischen Daten x korrigiert.

Es würde zu weit führen, hier darzustellen, warum diese Methode, die als flexibel, aber auch rechenaufwendig gilt, umstritten ist, wie die Autorin des Beitrags „Akutes Atemnotsyndrom: Behandlungserfolg mit Glucocorticoiden bei ARDS nicht überzeugend“ in diesem Heft der Arzneimitteltherapie (siehe Seiten 426 bis 427[3]) richtig anmerkt. In seinem sehr lesenswerten Artikel [4] wirft Sander Greenland den „Frequentisten“ vor, fälschlicherweise zu glauben, bei der Bayesianischen Methode stecke man mit der Prior

fragwürdige Annahmen in die Analyse hinein. Er betont, dass die Prior sorgfältig gewählt werden müsse und dass es oft möglich und wünschenswert sei, empirische Daten dafür zu nutzen. Die dem frequentistischen Ansatz zugrunde liegende Annahme, dass sich jedes Experiment theoretisch beliebig oft unter genau gleichen Umständen wiederholen lasse, kommt hingegen dem Bayesianer wirklichkeitsfremd vor, vor allem im Zusammenhang mit Beobachtungsstudien.

Obwohl dieser Artikel eine Debatte auslöste [5], so ist doch die Aufregung, mit der sich „Bayesianer“ und „Frequentisten“ anfänglich erbittert bekämpften, längst einer sachlich-nüchternen Diskussion gewichen. Es hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass beide Ansätze nebeneinander existieren, sich ergänzen und gegenseitig befruchten können. Insbesondere im angelsächsischen Sprachraum vergleichen Statistiker oft beide Ansätze und nutzen für Anwendungen routinemäßig die dem jeweiligen Problem angemessene Methode. Dies gilt auch für die Autoren des BMJ-Artikels [6], die sich auf Arbeiten eines der Protagonisten der Bayes-Analyse (und Erfinder der Bayes-Software WinBUGS), David Spiegelhalter, berufen [7].

Der Unterschied in der „Philosophie“ beider Ansätze spiegelt sich in der Begriffsbildung. Während der Frequentist einen als fix angenommenen Effekt schätzt, gibt der Bayesianer seine Posterior an, zum Beispiel in Form von „Bayesian outcome probabilities“ $P(\Delta|x)$. So werden etwa in dem BMJ-Artikel Wahrscheinlichkeiten $P[\text{Odds-ratio} \geq 1] [\%]$ tabelliert. Gemeint ist hierbei die Wahrscheinlichkeit, dass die jeweilige Therapie beispielsweise zu erhöhter Mortalität führt. Das gibt es beim frequentistischen Ansatz nicht: Der klassische Statistiker führt einen Test durch, bei dem herauskommt, die Wahrscheinlichkeit ist erhöht, oder eben nicht. Aber Vorsicht: Die Wahrscheinlichkeit, mit der dieses Ergebnis richtig ist, lässt sich aus prinzipiellen Gründen nicht angeben, allenfalls abschätzen [8]. Auch der p-Wert hilft hier nicht weiter. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher das beobachtete Ergebnis unter der Nullhypothese (hier: Die Therapien unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit/Verträglichkeit) zu erwarten ist. p-Werte sind keinesfalls direkt mit „Bayesian outcome probabilities“ zu vergleichen. Bei einem großen Wirkungsunterschied erwarten wir einen kleinen p-Wert, aber eine große bayesianische „Wirksamkeitswahrscheinlichkeit“. Andere Angaben entsprechen sich bedingt: So steht etwa dem Konfidenzintervall des Frequentisten das *credible interval* (Glaubwürdiger Parameterbereich) des Bayesianers gegenüber, und so fort. Für viele Situationen gibt es zu einer speziellen bayesianischen Methode eine entsprechende frequentistische und umgekehrt.

Zwar erlaubt es eine solche Gegenüberstellung, in Anwendungsbeispielen die Ergebnisse beider Methoden numerisch zu vergleichen. Man sollte aber bei der Interpretation nie die unterschiedliche Philosophie der beiden Ansätze aus den Augen verlieren.

Zwar erlaubt es eine solche Gegenüberstellung, in Anwendungsbeispielen die Ergebnisse beider Methoden numerisch zu vergleichen. Man sollte aber bei der Interpretation nie die unterschiedliche Philosophie der beiden Ansätze aus den Augen verlieren.

Literatur

1. Trampisch HJ and Windeler J, Medizinische Statistik, Springer-Verlag, 2. Auflage, 2000.
2. Weiss C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, 3. Auflage, 2005.
3. Neubeck M. Akutes Atemnotsyndrom. Behandlungserfolg mit Glucocorticoiden bei ARDS nicht überzeugend. Arzneimitteltherapie 2008;26:470-1.
4. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. Foundations and basic methods. Intern J of Epidemiol 2006;35:765-75.
5. Carpenter JR. Commentary: on Bayesian perspectives for epidemiological research. Intern J of Epidemiol 2006; 35:775-7; author 777-8.
6. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. BMJ 2008;336:1006-9.
7. Warn DE, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. Stat Med 2002;21:1601-23.
8. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005;2:e124, epub (30.08.2005).

Klinische Studie

Koronarinterventionen

Everolimus- versus Paclitaxel-freisetzender Stent

Im direkten Vergleich war der Everolimus-freisetzende Stent dem Paclitaxel-freisetzenden Stent beim primären Studienendpunkt „late loss“ überlegen. Schwerwiegende kardiale Ereignisse waren im ersten Jahr nach der Intervention in der Everolimus-Gruppe ebenfalls signifikant seltener. So die Ergebnisse der Studie SPIRIT III.

Arzneimittel-freisetzende Stents wurden etwa im Jahr 2003 in die klinische Praxis eingeführt, nachdem in Studien gezeigt wurde, dass mit Arzneimittel-freisetzenden Stents weniger erneute Revaskularisierungsmaßnahmen nötig sind. Da dies das Hauptziel jeglicher Revaskularisierungsmaßnahmen ist, wurden die beschichteten Stents bald wesentlich breiter eingesetzt als zunächst vorgesehen. Inzwischen haben Berichte über eine möglicherweise erhöhte Rate von Stentthrombosen im Vergleich zu Metallstents die Behörden dazu veranlasst, zu verlangen, dass Studien zu Arzneimittel-freisetzenden Stents mit noch größeren Patientenzahlen und längerer Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden. Xience™ V, seit Juli 2008 in den USA zur Therapie der koronaren Herzkrankheit zugelassen, ist ein Everolimus-freisetzender Stent, der nun mit dem bereits breit eingesetzten Paclitaxel-beschichteten Stent (Taxus®) verglichen wurde. Everolimus ist ein Rapamycin-Analogon, das das Wachstum glatter Muskelzellen hemmt.

