

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 3
März 2004

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. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, 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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Hartmut Porst, Hamburg

Tadalafil – ein neuer Phosphodiesterase-5-Hemmer

65

Übersichten

Marion Haubitz und Alexander Woywodt, Hannover

Therapie der primären Vaskulitiden

71

Helmar C. Lehmann, Bernd C. Kieseier, Gerd R. Hetzel, Bernd Grabensee
und Hans-Peter Hartung, Düsseldorf

Plasmapherese-Therapie in der Neurologie

82

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

Neuraminidase-Hemmer: Weniger akute Bronchitiden und Hospitalisierungen bei
Oseltamivir-Therapie

Invasive Aspergillose: Salvage-Therapie mit Caspofungin

Patienten nach Nierentransplantation: CSE-Hemmer reduziert kardiale Ereignisse

Frischer Myokardinfarkt: Kombinierte präinterventionelle Therapie hat keine Vorteile

91

Aus Forschung und Entwicklung

Ösophagus-Candidiasis: Anidulafungin versus Fluconazol

Dekompensierte Herzinsuffizienz: Bessert ein Vasopressin-2-Antagonist die
klinische Rekompensation?

94

Therapiehinweise

Knochenmetastasen bei Brustkrebs: Senkung der Letalität durch Clodronsäure?

95

Impressum

96

Tadalafil – ein neuer Phosphodiesterase-5-Hemmer

Hartmut Porst, Hamburg

Die erektilen Dysfunktion ist mit einer Prävalenz von etwa 20 % in der Altersgruppe 30 bis 80 Jahre eine der häufigsten Erkrankungen des Mannes in Deutschland. Mit Hilfe neuer Untersuchungsmethoden konnte in den letzten 15 Jahren gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Fälle von erektiler Dysfunktion (ED) organischen Ursprungs ist, wobei insbesondere Risikoerkrankungen wie Hypertonie, Hypercholesterolämie, koronare Herzkrankheit oder zerebrale Durchblutungsstörungen, alles Erkrankungen, welche dem Begriff endotheliale Dysfunktion zuzuordnen sind, eine überzufällig häufige Koinzidenz mit ED zeigen. Die Einführung von Sildenafil 1998 hat zwar die gesamte Behandlung der ED revolutioniert, trotzdem suchen nur etwa 15 % der Betroffenen ärztliche Hilfe. Mit Tadalafil steht seit Februar 2003 ein neuer PDE-5-Hemmer zur Verfügung, der in klinischen Studien durch gute Wirkung (75 % erfolgreiche Koitusversuche) und niedrige Nebenwirkungsrate überzeugen konnte. Hauptunterschied zu Sildenafil ist die längere Halbwertszeit (17,5 h gegenüber 3,7 h), welche eine unerwünschte Planung des Koitus weitgehend überflüssig macht.

Arzneimitteltherapie 2004;22:65-70.

Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Mittlerweile existiert eine Fülle an epidemiologischen Daten zur weltweiten Prävalenz der ED. In den Altersgruppen 30 bis 80 Jahre beträgt die globale Prävalenz um 20 %, eine deutsche Studie aus dem Kölner Raum ergab 19,2 % (Tab. 1). Ab einem Alter von 60 Jahren steigt die Häufigkeit der ED, sie beträgt

dann zwischen 30 und 50 %. Weltweit geht man derzeit von über 152 Mio. Betroffenen aus, für 2025 liegen die Schätzungen bei 322 Mio. [6].

Die Altersabhängigkeit der ED hängt eindeutig mit der altersbedingten Zunahme der *kardiovaskulären Risikofaktoren* wie Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhte Cholesterol-Werte und koronare Herzkrankheit (KHK) zusammen, welche alle mit einer *endothelia-*

len Dysfunktion einhergehen. In letzter Zeit wird insbesondere auf die enge Korrelation der ED mit einer oftmals noch nicht erkannten KHK hingewiesen [1, 3, 21, 37].

Die höchste Koinzidenz besteht zwischen ED und *benigner Prostatahyperplasie (BPH)* oder *LUTS (lower urinary tract symptoms)*, wie eine europäische Studie mit über 14000 Patienten unlängst zeigte [38].

Außerdem stehen einige Arzneimittel im Verdacht, eine ED zu begünstigen oder zu verursachen. So werden beispielsweise Antihypertonika wie nicht selektive Betablocker, Thiazide und Methyl dopa, aber auch Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Antiepileptika, Hypnotika, Anxiolytika, Antihistaminika, Antiemetika und antiandrogen wirksame Substanzen mit ED in Verbindung gebracht.

Tab. 1. Prävalenz der erektilen Dysfunktion (ED) in Abhängigkeit vom Alter [Jahre] (k. A. = keine Angabe)

Autor, Jahr	Land	Patienten [n]	Alter				
			30–39	40–49	50–59	60–69 70–80	
Braun 2000	BRD	4489	2,3 %	9,5 %	15,7 %	34,4 %	53,4 %
Chew 2000	Australien	1240	8,4 %	13,1 %	33,5 %	51,5 %	69,2 %
Laumann 1999	USA	1249	9 %	11 %	18 %	k. A.	
Kadri 2000	Marokko	646	5 %	k. A.	k. A.	56,7 %	k. A.
Mahmoud 2000	Ägypten	594	15,9 %	k. A.	k. A.	35,7 %	k. A.
Koskimaki 2000	Finnland	2178	k. A.	k. A.	67 %	76 %	83 %
Feldman 1994	USA	1790	k. A.	39 %	48 %	57 %	67 %
Glina 2000	Brasilien	825	2 %	9 %	16 %	27 %	49 %

Prof. Dr. Hartmut Porst, Neuer Jungfernstieg 6a, 20354 Hamburg, E-Mail: Porst20354@aol.com

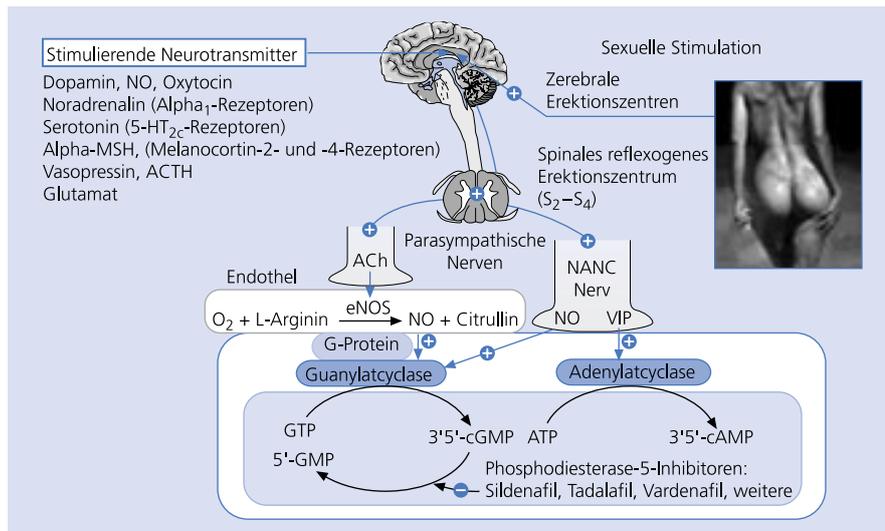


Abb. 1. Mechanismus der Erektion [nach Porst H. Manual der Impotenz. Bremen: Uni-Med-Verlag, 2000] (NANC = nicht-adrenerg, nicht-cholinerg)

Physiologie der Erektion

Nach sexueller Stimulation (visuellen, imaginären, taktilen erotischen Reizen) werden die parasympathischen Sexualzentren aktiviert (Abb. 1). Die erotischen Reizsignale werden über parasympathische Nervenfasern zum parasympathisch innervierten spinalen Erektionszentrum geleitet, dort transformiert, um dann zum Schwelkörper zu gelangen. Dort teilen sich die parasympathischen Nervenfasern in Acetylcholin(ACh)-haltige Nervenendigungen, welche an den Endothelzellen NO freisetzen, und in nicht-adrenerge, nicht-cholinerge (so genannte peptiderge) Nervenendigungen, welche die glatten Schwelkörpermuskelzellen innervieren und NO und VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) freisetzen. NO diffundiert in die glatte Muskelzelle und stimuliert dort die Guanylatcyclase, welche wiederum die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (3'5'-cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) katalysiert. c-GMP ist der entscheidende sekundäre Neurotransmitter, der die Erektion einleitet. cGMP führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen in den Sinusoiden der Schwelkörper und in den Penisarterien, wodurch die Penisdurchblutung um das 20- bis 25fache gegenüber der Ruhedurchblutung gesteigert wird. So wird die Erektion eingeleitet. Ein nicht ganz so bedeu-

tender Neurotransmitter wie cAMP ist cAMP (cyclo-Adenosinmonophosphat), das nach Stimulation der Adenylatcyclase aus ATP (Adenosintriphosphat) gebildet wird.