Studiendesign

An der prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten, kontrollierten Studie SPIRIT III nahmen 1002 Patienten, die sich einer Koronarintervention unterziehen mussten, teil. Die Länge der Läsionen betrug weniger als 28 mm, der Durchmesser des Referenzgefäßes sollte zwischen 2,5 und 3,75 mm liegen. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert, das heißt 669 bekamen den Everolimus-freisetzenden Stent und 333 den Paclitaxel-freisetzenden Stent. Primärer Endpunkt der Studie war der sogenannte „late loss“ nach acht Monaten. „Late loss“ ist definiert als der minimale Lumendurchmesser direkt nach der Intervention minus dem minimalen Lumendurchmesser am Ende der Nachbeobachtungszeit. Sekundäre Endpunkte der Studie waren unter anderem Versagen des Zielgefäßes (erneute Revaskularisierung, Myokardinfarkt oder Tod durch eine kardiale Ursache) nach neun Monaten und die Häufigkeit schwerwiegender kardialer Ereignisse ein Jahr nach der Intervention.

Ergebnisse

Der „late loss“ des Zielgefäßes war mit dem Everolimus-freisetzenden Stent signifikant geringer, im Mittel nahm das Gefäßlumen bei den Everolimus-freisetzenden Stents um 0,14 mm und bei den Paclitaxel-freisetzenden Stents um 0,28 mm ab ($p \leq 0,004$). Beim wichtigsten sekundären Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit für den Everolimus-Stent gezeigt. Bei 7,2% im Vergleich zu 9,0% der Patienten kam es innerhalb von neun Monaten nach der Intervention zum Versagen des Zielgefäßes ($p < 0,001$). Schwerwiegende kardiale Ereignisse waren im ersten Jahr nach der Intervention in der Everolimus-Gruppe signifikant seltener (6,0% vs. 10,3%; relatives Risiko 0,58, 95%-Konfidenzintervall 0,37–0,90; $p = 0,02$). Insbesondere kamen weniger Myokardinfarkte und Revaskularisierungsmaßnahmen an der Zielläsion vor.

Fazit und begleitender Kommentar

Die Endpunkte der Studie SPIRIT III mit dem Everolimus-freisetzenden Stent gegenüber dem Paclitaxel-freisetzenden Stent wurden erreicht, der „late loss“ war mit Everolimus signifikant geringer, ebenso die Rate von Myokardinfarkten und Revaskularisierungen nach einem Jahr.

In einem im selben Heft des „JAMA“ publizierten Kommentar wird allerdings darauf hingewiesen, dass für die Studienergebnisse von SPIRIT III das Gleiche gilt wie für alle bisherigen Studienergebnisse mit Arzneimittel-freisetzenden Stents. Die Studienpopulationen entsprechen nicht dem Patientenkollektiv, das in der klinischen Realität Koronarinterventionen benötigt, weil die Patienten in den Studien strenge Einschlusskriterien erfüllen müssen (z. B. Begrenzung der Länge einer Läsion, Alter, Durchmesser des Referenzgefäßes). Zudem ist der klinische Endpunkt „late loss“ ein Surrogatparameter für das Restenoserisiko, er lässt sich aber nicht direkt auf die klinische Restenoserate übertragen. Die klinische Restenoserate sollte daher der Standardendpunkt für große klinische Studien zur Revaskularisierung mittels Stent bleiben.

Quellen

- Stone GW, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. JAMA 2008;299:1903–13.
- Patel MR, et al. Next-generation drug-eluting stents – a spirited step forward or more of the same. JAMA 2008;299:1952–3.

Bettina Martini,
Legau

Therapiehinweise

Nierentransplantation

Bessere Verträglichkeit durch Dosisreduktion von Immuntherapeutika?

Eine immunsuppressive Therapie soll sowohl wirksam als auch langfristig verträglich sein. Um die Nebenwirkungen bei der Immuntherapie mit Calcineurin-Inhibitoren und Sirolimus zu verringern, wurden die Auswirkungen einer Dosisreduktion dieser Therapeutika zugunsten eines besseren Verhältnisses von Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Eine Therapiekombination aus niedrig dosiertem Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Daclizumab erzielte dabei das beste Ergebnis.

Hintergrund

Obwohl bei der Nierentransplantation kurzzeitig sehr gute Erfolge erzielt werden, stellen die mit einer immunsuppressiven Langzeittherapie verbundenen Nebenwirkungen ein großes Problem dar. Bei der Behandlung mit den Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin (Sandimmun®) oder Tacrolimus (Prograf®), weitgehend die Basis in der Immuntherapie, treten zum Teil schwere Nebenwirkungen wie Nephro- und Neurotoxizität, Bluthochdruck, Lipidstoffwechselstörungen und Infektionen auf, die wiederum das Transplantat schädigen können. Auch der seit 2001 in Deutschland zugelassene mTOR-Inhibitor Sirolimus (Rapamune®) ist zwar vergleichbar effektiv wie Ciclosporin, aber die Therapie geht mit der Ausbildung von Lymphozelen, Hyperlipidämie und verzögerter Wundheilung einher. In der ELITE-Symphony-Studie (Efficacy Limiting Toxicity Elimination) wurde eine Reduktion der Dosis der Calcineurin-In-

hibitoren und Sirolimus zugunsten der Verträglichkeit und der Sicherheit untersucht. Dabei wurde eine Mycophenolatmofetil-basierte Therapie (Mycophenolatmofetil, [CellCept®]), induziert mittels Daclizumab (Zenapax®) und ergänzt durch geringere Dosen von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus, mit einem Ciclosporin-Standard-Therapieregime verglichen (Übersicht der in dieser Studie verwendeten Immuntherapeutika siehe **Kasten**).