Der Gegenspieler des „Erektionsnervs“ Parasympathikus ist der „Antierektionsnerv“ Sympathikus: Sympathische Alpha₁-Adrenozeptoren, die an den glatten Schwelkörpermuskelzellen lokalisiert sind, werden durch Adrenalin oder Noradrenalin stimuliert [4, 5]. Nach Stimulation des Sympathikus führt eine Reaktionskaskade zur Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration und schließlich zur Kontraktion der glatten Schwelkörpermuskelzelle und somit zum Verlust oder zur Verhinderung der Erektion.

Ein weiteres wichtiges Enzym im Erektionsmechanismus stellt die Rho-Kinase A dar. Sie phosphoryliert und inaktiviert damit die Myosin-Leichtketten-Phosphatase, sodass eine Dephosphorylierung der Myosin-Leichtketten verhindert wird. Das erhält den Kontraktionszustand der glatten Schwelkörpermuskelzelle aufrecht und verhindert damit eine Erektion [30].

Schließlich beeinflussen auch endotheliale Faktoren die Erektion. Angiotensin und Endothelin sind zwei stark muskelkontrahierende Substanzen, welche die Erektion verhindern. Angiotensin-II- und Endothelin-A-Rezeptorantagonisten verhindern die Kontraktion der

glatten Schwelkörpermuskelzelle und wirken deshalb erektionsprotektiv [17, 24].

Weitere endotheliale Faktoren sind Prostanoid. Prostaglandin E₁ ist das am stärksten muskelrelaxierende und somit erektionsinduzierende Prostanoid, Thromboxan A₂ das stärkste muskelkontrahierende natürliche Prostanoid.

Schließlich beeinflussen die männlichen Sexualhormone, und hier insbesondere das Testosteron, die Sexualität. So sind Aktivierung der zerebralen Dopamin-Rezeptoren sowie zentrale und periphere NO-Produktion und -Freisetzung Testosteron-abhängig [2, 7]. Stark hypogonadale Plasma-Testosteron-Werte haben außerdem zur Folge, dass Apomorphin sowie die Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil schlechter wirken, als dies bei ausgeglichenem Hormonmilieu der Fall ist.

Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion

Eine rigide Erektion kommt erst ab einer gewissen Schwellenwertkonzentration von cGMP zustande. Es liegt nahe, dass alle Erkrankungen, die mit einer verminderten NO- und somit cGMP-Produktion einhergehen, zu Erektionsstörungen führen können. Dies sind praktisch alle kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren (endotheliale Dysfunktion) und alle Erkrankungen, die das Nervensystem beeinträchtigen (Polyneuropathie).

Wirkungsmechanismus der PDE-5-Hemmer

Physiologisch wird das nach sexueller Stimulation gebildete cGMP sofort wieder durch die Phosphodiesterase (PDE) 5 im Schwelkörper zu dem biologisch inaktiven 5'-GMP abgebaut. Die Hemmung dieses Schlüsselenzyms durch PDE-5-Inhibitoren, wie Sildenafil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®), bewirkt, dass die Menge des zu wenig gebildeten cGMP im Schwelkörper steigt und die für die Erektionsinduktion kritische Schwellenwertkonzentration erreicht wird (Abb. 1).

Diagnose der ED

Die Anamnese fokussiert sich auf die genannten Risikoerkrankungen, auf Traumata und operative Eingriffe sowie auf das Sexualleben, wobei der Schweregrad der momentanen Sexualstörung erfragt werden soll (Erektions-, Ejakulations-, Orgasmus- und/oder Libidostörung). Gemäß den Empfehlungen der *First and Second Consultation on Erectile and Sexual Dysfunction* von 1999 und 2003 in Paris sollten bei jedem ED-Patienten eine körperliche Untersuchung mit Erhebung des Genitalstatus und rektaler Untersuchung durchgeführt sowie laborchemisch Testosteron, Serumglucose und Lipide bestimmt werden. Weiterführende Tests beim Urologen sind die intrakavernöse Prostaglandin-(PG-)E₁-Injektion, kombiniert mit einer Doppler- oder Duplexsonographie der Penisarterien. Damit lässt sich eine Aussage über den Gefäßstatus des Patienten sowie über die noch vorhandene Relaxationsfähigkeit der Schwellkörper machen [35]. Spezielle invasive Untersuchungsmethoden wie Kaverosometrie und -graphie oder Penisangiographie sind nur ausnahmsweise bei jüngeren Patienten indiziert, wenn operative Maßnahmen (Revaskularisation nach Traumata) eventuell zur Debatte stehen.

Therapie

Bis zur Zulassung des ersten PDE-5-Hemmers 1998 existierte keine effiziente orale Therapie. *Yohimbin* (z. B. *Yocon-Glenwood*®), ein seit Jahrzehnten eingesetzter zentral und peripher wirkender Alpha₂-Rezeptorenblocker, zeigte zwar in einer Metaanalyse von sieben Plazebo-kontrollierten Studien eine gewisse Überlegenheit gegenüber Plazebo [15], es wirkt aber praktisch nur auf psychische Formen der ED. *Apomorphin sublingual* (z. B. *Ixense*®, *Uprima*®), ein zentraler Dopamin-Rezeptoragonist, der seit zwei Jahren zur Behandlung der ED zugelassen ist, hat wegen mangelhafter Wirkung enttäuscht. Die Marktanteile in Europa liegen bei nur 2 bis 5 %.

Die Schwellkörper-Selbstinjektionstherapie mit *Alprostadil* (PGE₁, z. B. *Ca-verject*®, *Viridal*®) war vor Zulassung von Sildenafil die einzige wirksame medikamentöse Therapiemöglichkeit mit Erfolgsraten (erfolgreichem Koitus) zwischen 70 und 90 %. Aber in Studien brachen über 50 % nach zwei bis drei Jahren die Anwendung ab, die Akzeptanz ist generell niedrig [33].

Ähnliches trifft auf die *intraurethrale Alprostadil-Therapie* mit MUSE (Medicated Urethral System for Erection) zu, welche außerdem deutlich weniger wirksam ist als die Alprostadil-Injektionstherapie [34, 35].

PDE-5-Hemmer

Die oralen PDE-5-Hemmer sind einfach anzuwenden und erreichen Effektivitätsraten von etwa 70 % bei einer gemischten ED-Klientel. Sildenafil wurde bis Dezember 2003 20 Mio. Männern weltweit verschrieben. Dass Sildenafil trotz der beeindruckenden Verschreibungszahlen noch weit davon entfernt ist, eine ideale ED-Medikation darzustellen, zeigen Therapie-Abbruchraten von 45 % bis 78 % nach ein bis zwei Jahren der Nachbeobachtung [11, 41, Erfahrungen des Autors]. Außerdem sind Nebenwirkungen wie *Kopfschmerzen* bis zu 30 % und *Farbsehstörungen* bis zu 9 % relativ häufig [20, 35].

Tadalafil (*Cialis*®), ein neuer PDE-5-Inhibitor, ist seit Februar 2003 in Deutschland und vielen anderen europäischen Ländern in Form von 10- und 20-mg-Tabletten zugelassen. In der chemischen Struktur unterscheidet sich Tadalafil deutlich von Sildenafil und Vardenafil (Abb. 2).

Pharmakokinetik von Tadalafil

Tadalafil wird nach oraler Aufnahme schnell resorbiert, die *maximale Plasmakonzentration* wird aber erst nach 2 h erreicht im Vergleich zu 40 min nach Gabe von Vardenafil und 60 min nach Gabe von Sildenafil. Dennoch konnte in klinischen Studien bereits 16 min nach Tabletteneinnahme gegenüber Plazebo eine signifikante Wirkung (32 % vs.

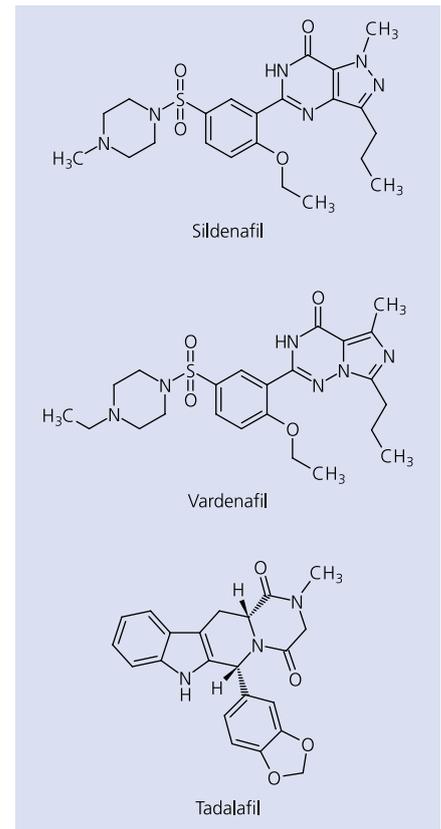


Abb. 2. Chemische Struktur der drei PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil

15 %, $p = 0,012$) nachgewiesen werden [31]. Die eigenen Erfahrungen zeigen allerdings mit mittlerweile über 900 mit Tadalafil behandelten Patienten, dass die beste Rigidität bei vielen Patienten erst ein bis drei Stunden oder später nach Tabletteneinnahme eintritt.

Von größerer Bedeutung für die Patienten ist die Plasma-Halbwertszeit. Diese beträgt bei Tadalafil 17,5 Stunden im Vergleich zu 3,7 h bei Sildenafil und 3,9 h bei Vardenafil. Sowohl im Tierexperiment als auch am Menschen hat sich gezeigt, dass die zwei- bis dreifache Halbwertszeit der drei PDE-5-Hemmer etwa der *Wirkungsdauer* entspricht.

Mit Tadalafil wurde eine weltweite Studie zur Wirkungsdauer durchgeführt, die ergab, dass Tadalafil auch nach 36 Stunden im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Wirkung zeigt (Abb. 3) [36]. Tadalafil ist im Plasma zu 94 % an Eiweiß gebunden. Die Substanz wird wie auch Sildenafil und Vardenafil überwiegend in der Leber von Cytochrom P450 metabolisiert, und zwar hauptsächlich

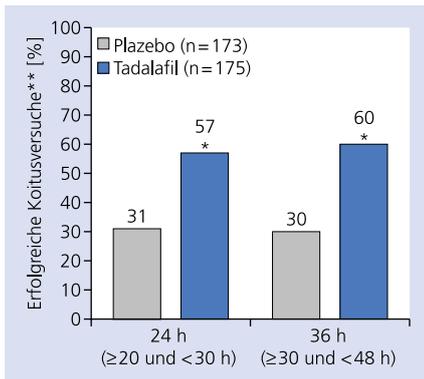


Abb. 3. Wirkungsdauer von Tadalafil 24 und 36 Stunden nach Tabletteneinnahme (*p < 0,001, **gemäß Sexual Encounter Profile Frage 3)

von der CYP3A4-Form. Inhibitoren von CYP3A4 wie *Ketoconazol* erhöhen die Tadalafil-Exposition um 107 %. Obgleich nicht spezifisch getestet, kann man davon ausgehen, dass weitere CYP3A4-Inhibitoren wie *Itraconazol*, die Protease-Inhibitoren *Ritonavir*, *Indinavir* und *Saquinavir* sowie auch *Grapefruitsaft* die Tadalafil-Exposition erheblich erhöhen. Das gleiche gilt für Sildenafil und Vardenafil. Tadalafil selbst führte weder zu einer signifikanten Hemmung noch Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen.

Tab. 2. Selektivität von Tadalafil: IC₅₀ PDE n/IC₅₀ PDE 5. (IC₅₀: Konzentration eines PDE-5-Hemmers, der 50 % dieser PDE hemmt) [nach 39]

PDE-Isoform	Tadalafil	Sildenafil	Vardenafil
PDE 1 a	20000	290	480
b	21000	1100	510
c	11000	110	190
PDE 2	49000	19000	72000
PDE 3 a	38000	12000	7700
b	18000	17000	15000
PDE 4 a	30000	6000	46000
b	22000	5800	33000
c	23000	5200	34000
d	13000	3600	16000
PDE 5	1	1	1
PDE 6	780	7	3
PDE 7 a	47000	22000	200000
PDE 8 a	30000	19000	310000
PDE 9 a	19000	540	3600
PDE 10 a	9000	3100	12000
PDE 11 a	14	1500	640

Der Hauptmetabolit ist Methylcatecholglucuronid, das sehr viel weniger wirksam ist als Tadalafil selbst.

Bei Patienten mit leichter und mäßiger *Niereninsuffizienz* lag die Tadalafil-Plasmakonzentration etwas höher als bei gesunden Kontrollen, die Erhöhung war aber klinisch nicht relevant. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger *Leberinsuffizienz* (Child Pugh A und B) entsprachen die Plasmawerte denen gesunder Kontrollen [32].

Ältere Patienten (65–80 Jahre) zeigten einen 25%igen Anstieg der Tadalafil-Plasmakonzentration, der weder statistisch signifikant noch klinisch von Bedeutung ist [32].

Pharmakodynamik von Tadalafil

Selektivitätsprofil

Verglichen mit den anderen PDE-Familien zeigt Tadalafil eine sehr hohe Selektivität zur PDE 5 mit Ausnahme der PDE 11, die ebenfalls beeinflusst wird (Tab. 2). Die PDE 11 kommt unter anderem in der Hypophyse, im Hoden, im Herzgewebe (nicht in Herzmuskelzellen), in der Prostata und im Skelettmuskel vor. Welche Funktion dieses Enzym physiologischerweise besitzt, ist ungeklärt. In den klinischen Studien mit Tadalafil mit mehr als 4000 Patienten gab es keine Hinweise, dass eine Beeinflussung der PDE 11 durch Tadalafil klinische Symptome hervorruft. Zwei über sechs Monate durchgeführte Spermogrammstudien beim Menschen mit täglicher Dosierung von 10 oder 20 mg

Tadalafil zeigten weder eine Beeinträchtigung der Spermogramm-Parameter noch der Hypophysenhormone [22].

Klinische Studien

Die integrierte Analyse von fünf randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit verschiedenen Dosierungen (2,5–20 mg) an insgesamt 1112 Patienten (Durchschnittsalter 59, 22 bis 82 Jahre) mit allen ED-Schweregraden und ED-Ätiologien zeigte eine deutliche Dosis-Wirkungs-Kurve mit erfolgreich beendeten Koitusversuchen in 75 % bei der höchsten Dosis (20-mg, Abb. 4) [10].