Studiendesign

In dieser offenen, multizentrischen Studie wurden 1645 Patienten in vier Gruppen randomisiert. Jede Gruppe erhielt als Basistherapie Mycophenolatmofetil (2 g/d) und Glucocorticoide. Eine Gruppe bekam zusätzlich die Standarddosis Ciclosporin (Zieltalspiegel: 150–300 ng/ml in den ersten drei Monaten, anschließend 100–200 ng/ml). Die drei anderen Gruppen erhielten Daclizumab (2 mg/kg 24 Stunden vor der Transplantation, danach

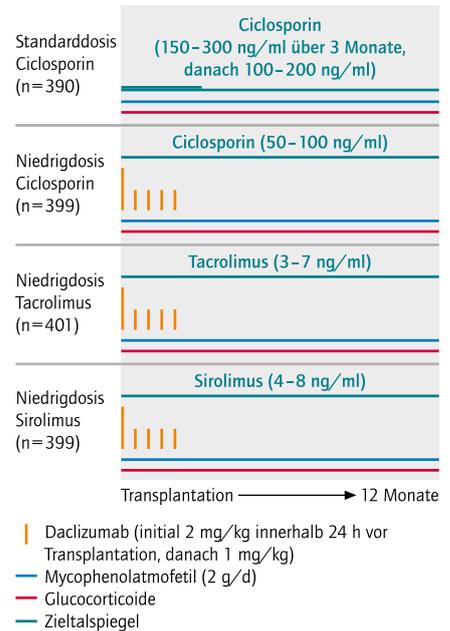


Abb. 1. Studiendesign der ELITE-Symphony-Studie

viermal alle zwei Wochen 1 mg/kg), zusätzlich wurden niedrige Dosen von entweder Ciclosporin (Zieltalspiegel: 50–100 ng/ml), Tacrolimus (Zieltalspiegel: 3–7 ng/ml) oder Sirolimus (Zieltalspiegel: 4–8 ng/ml) verabreicht. Die Medikation mit Mycophenolatmofetil, Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus startete innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Transplantation. Die Dauer der Studie betrug zwölf Monate. Die Therapieschemata sind in **Abbildung 1** dargestellt.

Primärer Endpunkt war die anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach zwölf Monaten. Die sekundären Endpunkte umfassten u. a. die biopsiegesicherte akute Abstoßungsreaktion nach 6 und 12 Monaten, Gesamtüberleben des Patienten und Überleben des Transplantats und die Häufigkeit von Behandlungsversagen (definiert als Gebrauch einer zusätzlichen Medikation, Unterbrechung der Studienmedikation, Transplantatverlust oder Tod).

Studienergebnis

In der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe war die GFR nach zwölf Monaten signifikant größer als in den anderen Gruppen ($p < 0,001$ vs. der Behandlung mit Standarddosis Ciclosporin und

Immuntherapeutika und deren Wirkungsmechanismus

Calcineurin-Inhibitoren: Ciclosporin (Sandimmun®), Tacrolimus (Prograf®)

Durch die Calcineurin-Hemmung wird die Zytokin-Synthese unterdrückt und dadurch die T-Lymphozyten-Aktivierung gehemmt.

mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor: Sirolimus (Rapamune®)

Durch Bildung des Sirolimus-FKPB12-Komplexes wird die für den Zellzyklus essenzielle Kinase mTOR gehemmt und damit die IL-2-vermittelte T-Zell-Proliferation unterdrückt.

DNA-Synthese-Inhibitor: Mycophenolatmofetil (CellCept®)

Durch Hemmung der Purinsynthese wird die Proliferation von T- und B-Lymphozyten unterdrückt.

Monoklonaler IL-2-Rezeptor-Antikörper: Daclizumab (Zenapax®)

Durch Blockade des IL-2-Rezeptors wird die T-Zell-Proliferation unterdrückt.

Tab. 1. Endpunkte der verschiedenen Therapieregime

	Standarddosis Ciclosporin [n=390]	Niedrigdosis Ciclosporin [n=399]	Niedrigdosis Tacrolimus [n=401]	Niedrigdosis Sirolimus [n=399]
Primärer Endpunkt				
GFR nach 12 Monaten [ml/min] [†] ±SD	57,1 ± 25,1 p < 0,001 *	59,4 ± 25,1 p = 0,001 *	65,4 ± 27,0 -	56,7 ± 26,9 p < 0,001 *
Sekundäre Endpunkte				
Akute Abstoßungsreaktion nach 6 Monaten [%]	24,0 p < 0,001 *	21,9 p < 0,001 *	11,3 -	35,3 p < 0,001 *
Akute Abstoßungsreaktion nach 12 Monaten [%]	25,8 p < 0,001 *	24,0 p < 0,001 *	12,3 -	37,2 p < 0,001 *
Patienten-Überleben [%]	96,5 [#]	98,2 [#]	97,2 [#]	96,8 [#]
Transplantat-Überleben [%]	89,3 p = 0,01 *	93,1 p = 0,56 *	94,2 -	89,3 p = 0,01 *
Therapieversagen [%]	22,8 p < 0,001 *	20,1 p = 0,003 *	12,2 -	35,8 p < 0,001 *

[†] berechnet nach Cockcroft-Gault; * p-Wert für den Vergleich mit der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe;

[#] p=0,53 für den Vergleich aller Gruppen untereinander; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; SD: Standardabweichung

Niedrigdosis Sirolimus, p=0,001 vs. Niedrigdosis Ciclosporin; Tab. 1). Auch biopsiesichere akute Abstoßungsreaktionen traten in der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe signifikant seltener auf (p < 0,001; Tab. 1). Das Gesamtüberleben der Patienten lag zwischen 96,5% und 98,2% und unterschied sich nicht signifikant in den vier Gruppen, dagegen war die Überlebensrate des Transplantats in der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe signifikant größer als in der Standarddosis-Ciclosporin- und in der Niedrigdosis-Sirolimus-Gruppe (p=0,01; Tab. 1). Therapieversagen trat in der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe signifikant seltener auf (p < 0,001 für die Standarddosis-Ciclosporin- und die Niedrigdosis-Sirolimus-Gruppe; p=0,003 für die Niedrigdosis-Ciclosporin-Gruppe; Tab. 1). Zu den Gründen für ein Therapieversagen zählten in allen vier Gruppen die Unterbrechung der Studienmedikation und die zusätzliche Gabe weiterer Immunsuppressiva.

Schwere unerwünschte Ereignisse wurden von 53,2% der Patienten in der Niedrigdosis-Sirolimus-Gruppe berichtet, verglichen mit 43,4 bis 44,3% in den anderen Gruppen (p < 0,05 für den Vergleich aller Gruppen untereinander). In der Niedrigdosis-Sirolimus-Gruppe kam es häufiger zu Lymphknotenbildung und verzögerter Wundheilung, in der Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe

traten mit 10,6% dagegen mehr Neuerkrankungen an Diabetes mellitus auf als in der Standarddosis- und Niedrigdosis-Ciclosporin-Gruppe (6,4% und 4,7%) und in der Niedrigdosis-Sirolimus-Gruppe (7,8%) (p=0,02 für den Vergleich aller Gruppen untereinander), zudem wurden hier öfter gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Opportunistische Infektionen, einschließlich Cytomegalie-Virus-Infektionen, waren generell in der Standarddosis-Ciclosporin-Gruppe weiter verbreitet als in den anderen Gruppen.

Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

Donepezil nicht wirksam

Die zerebrale autosomale dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) ist eine Modellkrankheit für die vaskuläre Mikroangiopathie. Leitsymptom ist die vaskuläre Demenz. In einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie waren 10 mg Donepezil nicht besser wirksam als Placebo.