Eine bei 216 Diabetikern (9,3 % Typ-1- und 90,7 % Typ-2-Diabetes) durchgeführte Studie mit Tadalafil ergab bei dem Kriterium „erfolgreiche vaginale Penetration“ (Frage 2 des Sexual Encounter Profile) Erfolgsraten von 20 % unter Plazebo und 51 % beziehungsweise 58 % unter 10 beziehungsweise 20 mg Tadalafil (p < 0,001) [40].

Sicherheit und Nebenwirkungen

Herzinfarkte kamen in allen Tadalafil-Studien (n > 4000) bei 0,39 pro 100 Patientenjahre in den Tadalafil-Armen versus 1,1 pro 100 Patientenjahre in den Plazebo-Armen (n > 1200) vor [25]. Wie bei den beiden anderen PDE-5-Inhibitoren auch kam es bei der kombinierten Gabe von Tadalafil mit *Nitrat* in Einzelfällen zu klinisch signifikantem Blutdruckabfall, sodass auch für Tadalafil

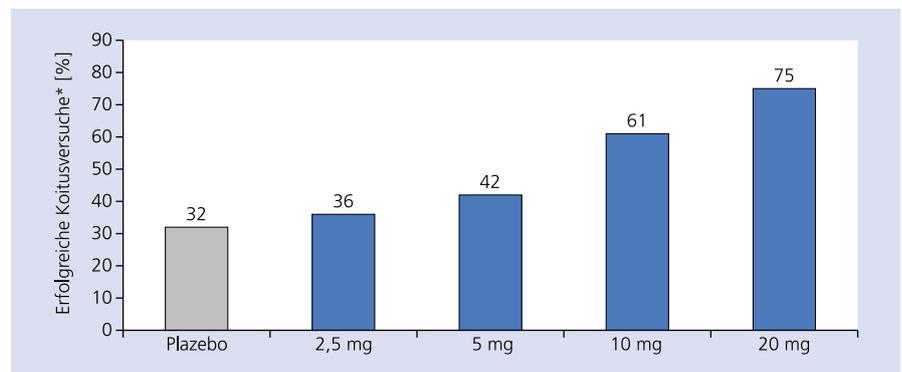


Abb. 4. Ergebnisse von fünf doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit Tadalafil (n = 1112, Patienten mit Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte eingeschlossen, *gemäß Sexual Encounter Profile Frage 3)

fil eine absolute Kontraindikation bei Nitrat- und Molsidomin-Medikation besteht [26].

Die gleichzeitige Applikation von nicht selektiven Alpha-Rezeptorenblockern wie Doxazosin (z. B. Cardular®) oder Prazosin (z. B. Minipress®) oder Terazosin (z. B. Heitrin®) führte bei allen drei PDE-5-Inhibitoren in Einzelfällen zu klinisch symptomatischen Blutdruckabfällen. Nach Gabe des prostataspezifischen Tamsulosin (z. B. Alna®, Omnic®) war dies nicht der Fall. Generell sollte die gleichzeitige Einnahme von nicht selektiven Alphablockern (Prazosin, Terazosin und Doxazosin) mit PDE-5-Hemmern vermieden und ein Zeitintervall von vier bis sechs Stunden eingehalten werden.

Im Gegensatz zu Sildenafil kam es nach Gabe von Tadalafil nur extrem selten (< 1 %) zu Störungen der Sehfunktion. Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (15 %), Sodbrennen (11 %), Rückenschmerzen und Myalgien (je 7 %), verstopfte Nase (6 %) und Grippegefühl (6 %). Sie waren meist leichter oder mittelschwerer Natur und führten in nur 5 % zum vorzeitigen Studienabbruch.

Persönliche Erfahrungen mit Tadalafil

Seit der Markteinführung von Tadalafil im Februar 2003 führten wir eine unabhängige, nicht gesponserte Studie durch, bei welcher alle Patienten hintereinander alle drei PDE-5-Inhibitoren ausprobieren, um dann zu entscheiden, welche Substanz sie aus welchem Grunde bevorzugen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 130 Patienten bezüglich eines direkten Vergleichs zwischen Sildenafil und Tadalafil auswertbar, die Patienten bekommen derzeit Vardenafil als dritte Alternative.

82 von 130 dieser Patienten bevorzugen bisher Tadalafil (63 %). Von den 82, die Tadalafil bevorzugen, waren 66 zuvor längere Zeit mit Sildenafil behandelt worden, 16 Patienten bekamen erstmals eine orale ED-Therapie. Für Sildenafil entschieden sich 25 Patienten (19 %),

Tab. 3. Ergebnisse einer intraindividuellen Vergleichsstudie zwischen Sildenafil (Viagra®) und Tadalafil (Cialis®)

Präferenzgründe für Tadalafil	
Dauer der Wirksamkeit	89 % (73/82)
Dauer bis das Arzneimittel wirkt	56 % (46/82)
Weniger Nebenwirkungen	44 % (36/82)
Wirkung (Rigidität)	41 % (34/82)
Präferenzgründe für Sildenafil	
Wirkung (Rigidität)	84 % (21/25)
Dauer der Wirksamkeit	44 % (11/25)
Dauer bis das Arzneimittel wirkt	48 % (12/25)
Weniger Nebenwirkungen	20 % (5/25)

davon waren 24 bereits vorher mit Sildenafil behandelt worden und ein Patient hatte die ED-Therapie neu begonnen. Häufigste Begründungen für die Tadalafil-Präferenz waren die längere Wirksamkeit und die geringere Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Sildenafil (Tab. 3).

Schlussbemerkung

Zweifelsohne wurde mit Tadalafil die Behandlungspalette der ED bereichert. Gegenüber den Mitbewerbern Sildenafil und Vardenafil zeichnet sich Tadalafil bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit durch sein wesentlich längeres Wirkungsfenster aus, das den betroffenen Paaren erlaubt, von einem strengen Zeitschema, wie es bei Sildenafil vorgegeben ist, abzurücken. Dadurch sind sexuelle Aktivitäten wieder spontaner möglich, wie dies vor Manifestation der ED der Fall war.

Literatur

- Adams MA. Endothelial dysfunction: the crux of vascular dysregulation in erectile dysfunction. 9th World Meeting on Impotence Research, Perth. Int J Impot Res 2000;12(S17):11.
- Alcorn JF, Toepfer JR, Leipheimer RE. The effects of castration on relaxation of rat corpus cavernosum smooth muscle in vitro. J Urol 1999;161:686-9.
- Anderson M, Nicholson B, Louie E, et al. An analysis of vasculogenic erectile dysfunction as a potential predictor of occult cardiac disease. J Urol 1998;159(Suppl):30.
- Andersson KE, Holmquist F. Mechanisms for contraction and relaxation of human pen-

- Int J Impot Res 1990;2:209-25.
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191-236.
- Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999;84:50-6.
- Baba K, Yajima M, Carrier S, et al. Effect of testosterone on nitric oxide synthase-containing nerve fibres and intracavernous pressure in rat corpus cavernosum. Int J Impot Res 1994;6(Suppl 1):D6.
- Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiol Rev 1995;75:725-48.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000;12:305-11.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: Results of integrated analyses. J Urol 2002;168:1332-6.
- Casabe A, Cobreros C, Bechara A, et al. Drop out reason in responders to sildenafil. Int J Impot Res 2001;13(Suppl 2):S5.
- Corbin JD, Francis SH, Webb D. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. Urology 2002;60(Suppl SB):4-11.
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase 5 inhibitors. Int J Clin Pract 2002;56:453-9.
- Chew KK, Earle CM, Stuckey BGA, et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. Int J Impot Res 2000;12:41-5.
- Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Urol 1998;159:433-6.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. J Urol 1994;151:54-61.
- Giraldi A, Serels S, Autieri M, et al. Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in human corporal smooth muscle. Int J Impot Res 1996;8:100.
- Giuliano F, Longueville F, Tang Y, et al. Evidence for oxytocin regulation of penile erection at the spinal cord level in the rat. J Urol 1997;4(Suppl):359(Abstr. 157).
- Glina S, Melo LF, Martins FG, et al. Brazilian survey on aging and sexual performance. 9th World Meeting on Impotence Research, Perth. Int J Impot Res 2000;12:55(M58).
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. for the Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 1998;338:1397-404.
- Greenstein A, Chen I, Miller H, et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res 1997;9:123-6.
- Hellstrom WJ, Overstreet J, Yu A, et al. Tadalafil has no clinical relevant effect on semen

- characteristics. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 4):S62.
23. Kadri N, Berrada S, Tahiri S, et al. Prevalence of erectile dysfunction (ED) and its correlates in Morocco: A population based epidemiology study. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 5):S25(P48).
 24. Kifor J, Williams GH, Vickers MA, et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997;157:1920–5.
 25. Kloner RA, Watkins VS, Costigan TM, et al. Cardiovascular profile of tadalafil, a new PDE 5 inhibitor. *J Urol* 2002;167(Suppl 4):176(Abstr 707).
 26. Kloner RA, Emmick J, Bedding A, et al. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 3):S29.
 27. Koskimaki J, Hakama M, Tammela TLJ. Prevalence of erectile dysfunction in Finland. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 5):S25(P47).
 28. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA* 1999;281:537–44.
 29. Mahmoud KZ, Azim SA, Gadallah M, et al. A patient based epidemiology study to find the prevalence and correlates of erectile dysfunction (ED) in Egypt. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 5):S24(P46).
 30. Mills TM, Chitale K, Lewis RW. Vasoconstriction in erectile physiology. *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 5):S29–S34.
 31. Padma-Nathan H, Rosen RC, Shabsigh R, et al. Tadalafil (IC 351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 5):S33.
 32. Patterson B, Bedding A, Jewell H, et al. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 4):S43(Abstr. 120).
 33. Porst H. Review article. The rationale for prostaglandin E₁ in erectile failure: A survey of world-wide experience. *J Urol* 1996;155:802–15.
 34. Porst H. Transurethral alprostadil with MUSE™ (Medicated Urethral System for Erection) vs. intracavernous alprostadil – a comparative study in 103 patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997;9:187–92.
 35. Porst H. *Manual der Impotenz*. Bremen: UNI-MED-Verlag, 2000.
 36. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: A randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121–5.
 37. Pritzker MR. The penile stress test: a window to the hearts of man? *Circulation* 1999;100:1–711.
 38. Rosen R, Leary M, Altwein J, et al. LUTS and male sexuality: findings from the multi-national survey of the aging male (MSAM-7). *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 3):S25.
 39. Saenz de Tejada I, Angulo JF, Gaudio M, et al. Comparative selectivity profiles of tadalafil, sildenafil, and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 4):S57(P-081).
 40. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159–64.
 41. Souverein PC, Egberts AC, Meuleman EJ, et al. Incidence and determinants of sildenafil (dys)continuation: the Dutch cohort of sildenafil users. *Int J Impot Res* 2002;14:259–65.

AMT – Bücherforum

Herzinsuffizienz – Ursachen, Pathophysiologie und Therapie

Von Erland Erdmann (Hrsg.). **Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 3., völlig neu bearbeitete Auflage. XVI, 475 Seiten, 154 Abbildungen, 98 Tabellen. Kart. € 76,-.**

Das Buch mit Beiträgen namhafter Autoren beleuchtet umfassend die pathophysiologischen Grundlagen in ihren mechanischen, elektrophysiologischen, humoralen und molekularen Aspekten und stellt systematisch die aktuellen Studien zur

Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz dar.

Ein Schwerpunkt liegt dabei auf den Evidenz-basierten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen. Dabei wird zu den verschiedenen Medikamentengruppen ein kritischer und ausführlicher Überblick über die Studienlage gegeben. Darüber hinaus werden neben neuen Strategien wie der kardialen Resynchronisation und Zellersatztherapie auch kardiochirurgische Maßnahmen wie Linksherz-Assist-Systeme und Herztransplantation besprochen. Darf man für zukünftige Auflagen einen Ergänzungsvorschlag einbringen, so könnte die Darstellung inflammatorischer Prozesse breiter ausfallen, des Weiteren würde die Aufnahme

eines Kapitels von Studien und Richtlinien zum Thema Herzklappenerkrankungen als Insuffizienzursache und Indikationen zu Klappenersatz und -rekonstruktion das Werk noch weiter abrunden. Im Anhang finden sich die Therapierichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie der Herzinsuffizienz. Zusammenfassend ist der neue Erdmann ein exzellentes Buch und wichtiges Nachschlagewerk zur Herzinsuffizienz, dessen Lektüre ich einer breiten Leserschaft – vom Studenten bis zum Hochschullehrer – nur wärmstens empfehlen kann.

*Prof. Dr. med. Karl Stangl,
Berlin*

Therapie der primären Vaskulitiden

Marion Haubitz und Alexander Woywodt, Hannover

Vaskulitiden sind Erkrankungen, die durch einen Entzündungsprozess in Blutgefäßen unterschiedlicher Organe verursacht werden. Man unterscheidet primäre Vaskulitiden als eigenständige Krankheitsbilder von sekundären Vaskulitiden im Gefolge verschiedener Grunderkrankungen. Da sich die Therapie der sekundären Vaskulitiden meist nach der jeweiligen Grunderkrankung richtet, soll im Folgenden nur auf primäre Vaskulitiden eingegangen werden. Die Ätiologie der primären Vaskulitiden ist gegenwärtig noch unklar. Daher erfolgt die Einteilung dieser Erkrankungen entsprechend der Klassifikation von Chapel Hill nicht nach Ätiologie und Pathogenese, sondern nach der Größe der kleinsten befallenen Gefäße [1] (Tab. 1). Hier soll zunächst der aktuelle Stand der Therapie, geordnet nach Erkrankungen, besprochen werden. Anschließend soll eine Übersicht über neue Substanzen und Therapiestrategien gegeben werden.

Arzneimitteltherapie 2004;22:71-81.

Vaskulitiden der kleinen Gefäße

Die heterogene Gruppe der Vaskulitiden kleiner Gefäße lässt sich heute weiter unterteilen. So unterscheidet man Erkrankungen mit Ablagerungen von Immunkomplexen (z. B. Schoenlein-Henoch-Purpura) von Erkrankungen ohne nachweisbare Ablagerung, den so genannten pauci-immunen Vaskulitiden. Letztere gehen mit Antikörpern gegen das Zytoplasma neutrophiler Granulozyten einher. Zu dieser Gruppe der so genannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden gehören neben der *Wegener-Granulomatose* (WG) die *mikroskopische Polyangiitis* (MPA) und das *Churg-Strauss-Syndrom* (CSS).

Zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden liegen die meisten Daten für die Wegener-Granulomatose vor. Hier handelt es sich um eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße, die überwiegend den oberen Respirationstrakt und die Nieren befällt. Häufig beginnt die Erkrankung lokal begrenzt mit einer chronisch ulzerierenden Rhinitis und Sinusitis. Bei systemischem Befall steht eine renale und pulmonale Vaskulitis

Tab. 1. Einteilung der Vaskulitiden nach der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz 1993

„Small-Vessel“-Vaskulitis

ANCA-assoziiert, ohne Immunglobulin-Ablagerungen

- Wegener-Granulomatose
- Mikroskopische Polyangiitis
- Churg-Strauss-Syndrom

Nicht ANCA-assoziiert, mit Immunglobulin-Ablagerungen

- Purpura Schoenlein-Henoch
- Vaskulitis bei essentieller Kryoglobulinämie
- Kutane leukozytoklastische Angiitis

„Medium-sized-Vessel“-Vaskulitis

- (Klassische) Polyarteritis nodosa
- Kawasaki-Syndrom

„Large-Vessel“-Vaskulitis

- (Temporale) Riesenzellarteriitis
- Takayasu-Arteriitis

im Vordergrund. In der Nierenhistologie findet sich eine pauci-immune fokal segmental nekrotisierende Glomerulonephritis mit extrakapillärer Proliferation. Neben dem Respirationstrakt und den Nieren sind Muskeln und Gelenke, Haut und Augen häufig betroffen. Im Prinzip können jedoch alle Organe befallen sein [2].