Cholinesterasehemmer wie Donepezil (Aricept®) sind für die Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. Es gibt positive Studien bei Patienten mit vaskulärer Demenz, wobei diese aber aufgrund methodischer Mängel nicht zur Zulassung von Donepezil in dieser Indikation führten. Der Hauptkritikpunkt an den Studien bei Patienten mit vas-

Fazit

Die Therapie mit einer niedrigen Dosis Tacrolimus, kombiniert mit Daclizumab-Induktion, Mycophenolatmofetil und Glucocorticoiden, zeigte nach einem Jahr das beste Profil bei Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen mit einem Ciclosporin-Standard-Therapieregime und Therapiekombinationen mit niedrigen Dosen Ciclosporin bzw. Sirolimus. So wies die Niedrigdosis-Tacrolimus-Gruppe die beste Nierenfunktion, die geringste Rate biopsiesicherer akuter Abstoßungsreaktionen und das höchste Transplantat-Überleben auf. Ob sich diese Therapiestrategie auch langfristig als organschonender erweist, sollte nun weiter geprüft werden. Als problematisch ist das erhöhte Diabetes-Risiko anzusehen, dessen Verringerung durch Reduktion der Glucocorticoid-Dosis einen weiteren Optimierungsschritt darstellen könnte.

Quelle

Ekberg H, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.

Dr. Corinna Schraut,
Ulm

Hilfsmittel zur Erfassung der kognitiven Leistung bei Demenz**Mini-Mental-State-Examination-Skala (MMSE)**

Test zur Feststellung kognitiver Defizite. Zentrale kognitive Funktionen wie die zeitliche und räumliche Orientierung, die Erinnerungsfähigkeit und das Sprachverständnis werden über 30 Aufgaben und Fragen überprüft. Die Skala umfasst 0 bis 30 Punkte. Ein Wert < 10 Punkte steht für eine schwere Demenz.

Trail-making-Test B

Test zur Erfassung geteilter Aufmerksamkeit oder kognitiver Flexibilität. Auf dem Papier müssen Buchstaben und Zahlen abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Testwert ist die Bearbeitungszeit [Sekunden]. Als Vergleichswerte dienen zahlreiche, an gesunden Personen und klinischen Stichproben gewonnene, nach Alter und Bildung differenzierte Werte.

Vascular Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (V-ADAS-cog)

Score, der das Ausmaß kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz misst.

Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn und im Endstadium zu einer vaskulären Demenz führt. Diese

Krankheit ist daher eine Modell-Krankheit für den Einsatz von neuen Behandlungsformen, die eine vaskuläre Demenz bessern oder das Fortschreiten der Demenz verhindern sollen.

Studiendesign und Ergebnis

In die vorliegende Studie, die in der Neurologischen Universitätsklinik in München koordiniert wurde, wurden 168 Patienten mit CADASIL und einem mittleren Alter von 55 Jahren eingeschlossen. 86 Patienten wurden mit 10 mg Donepezil und 82 Patienten mit Placebo behandelt. Einschlusskriterium war ein Wert auf der Mini-Mental-State-Examination-Skala (MMSE, siehe **Kasten**) zwischen 10 und 27 und ein Zeitwert bei dem Trail-making-Test B, der mindestens 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert lag. Die Behandlung erfolgte über 18 Wochen, der primäre Endpunkt war die Änderung im V-ADAS-cog.

Für die Endauswertung standen 161 Patienten zur Verfügung. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die mit Donepezil und Placebo behandelt wurden.

Für einige der sekundären Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Donepezil. Zehn Patienten, die mit Done-

pezil behandelt wurden, brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab – verglichen mit sieben Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Kommentar

Diese internationale Studie ergab keine überzeugende Wirksamkeit von Donepezil bei Patienten mit einer genetisch determinierten Form einer vaskulären Demenz. Das Ergebnis ist wichtig, da es darauf hindeutet, dass möglicherweise Donepezil generell bei der vaskulären Demenz unwirksam ist. Eine andere potenzielle Erklärungsmöglichkeit ist aber die relativ geringe Patientenzahl und die Tatsache, dass es weiterhin keine optimalen Messinstrumente für das Ausmaß kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz gibt.

Quelle

Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurology* 2008;7:310–8.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Intrazerebrale Blutungen**Bessere Prognose durch aggressive Blutdrucksenkung?**

Eine aggressive initiale Blutdrucksenkung bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen ist möglich, durchführbar und offenbar ohne wesentliche Nebenwirkungen. Diese Behandlung reduziert die Größenzunahme von intrakraniellen Blutungen. Um zu zeigen, dass dieser Ansatz zu verbesserten Therapieergebnissen führt, müssen große randomisierte Studien durchgeführt werden.

Hintergrund

Sowohl intrazerebrale Blutungen als auch zerebrale Ischämien gehen, unabhängig davon, ob bereits eine Hypertonie besteht oder nicht, mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten einher, die die Prognose verschlechtern und bei Patienten mit zerebralen Blutungen das Wachstum der Blutung oder das Risiko weiterer Blutungen erhöht. Ob

eine aggressive Blutdrucksenkung bei erhöhten Blutdruckwerten die Prognose einer zerebralen Ischämie oder einer zerebralen Blutung verbessert, sollte in einer randomisierten Studie untersucht werden.

Studiendesign und -ziel

Die in Australien, Südkorea, China und den Vereinigten Staaten durchgeführte

Studie schloss Patienten mit einer akuten intrazerebralen Blutung innerhalb von sechs Stunden ein. Einschlusskriterium war ein erhöhter systolischer Blutdruck von 150 bis 220 mmHg. Die eine Hälfte der Patienten wurde aggressiv mit blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt, um so schnell wie möglich einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder niedriger zu erhalten. Die Kontrollgruppe erhielt eine standardisierte an den Leitlinien orientierte Blutdruckbehandlung mit einem Zielblutdruck von 180 mmHg. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre, 65 % waren Männer. Drei Viertel der Patienten hatten eine vorbestehende Hypertonie und 42 bis 45 % hatten bereits eine antihypertensive Therapie.

Der primäre Endpunkt war die Änderung des Volumens der Blutung nach 24 Stunden (bestimmt mittels Computertomographie [CT]). Sekundäre

Endpunkte waren andere Messungen der Größe der Blutung. Das klinische Ergebnis wurde nach 90 Tagen evaluiert. In die Studie wurden 404 Patienten eingeschlossen, von denen 201 in die Gruppe mit bisher üblicher Blutdrucksenkung und 203 in die Gruppe mit aggressiver Blutdrucksenkung eingeschlossen wurden.