Therapie der Wegener-Granulomatose

Noch bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts war die Erkrankung in der Generalisationsphase in der Regel tödlich. Erst mit der Einführung von *Cyclophosphamid* in die Therapie [3] wurde Langzeitüberleben möglich. Die orale Therapie mit Cyclophosphamid ist jedoch mit erheblicher Toxizität behaftet. Mortalität und Morbidität gehen vor allem auf Infekte und Tumoren unter immunsuppressiver Therapie zurück [4]. Daher hat sich heute ein Paradigmenwechsel hin zu individuellen und weniger toxischen Behandlungsstrategien entwickelt. Dabei werden Organmanifestation und Schwere des Organbefalls sowie Patientenalter und individuelle Risikofaktoren (z. B. vermehrte Knochenmarkstoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion) einbezogen. Im Folgenden soll zwischen Therapien zur Remissionsinduktion, Therapien zur Remissionserhaltung und Therapien

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Abteilung Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Haubitz.Marion@MH-Hannover.de

bei refraktärer Erkrankung unterschieden werden.

Remissionsinduktion. Für die Therapieentscheidung ist vor allem maßgeblich, ob noch eine lokalisierte Erkrankung des oberen Respirationstrakts oder bereits eine generalisierte Vaskulitis vorliegt.

Lokalisierte Erkrankung: Bei einer auf den oberen Respirationstrakt begrenzten Wegener-Granulomatose ohne ausgedehnten Befund (Initialstadium) kann mit *Trimethoprim/Sulfamethoxazol* (Co-trimoxazol; zweimal 960 mg/Tag oral) allein oder in Kombination mit *Prednisolon* eine Remission induziert werden [5]. Nicht durch Studien belegt, aber vermutlich sinnvoll ist die *lokale Therapie* bei Rhinitis und Sinusitis. Hier kommen die *Nasenpflege* mit fettenden Salben oder Nasenöl und die Kochsalzspülung mit einer Nasendusche zum Einsatz. Ebenfalls nicht gut durch Evidenz gestützt, aber weit verbreitet ist die *lokale antibiotische Therapie* mit *Mupirocin*, falls *Staphylococcus aureus* im Nasenabstrich nachweisbar ist. Funktionell relevante Deformationen der Nase sowie Stenosen des Larynx und der Trachea sind kein häufiges, aber ein schwerwiegendes Problem; hier kommen interventionelle Verfahren (Dilatation, Laserung, Stentimplantation der Trachea) sowie operative Verfahren zur Anwendung [6].

Frühe systemische Manifestation: Bei Erfolglosigkeit oder bei Patienten mit systemischer Manifestation ohne lebens- oder organbedrohende Erkrankung mit normaler Nierenfunktion kann mit *Methotrexat* (0,3 mg/kg KG wöchentlich i. v.) und *Prednisolon* (1 mg/kg KG täglich oral, Dosisreduktion nach spätestens 2 Wochen) therapiert werden [7, 8]. In einer randomisierten Studie der EUVAS-Gruppe (European Vasculitis Study Group) mit 100 Patienten in diesem Erkrankungsstadium wurde eine initiale Therapie mit *Methotrexat* (15–25 mg wöchentlich oral) in Kombination mit *Prednisolon* 1 mg/kg KG mit einer klassischen Induktionstherapie mit *Cyclophosphamid* (2 mg/kg KG oral/Tag) in Kombination mit *Prednisolon*

verglichen [9]. Bei 59 % der Patienten konnte eine Remission nach drei Monaten und bei 83 % nach sechs Monaten erreicht werden. Diese Remissionszahlen unterschieden sich nicht signifikant von denen der *Cyclophosphamid*-Gruppe mit 65 und 84 %, sodass bei Patienten mit nicht lebensbedrohlicher Erkrankung und ohne eingeschränkte Nierenfunktion *Methotrexat* zur Remissionsinduktion angewandt werden kann [9]. Nach einem Jahr wurde die Therapie beendet, was zu einer sehr hohen Rezidivrate führte, die mit 69 % in der *Methotrexat*-Gruppe höher lag als in der *Cyclophosphamid*-Gruppe mit 42 %. Hieraus lässt sich schließen, dass eine *längerfristige immunsuppressive Therapie* bei diesen Erkrankungen zur Remissionserhaltung notwendig ist.

Als *Nebenwirkungen* von *Methotrexat* werden ein Anstieg der Leberenzyme und gelegentlich eine Knochenmarkstoxizität beobachtet. Eine sehr seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation ist die interstitielle Alveolitis. *Methotrexat* wird renal eliminiert und kann bei einem Serumcreatinin > 150 µmol/l nur noch in Ausnahmefällen gegeben werden. Hier kann durch Kumulation der Substanz eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation mit Zytopenie und schwerer Mukositis entstehen. Da *Methotrexat* ein kompetitiver Hemmstoff der Dihydrofolatreductase ist, soll bei leichten Nebenwirkungen 24 h nach Gabe *Folsäure* eingenommen werden, um die Toxizität zu minimieren.

Generalisationsphase mit Beteiligung der Niere: Bei Erfolglosigkeit oder bei renaler Manifestation mit Nierenfunktionseinschränkung kann neben *Prednisolon* (zunächst hoch dosiert, initial i. v. 0,5 g/Tag für drei Tage, dann oral 1 mg/kg KG) auf *Cyclophosphamid* nicht verzichtet werden, wobei die Therapiedauer – früher meist ein Jahr – zunehmend kürzer angesetzt wird. Bei einer nicht lebensbedrohlichen Manifestation ohne schwere Nierenfunktionseinschränkung soll *Cyclophosphamid* zur Remissionsinduktion für drei bis sechs Monate eingesetzt und anschließend auf *Azathioprin* umgesetzt werden [siehe auch 10].

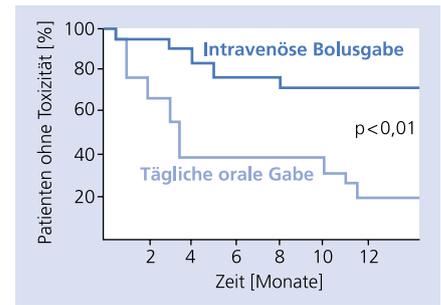


Abb. 1. Toxizität von Cyclophosphamid bei i. v. Bolusgabe (750 mg/m² alle 4 Wochen) vs. täglicher oraler Gabe; Indikation: ANCA-assoziierte Vaskulitis mit Nierenbeteiligung [nach 11]

Steht die renale Manifestation im Vordergrund oder besteht ein hohes Infektionsrisiko (Patient älter als 60 Jahre), so empfiehlt es sich, *Cyclophosphamid* intravenös alle vier Wochen zu verabreichen (750 mg/m²). Unsere Erfahrungen in einer randomisierten Studie bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (Wegener-Granulomatose oder mikroskopische Polyangiitis) zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit der i. v. Applikation im Vergleich zur oralen Gabe bei signifikant weniger Nebenwirkungen (Abb. 1) [11].

Dieser Befund wird auch durch eine Studie von Guillevin et al. bestätigt [12]. So wird vor allem eine deutlich geringere Knochenmarkstoxizität (insbesondere weniger Leukopenien) und eine reduzierte Rate schwerer Infektionen beobachtet. Langfristig ist mit einer Reduktion des Tumorrisikos und der Gonadentoxizität zu rechnen, da beide von der Gesamtdosis abhängig sind.

Eine hämorrhagische Zystitis, wie sie früher bei oraler *Cyclophosphamid*-Gabe häufig beschrieben wurde, trat in beiden Gruppen nicht auf. Dies ist auf die hohe Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen. Dennoch sollte erwogen werden, Patienten mit intravenöser und auch Patienten mit oraler *Cyclophosphamid*-Gabe nach Aufklärung über das Allergierisiko (bei Autoimmunerkrankungen erhöht) *Uromitexan* (Mesna®) zur Prophylaxe der Blasenentoxizität (hämorrhagische Zystitis und Blasenkarzinom) zu geben (bei oraler Gabe dosisäquivalent zur *Cyclophosphamid*-Dosis).

Abschließend soll noch einmal betont werden, dass eine *verspätete Diagnose* und damit verbunden ein späterer Therapiebeginn das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht, da die Prognose der Nierenfunktion vom Creatininwert bei Therapiebeginn abhängt.

Schwere Nierenbeteiligung: Die Therapie dieser Patienten wird gegenwärtig kontrovers beurteilt. Es sollte in dieser Situation *Methylprednisolon intravenös* gegeben werden (z. B. 0,5 g Methylprednisolon/Tag über drei Tage mit anschließender Gabe von Prednisolon 1 mg/kg KG). Der Stellenwert der *Plasmapherese* bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung (Serumcreatinin > 500 µmol/l) ist noch unklar. Erfahrungen der Gruppe von Pusey et al. legen nahe, dass Plasmapheresen zu einem besseren renalen Überleben führen [13]. Andere Untersucher konnten dies jedoch nicht nachweisen [14]. Diese Frage wird zur Zeit im Rahmen einer randomisierten Studie der EUVAS-Gruppe überprüft (Cyclophosphamid oral und Prednisolon oral + entweder 7 Plasmapheresen mit 60 ml/kg KG oder intravenöse Methylprednisolon-Gaben 3 Tage 15 mg/kg KG). Erste Daten dieser MEPEX-Studie zeigen nach drei Monaten, dass in der Plasmapherese-Gruppe nur 15 % der Patienten eine chronische Nierenersatztherapie benötigten, während in der Gruppe ohne Plasmapherese 37 % der Patienten bereits chronische Dialysepatienten geworden waren. Für eine weitergehende Einschätzung ist es derzeit sicher noch zu früh. Bemerkenswert ist in der Interimauswertung dieser Studie vor allem die inakzeptabel hohe Letalität von mehr als 15 % nach nur drei Monaten in beiden Gruppen [14], die meist therapiebedingt war.

Therapieresistenter Verlauf: Die Therapie dieser Patienten wird ebenfalls unterschiedlich beurteilt. Bedenkt man, dass es sich bei der Wegener-Granulomatose um eine seltene Erkrankung handelt, so ist der Mangel an Evidenzbasierten Empfehlungen für diese Therapiesituation leicht erklärlich. Bevor die Erkrankung jedoch als therapieresistent eingestuft wird, sollte nach Medikamententoxizität, Non-Compli-

ance, Infektion und anderen gleichzeitig bestehende Erkrankungen gefahndet werden.

Bei der Wegener-Granulomatose können neben *Plasmapherese* (vor allem bei renaler und pulmonaler Manifestation) auch *Immunglobuline* (0,4 g/kg i. v. an fünf Tagen) eingesetzt werden [15]. Noch wenig Erfahrungen existieren zur Gabe von *Antithymozytenglobulin* (ATG) (5 mg/kg i. v. für zehn Tage) [16, 17] oder *15-Deoxyspergualin* [16]. Pathophysiologisch besonders interessant sind neue Strategien, die auf eine Hemmung des Tumornekrosefaktors alpha abzielen. So konnte durch Gabe von *Infliximab* in einer ersten Studie bei fünf von sechs Patienten mit therapieresistenter Wegener-Granulomatose eine Remission induziert werden [18]. Bei therapieresistenter granulomatöser Hautbeteiligung sind *Dapsone* [19] oder – in Analogie zu therapeutischen Erfolgen bei M. Behçet [20] – *Thalidomid* versucht worden.

Remissionserhaltung. Über 50 % der Patienten erleiden ein Rezidiv im Krankheitsverlauf. Die Rezidive tragen erheblich zur Entwicklung chronischer Organschäden bei und erhöhen die Gefahr therapiebedingter Nebenwirkungen. Rezidive können von Infekten getriggert werden. Vor allem eine Kolonisation des oberen Respirationstrakts mit *Staphylococcus aureus* erhöht die Rezidivrate [21]. Eine langfristige Gabe von *Co-trimoxazol* (2 x 960 mg/Tag) zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie die Rezidivrate signifikant senken [22]. Weniger effektiv war *Co-trimoxazol* als alleiniges immunsuppressives Medikament in anderen Studien [23]. Ob die lokale antibiotische Therapie mit *Mupirocin* intranasal ebenfalls der Remissionserhaltung dient, muss noch geprüft werden.

Die besten Daten zur Rezidivprophylaxe liegen für *Azathioprin* (z. B. *Imurek*®) vor. In einer randomisierten EUVAS-Studie [10] mit Patienten mit systemischer ANCA-assoziiierter Vaskulitis (Wegener-Granulomatose oder mikroskopische Polyangiitis) ohne le-

bensbedrohliche Manifestation und ohne schwere Nierenbeteiligung wurden Patienten nach dem Erreichen einer Remission randomisiert und entweder mit Cyclophosphamid weiterbehandelt (insgesamt ein Jahr) oder auf eine Therapie mit Azathioprin (2 mg/kg KG) umgestellt. Gleichzeitig wurde in beiden Gruppen noch 15 mg Prednisolon gegeben. Die Azathioprin-Gruppe zeigte keine signifikant erhöhte Rate von Rezidiven [10]. Die Kurzzeittoxizität war in der Azathioprin-Gruppe nur tendenziell niedriger, die Differenz erreichte keine Signifikanz. Die Daten aus retrospektiven Untersuchungen lassen allerdings eine signifikant niedrigere Langzeittoxizität erwarten.

Über positive Erfahrungen mit *Ciclosporin* (z. B. *Sandimmun*®) [24], *Mycophenolat mofetil* (*Cellcept*®) [25], *Leflunomid* (*Arava*®) [26] und *Methotrexat* [27] wurde ebenfalls berichtet. Diese Studien sind jedoch nicht kontrolliert und umfassen meist eine begrenzte Patientenzahl. Hier müssen größere prospektive Studien zeigen, welches Medikament eingesetzt werden sollte. Die notwendige Dauer der Rezidivprophylaxe ist bislang nicht geklärt. Für Azathioprin sind Daten aus einer neuen EUVAS-Studie zu erwarten. Ergebnisse zur Wertigkeit von ANCA-Titern im Verlauf weisen darauf hin, dass Patienten mit positiven c-ANCA ein deutlich höheres Rezidivrisiko haben als Patienten die ANCA-negativ sind [28]. Hieraus könnte möglicherweise eine unterschiedliche immunsuppressive Therapie resultieren. Im klinischen Alltag findet man jedoch häufig Patienten mit dauerhaft erhöhten ANCA-Titern ohne jegliche Krankheitsaktivität.