Ergebnisse

Bei 174 Patienten konnte nach 24 Stunden ein weiteres CT durchgeführt und ausgewertet werden. Der Großteil der Blutungen lag im Bereich der Basalganglien oder des Thalamus. Vom Zeitpunkt der Randomisierung bis eine Stunde später lag der mittlere systolische Blutdruck in der Patientengruppe, die intensiv behandelt wurde, bei 153 mmHg und in der konservativ behandelten Gruppe bei 167 mmHg. Nach 24 Stunden betrug der systolische Blutdruck 146 mmHg in der Behandlungsgruppe, die intensiv behandelt wurde, und 157 mmHg in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0001$). Die mittlere Zunahme des Volumens

der Blutung betrug 36,3 % in der Kontrollgruppe und 13,7 % in der Gruppe der Patienten, die intensiv behandelt wurde ($p=0,04$). In einer multivariaten Analyse, die für die Größe des initialen Blutungsvolumens korrigierte, war der Unterschied nicht mehr signifikant. Das klinische Ergebnis war nach 90 Tagen in beiden Gruppen gleich. So betrug die Sterblichkeit in der Kontrollgruppe 13 % und in der intensiv behandelten Gruppe 10 %. Die Rate an pflegebedürftigen Patienten in beiden Gruppen betrug 36 %.

Kommentar

Diese wichtige Pilotstudie zeigt, dass es möglich ist, bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und erhöhtem systolischem Blutdruck eine aggressive Blutdrucksenkung ohne schwerwiegende Nebenwirkungen durchzuführen. Dies resultiert in einer nicht unerheblichen Reduktion der Größenzunahme der intrazerebralen Blutung.

Eine Patientenzahl von 400 ist unter statistischen Erwägungen

aber zu gering, um einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu zeigen. Was für den Therapieansatz, der hier verfolgt wurde, spricht, sind auch die Subgruppenanalysen, die ein besseres Ergebnis bei den Patienten zeigen, die innerhalb von drei Stunden randomisiert wurden, bei Patienten, die einen höheren systolischen Blutdruck aufwiesen und insbesondere bei Patienten, die klinisch schwerer betroffen waren.

Der hier verfolgte Grenzwert, einen systolischen Blutdruck < 140 mmHg zu erreichen, ist aber jetzt zumindest Evidenz-basiert und kann in die Leitlinien der Behandlung von intrazerebralen Hämatomen aufgenommen werden.

Quelle

Anderson CS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-9.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Akutes Atemnotsyndrom

Behandlungserfolg mit Glucocorticoiden bei ARDS nicht überzeugend

Die präventive Anwendung von Glucocorticoiden führte bei stark ARDS-gefährdeten Patienten zu einem schlechteren Krankheitsverlauf mit häufigerer ARDS-Inzidenz und Mortalität, so die Erkenntnisse einer Metaanalyse. Bei therapeutischer Behandlung des bereits manifestierten Krankheitsbilds waren Mortalität und die Notwendigkeit zur künstlichen Beatmung im Vergleich zu Placebo geringfügig reduziert. Der Stellenwert einer Glucocorticoid-Therapie bei ARDS konnte jedoch nicht festgelegt werden.

Das akute Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome = ARDS) wird durch direkte oder indirekte Verletzung der Lunge (z. B. Aspiration, Pneumonie, Sepsis) ausgelöst. Die betroffenen Patienten sind aufgrund wiederkehrender Lebensbedrohung physisch und psychisch stark belastet und müssen häufig künstlich beatmet werden. Eine effektive kausale Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Die Gabe von Glucocorticoiden wird unterschiedlich beurteilt. Befürwor-

ter postulieren einen positiven Effekt auf die meist mit ARDS einhergehende chronische Entzündung des verletzten Lungengewebes. Die wenigen klinischen Studien zur Anwendung von Glucocorticoiden bei diesem Krankheitsbild kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Durch eine Metaanalyse sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glucocorticoiden nach präventiver oder therapeutischer Gabe bei ARDS zusammenfassend eingeschätzt werden.

Studiendesign

Zwei unabhängige Gutachter wählten unabhängig voneinander die Studien für die Metaanalyse aus. Neun randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 1966 bis 2007 mit rund 1000 erwachsenen Patienten wurden in die Metaanalyse einbezogen. Vier davon waren Studien zur präventiven Gabe von Glucocorticoiden bei stark ARDS-gefährdeten Patienten, in fünf Studien wurde die Glucocorticoid-Gabe bei Patienten mit ARDS untersucht. Die Tagesdosis lag im Bereich von 1 bis 120 mg/kg Methylprednisolon bzw. äquivalenten Mengen an Hydrocortison oder Dexamethason über eine Anwendungsdauer zwischen 4 Stunden und 30 Tagen.

Primäre Endpunkte waren Tod während des stationären Aufenthalts oder Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Sekundäre Endpunkte waren beispielsweise die ARDS-Häufigkeit bei kritisch kranken Patienten nach Glucocorticoid-Behandlung, die Anzahl der Tage ohne künstliche Beatmung innerhalb von 28 Tagen nach

Einsetzen eines ARDS sowie die Anzahl der Patienten, die neue Infektionen oder eine Pneumonie bekamen. In der Metaanalyse wurde der Bayesianische Ansatz angewendet [Arzneimitteltherapie 2008;26:464–5].

Ergebnisse

Die präventive Gabe von Glucocorticoiden wurde mit einer erhöhten ARDS-Inzidenz in Verbindung gebracht, die ermittelte Wahrscheinlichkeit für den Zusammenhang zwischen der Glucocorticoid-Gabe und der Entwicklung eines ARDS betrug 86,6% (P [Odds-Ratio ≥ 1]; Odds-Ratio 1,55; 95% credible interval, d. h. Bereich, in dem mögliche Werte liegen können, 0,58–4,05) (Tab. 1).

Ebenso hatten Patienten, die in der Folge ein ARDS entwickelten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko: Die ermittelte Wahrscheinlichkeit betrug 72,8% (P [Odds-Ratio ≥ 1]; Odds-Ratio 1,52; 95% credible interval 0,30–5,94) (Tab. 1).

Bei bereits manifestem Krankheitsbild zeigte sich ein Trend zu reduzierter Mortalität durch die Glucocorticoid-Therapie (P [Odds-Ratio ≥ 1] 6,8%; Odds-Ratio 0,62; 95% credible interval 0,23–1,26) (Tab. 1). Die Zahl der Tage ohne künstliche Beatmung stieg verglichen mit Placebo (mittlere Differenz 4,05 Tage; 95% credible interval 0,22–8,71; Wahrscheinlichkeit P [mittlere Differenz ≥ 0] = 97,9%).

Die Inzidenz von Neuinfektionen war durch die Einnahme von Glucocorticoiden insgesamt nicht erhöht (Tab. 1).

Diskussion

Die präventive Anwendung von Glucocorticoiden bei stark ARDS-gefährdeten Patienten führte zu einem schlechteren Krankheitsverlauf mit häufigerer ARDS-Entwicklung und erhöhtem Mortalitätsrisiko. Als mögliche Ursache wird die verstärkte Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins Makrophagen-Migrations-Inhibitions-Faktor diskutiert.

Auch für die Behandlung von ARDS mit Glucocorticoiden konnte in dieser Metaanalyse keine überzeugende Wirkung gezeigt werden; sowohl die Mortalität als auch die Notwendigkeit künstlicher Beatmung war im Vergleich zu Placebo geringfügig reduziert.

Die Datenanalyse mit Hilfe des Bayesianischen Ansatzes ist umstritten. Statis-

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte nach vergleichender Einnahme von Glucocorticoiden und Placebo für die präventive bzw. therapeutische Gabe bei Erwachsenen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS = acute respiratory distress syndrome)

Endpunkt	Studien [n]	Odds-Ratio (95% credible interval)	P [Odds-Ratio ≥ 1] [%]	SD
Entwicklung von ARDS	4	1,55 (0,58–4,05)	86,6	0,58
Mortalität				
Therapeutische Gabe	5	0,62 (0,23–1,26)	6,8	0,53
Präventive Gabe	3	1,52 (0,30–5,94)	72,8	0,97
Neuinfektionen				
Therapeutische Gabe	5	0,78 (0,41–1,69)	20,9	0,37
Präventive Gabe	2	1,18 (0,19–5,99)	59,6	0,88
Pneumonie (therapeutische Glucocorticoid-Gabe)	4	0,59 (0,14–2,82)	23,1	1,34

95% credible interval: glaubwürdiger Parameterbereich; schließt der Bereich die 1 ein, so kann ein Null-effekt nicht ausgeschlossen werden

SD: standard deviation als Maß für die Heterogenität der Studien; Wert nahe 0 = geringe Heterogenität, Wert > 1 = deutliche Heterogenität

P [Odds-Ratio ≥ 1] $\leq 10\%$: große Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen der Glucocorticoid-Gabe und einem günstigen Behandlungseffekt, wie reduzierte Mortalität, reduziertes ARDS-Risiko und reduziertes Infektionsrisiko

P [Odds-Ratio ≥ 1] $\geq 90\%$: große Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen der Glucocorticoid-Gabe und einem ungünstigen Behandlungseffekt, wie erhöhte Mortalität, erhöhtes ARDS-Risiko und erhöhtes Infektionsrisiko, bei P [Odds-Ratio ≥ 1] P [Odds-Ratio]

tische Unsicherheiten der Ergebnisse können besser eingeschätzt werden als nach Berechnung des Konfidenzintervalls, allerdings nur, wenn die tatsächlich gemessenen Werte gut mit den getroffenen Vorannahmen übereinstimmen. Dies gestaltete sich in der vorliegenden Untersuchung schwierig, da je nach Szenario gegensätzliche Effekte auftraten. In erster Linie dürfte die eingeschränkte Aussagekraft der Analyse jedoch auf die relativ geringe Patientenzahl und die Heterogenität der Studien zurückzuführen sein.

Solange keine bessere Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht, scheint die Behandlung von ARDS mit Glucocorticoiden bei manifestiertem ARDS vertretbar, zumal keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten und die Behandlungskosten überschaubar sind. Weitere klinische Studien sollten durchgeführt werden.

Quellen

Peter JV, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006–9.

Adhikari NK, Scales DC. Corticosteroids for acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2008;336:969–70.

Dr. Monika Neubeck,
Kaiserslautern

Ausführlichere Informationen zum Bayesianischen Ansatz finden Sie auf den Seiten 464 bis 465 in diesem Heft der Arzneimitteltherapie.

Nachtrag

Zu dem Kurzbericht

„Gewichtsreduktion:

Langzeitwirkungen von Rimonabant, Orlistat und Sibutramin“

[Arzneimitteltherapie 2008;26:428–9]

Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 23. Oktober 2008 das Ruhen der Zulassung von Rimonabant (Acomplia[®]) empfohlen, nachdem der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Nutzen-Schaden-Verhältnis von Rimonabant negativ bewertet hat. In einem Rote-Hand-Brief teilte der Hersteller mit, dass Ärzte keine Neu- oder Wiederverordnungen des Arzneimittels vornehmen sollen und Patienten, die derzeit mit Acomplia[®] behandelt werden, ihren Arzt aufsuchen sollen, um die weitere Therapie zu besprechen. Weitere Informationen unter: http://www.bfarm.de/cln_029/nn_1095560/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/acomplica.html_nnn=true

Red.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Antidementiva

Galantamin bei schwerer Alzheimer-Demenz

Bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz verhinderte die sechsmonatige Behandlung mit Galantamin den kognitiven Abbau. Der Funktionsverlust in Bezug auf Alltagsaktivitäten wurde nicht beeinflusst. Diese Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie wurden von der Firma Janssen-Cilag im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Hamburg im September 2008 vorgestellt.

Galantamin (Reminyl®) ist zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. Zur Behandlung der *schweren* Alzheimer-Demenz steht bislang nur Memantin zur Verfügung. In der Praxis stellt sich oft die Frage, wie lange eine Therapie mit einem Antidementivum weitergeführt werden soll. Auch unter diesem Aspekt wäre es wichtig zu wissen, ob das Antidementivum auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung noch wirksam ist.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Galantamin bei schwerer Alzheimer-Demenz wurde nun in einer großen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. An der SERAD-Studie (SERAD = Safety and efficacy of galantamine [Reminyl®] in severe Alzheimer's disease) nahmen 407 demenzkranke Bewohner von betreuten Einrichtungen oder Pflegeheimen teil. Sie waren durchschnittlich 83 Jahre alt und wiesen eine schwere Demenz auf, definiert als MMSE-Score (Mini-mental state examination) von 5 bis 12 Punkten. Die Patienten erhielten sechs Monate lang zweimal täglich Galantamin (n=207) oder Plazebo (n=200). Die Galantamin-Dosis wurde alle vier Wochen von 8 über 16 auf 24 mg/d erhöht; aus Verträglichkeitsgründen konnte sie für den Rest der Studienlaufzeit auf 16 mg/d reduziert werden, davon wurde bei etwa 13% der Patienten Gebrauch gemacht.