Therapie der mikroskopischen Polyangiitis

Wie die Wegener-Granulomatose ist auch die mikroskopische Polyangiitis eine ANCA-assoziierte Vaskulitis kleiner Gefäße. Auch hier kommt es zu einer nekrotisierenden Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße, allerdings ohne Granulome. Klinisch dominieren renale und pulmonale Vaskulitis. Die Abgrenzung zur Wegener-Granuloma-

tose kann schwierig sein, da klinisches Bild, ANCA-Spezifität und histologischer Nierenbefund oft keine eindeutige Zuordnung ermöglichen. In dieser Situation muss jedoch abgewogen werden, wie weit man im Versuch der histologischen Sicherung gehen will. Ist das Vorliegen einer systemischen Vaskulitis sicher, so hat die Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen bei nahezu identischen Behandlungsstrategien kaum therapeutische Konsequenzen. Schließlich muss bei der Betrachtung von Therapieempfehlungen zur mikroskopischen Polyangiitis bedacht werden, dass erst in neueren Studien Patienten mit dieser Erkrankung klar von anderen Krankheitsentitäten abgegrenzt werden. In älteren Untersuchungen wurden diese Patienten häufig noch als mikroskopische Form der Polyarteriitis nodosa, einer Vaskulitis mittelgroßer Gefäße, klassifiziert.

Remissionsinduktion. Hier gelten mit Ausnahme des fehlenden Initialstadiums die gleichen Therapieprinzipien wie für die Wegener-Granulomatose. In die von der EUVAS-Gruppe durchgeführten Studien wurden Patienten mit Wegener-Granulomatose und mikroskopischer Polyangiitis eingeschlossen.

Remissionserhaltung. Ähnliches wie für die Remissionsinduktion gilt für die Remissionserhaltung. Auch hier liegen die meisten Daten für Azathioprin vor. Weiterhin können Methotrexat, Cyclosporin und Leflunomid eingesetzt werden. Auch Mycophenolat mofetil wird zunehmend verwendet. Eine aktuelle Studie wird klären, ob Mycophenolat mofetil Azathioprin wie bei der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen auch bei der Rezidivprophylaxe bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis überlegen ist. Neue Untersuchungen deuten allerdings auf eine unterschiedliche Rezidivhäufigkeit bei der mikroskopischen Polyangiitis im Vergleich zur Wegener-Granulomatose hin [28]. So scheinen Rezidive bei mikroskopischer Polyangiitis und bei Patienten mit MPO-ANCA (ANCA gegen Myeloperoxidase) seltener zu sein. Möglicherweise

zeichnet sich hier ein therapeutischer Unterschied ab, sodass längerfristig eine schwächere immunsuppressive remissionserhaltende Therapie für die mikroskopische Polyangiitis möglich sein könnte. Auch eine kürzere Therapiespanne erscheint möglich. Hier müssen weitere Studien abgewartet werden.

Therapie des Churg-Strauss-Syndroms

Das Churg-Strauss-Syndrom ist eine eosinophilenreiche granulomatöse Entzündung mit einer nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße, die mit Asthma und einer Bluteosinophilie assoziiert ist. Klinisch stehen Sinusitis und asthmoide Lungenbeteiligung sowie kardiale und gastrointestinale Manifestation im Vordergrund. An den Nieren werden sowohl eine interstitielle Nephritis (häufig mit Granulomen) als auch eine nekrotisierende pauci-immune Glomerulonephritis gefunden. Häufig lebensbedrohlich und nicht selten übersehen ist die kardiale Beteiligung.

Bedingt durch die geringere Inzidenz dieser Erkrankung gibt es im Gegensatz zur Wegener-Granulomatose und zur mikroskopischen Polyangiitis keine großen Therapiestudien. Bei einer Manifestation ohne Risikofaktoren (d. h. Alter < 50 Jahre, Gewichtsverlust < 10 %, keine Herz-, Nieren-, Gastrointestinaltrakt- oder ZNS-Manifestation) kann ein Therapieversuch mit *Prednisolon* allein durchgeführt werden.

Bei Versagen und beim Vorliegen von Risikofaktoren ist eine *Cyclophosphamid*-Gabe notwendig [29]. In Frankreich durchgeführte prospektive randomisierte und multizentrische Studien zeigten, dass eine i. v. Cyclophosphamid-Bolusgabe in der Remissionsinduktion dem oralen Fauci-Protokoll gleichwertig war [30]. In diese Studie wurden jedoch auch Patienten mit Polyarteriitis nodosa eingeschlossen. Eine additive Plasmapherese (zusätzlich zu Glucocorticoiden und i. v. Cyclophosphamid-Bolusgaben) erbringt vermutlich keinen besseren Erfolg im Vergleich zu einer Strategie ohne Plasmapherese [31]. Bei therapieresistenter Erkrankung kann möglicherweise

die Behandlung mit *Interferon alfa* eine Remission induzieren [32]. Der therapeutische Effekt dieser Substanz wird vermutlich über eine direkte Hemmung der Eosinophilen vermittelt. Die Daten zur Remissionserhaltung sind insgesamt spärlich. War initial eine Cyclophosphamid-Gabe notwendig, sollte eine Therapie mit *Azathioprin* oder – bei normaler Nierenfunktion – *Methotrexat* angeschlossen werden.

Therapie der Purpura Schoenlein-Henoch

Die Purpura Schoenlein-Henoch ist eine nekrotisierende Vaskulitis, die klinisch durch palpable Purpura, Arthralgien und gastrointestinale Beschwerden charakterisiert ist. Renaler Befall ist histologisch durch eine mesangioproliferative Glomerulonephritis, seltener durch extrakapilläre Proliferationen mit Halbmondbildung gekennzeichnet. Nephrotisches Syndrom, eingeschränkte Nierenfunktion und extrakapilläre Proliferationen gelten als prognostisch ungünstig für die Nierenfunktion. Die Erkrankung ist die häufigste Vaskulitis im Kindesalter. Sie hat im Vergleich zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden jedoch eine bessere Prognose. Eine Restitution ad integrum wird bei der Mehrzahl der Patienten beschrieben. Allerdings entwickeln bis zu 5 % der Kinder nach zehn Jahren eine terminale Niereninsuffizienz. Verglichen damit ist die Prognose im Erwachsenenalter eher ungünstiger: Ein deutlich höherer Prozentsatz der Patienten entwickelt eine terminale Niereninsuffizienz.

Bei schwerem nephrotischen Syndrom sollte ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit *Glucocorticoiden* erwogen werden. Bei rapidem Funktionsverlust und histologischem Nachweis von Nekrosen und Halbmonden kommt *Cyclophosphamid* in Betracht. Zur Zeit liegen jedoch keine prospektiven kontrollierten Studiendaten zur Therapie der Purpura Schoenlein-Henoch vor. Außerdem ist nicht klar, ob die bei Kindern gewonnenen Erkenntnisse [33] auf Erwachsene übertragen werden können. Wegen der geringen Toxizität scheint daher bei Nekrosen und Halbmondbildung eine

zeitlich begrenzte i. v. Cyclophosphamid-Gabe wie bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis empfehlenswert.

Therapie der Kryoglobulinämie

Hier handelt es sich ebenfalls um eine Vaskulitis der kleinen Gefäße, die jedoch im Gegensatz zu den pauci-immunen ANCA-assoziierten Vaskulitiden mit der Ablagerung von Immunkomplexen einhergeht. Bei diesen Immunkomplexen handelt es sich um Kryoglobuline, also in der Kälte präzipitierende Immunglobuline. Man unterscheidet je nach Zusammensetzung der Ablagerungen drei Typen der Erkrankung. Beim Typ I handelt es sich um eine Immunglobulinkomponente oder deren Leichtkette, die monoklonalen Ursprungs ist. Bei den Typen II und III, die als gemischte Kryoglobulinämien bezeichnet werden, besteht das Kryopräzipitat aus zwei, bei Typ III in seltenen Fällen auch aus drei Immunglobulinen. Beim Typ II werden Ablagerungen aus monoklonalen und polyklonalen Immunglobulinen gefunden. Beim Typ III sind die Ablagerungen aus polyklonalen Immunglobulinen zusammengesetzt. Die Häufigkeit einer essentiellen (primären) Kryoglobulinämie liegt nach neueren Studien wahrscheinlich unter 10 %. Bei den sekundären Kryoglobulinämien (lymphoproliferative Erkrankungen oder Infektionen) hat der Anteil der