Die Studie wurde mit dem Ziel einer Zulassungserweiterung durchgeführt und hatte deshalb zwei primäre Endpunkte:

- Die kognitive Leistungsfähigkeit, erhoben mit der Severe Impairment

Battery (SIB), einer Fremdbeurteilungsskala, die auf Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung zugeschnitten ist

- Die Alltagsaktivitäten, erhoben mit dem siebenteiligen Minimum Data Set – Activities of Daily Living (MDS-ADL₇)

Studienergebnisse

In beiden Gruppen beendeten über 80% der Patienten die Doppelblindphase. Nach 26 Wochen hatte der SIB-Score in der Plazebo-Gruppe von anfangs durchschnittlich 69,9 Punkten um 3,0 Punkte abgenommen. In der Galantamin-Gruppe lag er zu diesem Zeitpunkt 1,9 Punkte über dem Ausgangswert von 67,1 Punkten. Der Unterschied zwischen Galantamin- und Plazebo-Gruppe war mit $p=0,006$ statistisch signifikant.

Im zweiten primären Endpunkt ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der MDS-ADL₇-Score verschlechterte sich in der Galantamin-Gruppe um 1,2 Punkte und in der Plazebo-Gruppe um 1,6 Punkte (ausgehend von 11,9 bzw. 12,6 Punkten; $p=0,383$ für den Gruppenunterschied).

Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die einzelnen Domänen der SIB ausgewertet. Signifikante ($p<0,05$) Unterschiede zugunsten von Galantamin ergaben sich dabei in Bezug auf Gedächtnis, Praxie und visuell-räumliches Leistungsvermögen, ansatzweise auch in Bezug auf Sprache und Aufmerksamkeit.

Unerwünschte Wirkungen traten in den Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf. Mindestens eine unerwünschte Wirkung hatten 88,4% (Ga-

lantamin) und 88,5% (Plazebo) der Patienten, mindestens eine schwere unerwünschte Wirkung kam bei 17,9 bzw. 20,5% vor. Individuelle unerwünschte Wirkungen traten teils in der Galantamin- (z.B. Nausea, Agitation), teils in der Plazebo-Gruppe (z.B. Harnwegsinfekte, Diarrhö) etwas häufiger auf. Jeweils 14,5% der Patienten brachen die Studie wegen unerwünschten Wirkungen ab. Auffällig ist, dass in der Galantamin-Gruppe weniger Todesfälle auftraten (3,9 vs. 10,5%, $p=0,012$).

An die sechsmonatige Doppelblindphase schloss sich eine sechsmonatige Beobachtungsphase mit offener Galantamin-Behandlung an. Die Ergebnisse dieser Phase müssen noch ausgewertet werden.

Diskussion

Das Studienziel, der Nachweis der Wirksamkeit von Galantamin bei Patienten mit schwerer Demenz, wurde nur in einem der beiden primären Endpunkte erreicht. Immerhin zeigt die Studie aber, dass auch bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz noch Arzneimittelwirkungen auf die kognitive Funktion möglich sind, die für die Alltagsfunktion der Patienten und den Umgang der Betreuer mit ihnen von Bedeutung sein können. Nach Meinung von Prof. Riepe ist es angesichts dieser Ergebnisse fragwürdig, die Therapie mit Galantamin in einem fortgeschrittenen Stadium der Demenz abzusetzen, wie es die klinischen Richtlinien derzeit noch vorsehen.

Quellen

- Prof. Dr. Alistair Burns, Manchester, Satellitensymposium „Alzheimer-Demenz: Vertrauen der Stärke“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH im Rahmen des 81. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 10. September 2008.
- Prof. Dr. med. Matthias W. Riepe, Ulm, Pressekonferenz „SERAD-Studie: Effekte von Galantamin bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz“, Hamburg, 10. September 2008, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.
- Burns A, et al. The SERAD study: galantamine improves cognitive function in nursing home patients with severe Alzheimer's disease [Poster]. 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Madrid, 23. bis 26. August 2008.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Melatonin

Verbesserung der Schlafqualität bei älteren Menschen

Mit retardiertem Melatonin (Circadin®) kann die Schlafqualität und die Funktionalität am nächsten Tag bei Menschen über 55 Jahre mit primären Schlafstörungen verbessert werden. Melatonin ist kein Schlafmittel im klassischen Sinne, deshalb wurden auch keine Absetzsymptome, Rebound-Effekte oder Beeinträchtigungen der Vigilanz gesehen. Physiologische und pharmakologische Wirkungen von Melatonin wurden bei einem von Lundbeck veranstalteten Satellitensymposium während des 21. ECNP-Kongresses in Barcelona im August 2008 diskutiert.

Vor etwa zehn Jahren gab es einen Melatonin-„Hype“. Melatonin wurde eine Reihe von mehr oder weniger „wundersamen“ Wirkungen zugeschrieben, die allerdings in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden konnten. In drei Metaanalysen kam man zu dem Ergebnis, dass eine Wirkung auf den Schlaf, wenn überhaupt vorhanden, nur gering ist. Ein im Jahr 2001 publizierter Cochrane-Review ergab jedoch, dass Melatonin eine deutliche Wirksamkeit bei der Prophylaxe oder Behandlung der Symptome eines Jet Lags hat. Bei kurzer Anwendung ist es sicher und gut verträglich. Es kann erwachsenen Reisenden, die über mehr als fünf Zeitzonen fliegen, insbesondere in Richtung Osten, empfohlen werden. Bis heute liegt jedoch insgesamt noch kein klares Bild der Wirkungen von Melatonin vor.

Physiologie und Pathophysiologie von Melatonin

Melatonin ist ein Neurohormon der Zirbeldrüse (Abb. 1). Es ist lipophil und kann jede Zelle im Körper erreichen. Seine Schlüsselfunktion liegt darin, dass es den Körperzellen vermittelt, dass es dunkel ist. Alles, was eine Zelle in der Nacht tut, wird durch Melatonin ausgelöst. Dies sind bei nachtaktiven Tieren wie Ratten andere Funktionen als beim (normalerweise) tagaktiven Menschen. Diese Wirkung wird vermutlich indirekt vermittelt; zu den weiteren Regulatoren des Tag-Nacht-Rhythmus gehört eine „innere Uhr“, die registriert, wo der Mensch gerade lebt. Sie wird unter anderem über Photorezeptoren im Auge gesteuert, die auf blaues Licht

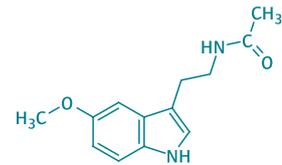


Abb. 1. Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Neurohormon, das in der Nacht von der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) sezerniert wird

Melatonin als Schlafregulator

Melatonin gilt als physiologischer Schlafregulator – es ist für den Körper das Signal für Dunkelheit. Unbekannt ist, wie spezifisch es auf die Schlafkontrolle wirkt. Bekannt ist, dass die Melatonin-Sekretion bei Älteren zurückgeht (Abb. 2), gleichzeitig nehmen Schlafstörungen zu.

Die Wirksamkeit klassischer Hypnotika wird daran gemessen, wie lange es bis zum Einschlafen dauert. Die Qualität des Schlafs und die Funktion am nächsten Tag wurden in Studien mit Hypnotika nicht berücksichtigt.

Die Hypothese bei der Entwicklung von Melatonin als Arzneimittel war jedoch, dass es auf die Schlafqualität wirkt. Hierzu musste eine Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung entwickelt werden, da natürliches Melatonin nur eine kurze Halbwertszeit hat. In den klinischen Studien wurde dann die Wirkung von Melatonin auf die Schlafqualität untersucht. Dies erfolgte mit dem Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) und mit Tagebüchern.

In drei klinischen Phase-III-Studien der Firma Neurim, Israel, wurden Patienten im Alter ab 55 Jahren mit primärer Insomnie eingeschlossen. Sie durften keine weiteren Erkrankungen haben. In die Neurim-1-Studie waren nur 40 Patienten aufgenommen worden.

reagieren. Dies wird unter anderem durch Befunde bei blinden Menschen belegt, deren Schlaf durch Gabe von Melatonin synchronisiert werden kann. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit kann es zu einer Zerstörung der „inneren Uhr“ kommen, sie werden dann nachts aktiv. Auch dieses Verhalten kann durch Gabe von Melatonin gebessert werden. Die physiologischen Melatonin-Spiegel variieren interindividuell sehr stark. Möglicherweise haben die einzelnen Menschen auch einen unterschiedlichen Bedarf an Melatonin. Daher ist schwierig zu entscheiden, wann der Melatonin-Spiegel zu niedrig ist. Bekannt ist jedoch, dass bei Patienten mit Depression häufig sehr niedrige Melatonin-Spiegel vorliegen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Zirbeldrüse mit zunehmendem Alter verkalkt und weniger Melatonin ausschüttet. Das Ausmaß der Verkalkung geht mit einer Verkürzung der Schlafdauer und mit einer Verminderung des REM-Schlafanteils einher.

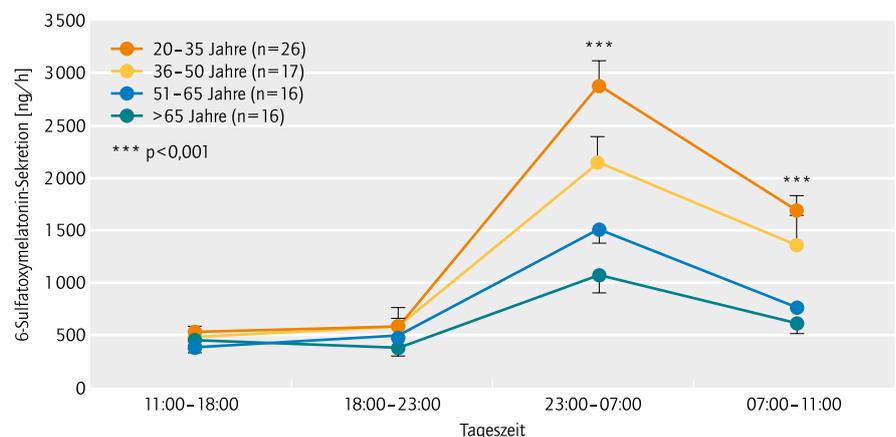


Abb. 2. Melatonin-Sekretion zu verschiedenen Tageszeiten bei Personen unterschiedlicher Altersgruppen bestimmt mittels Messung des Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Urin [nach Mahlberg et al. 2006]

Sie erhielten über drei Wochen 2 mg retardiertes Melatonin täglich oder Plazebo, gefolgt von einer dreiwöchigen Absetzphase. In dieser Untersuchung besserte Melatonin die Schlafqualität signifikant. Die Schlafarchitektur wurde nicht modifiziert und es trat kein Rebound auf.

In der Neurim-7-Studie mit 170 Patienten konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität und der morgendlichen Aktivität nachgewiesen werden.

In der Neurim-9-Studie gab es keine dreiwöchige Absetzphase mehr. Primärer Endpunkt war auf Wunsch der europäischen Zulassungsbehörden die Responderrate bei der Schlafqualität (QOS) und verschiedenen Funktionsparametern (BFW = Behavioral integrity following waking [Bestandteil des LSEQ]). Als Ansprechrate war der Prozentsatz der Patienten definiert, der Verbesserungen von mindestens 10 mm in beiden Skalen zeigte. Die Ansprechrate betrug in der Melatonin-Gruppe (n=169) 26,0% und war damit signifikant (p<0,05) höher als in der Plazebo-Gruppe (n=165) mit 15,2%.

Darüber hinaus besserte Melatonin die Schlafqualität, die morgendliche Aktivität, die Einschlafdauer und die Lebensqualität bei den Patienten mit primären Schlafstörungen signifikant. Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten wurden nicht beeinflusst. So blieben Reaktionszeit, Vigilanz, Gedächtnis und die Fähigkeiten zum Führen von Fahrzeugen unverändert. In allen Studien fand sich kein Hinweis auf Absetzphänomene oder Rebound-Reaktionen.

Retardiertes Melatonin (Circadin®) ist für die Behandlung von Patienten ab einem Alter von 55 Jahren zugelassen, die an primären Schlafstörungen leiden, die insbesondere mit einer schlechten Schlafqualität einhergehen. Die Behandlung sollte drei Wochen dauern. Empfohlen wird, 2 mg Melatonin etwa zwei Stunden vor dem Schlafen gehen einzunehmen. Melatonin hat keinen für den Menschen so direkt spürbaren Effekt, es ruft beispielsweise keine Benommenheit hervor. Mindestens eine Woche Therapie sind erforderlich, um das Ansprechen beurteilen zu können, teilweise dauert

es jedoch auch sehr viel länger, bis ein Effekt gesehen werden kann. Dies wird unter anderem damit erklärt, dass die Phasenverschiebung Zeit benötigt.

In vitro wurde beobachtet, dass Melatonin das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 in supra-therapeutischen Konzentrationen induziert – die klinische Relevanz ist bislang unklar.

In weiteren Studien wird nun untersucht, ob die Dosierung noch optimiert werden kann und wie die Effekte einer Langzeitbehandlung sind. Außerdem soll geprüft werden, ob Melatonin bei sekundärer Insomnie hilfreich ist und eventuell als Bestandteil einer Kombinationstherapie eingesetzt werden kann. Darüber hinaus könnte es einen günstigen Effekt bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung oder Parkinson-Krankheit haben.

Quelle

Prof. Dr. Alan Wade, Prof. Dr. Malcolm Lader, Prof. Dr. Dieter Kunz, Satellitensymposium „Has melatonin a role in the treatment of insomnia?“ veranstaltet von Lundbeck beim 21. ECNP-Kongress, Barcelona, 30. August 2008.

sh

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Annetarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung:

Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart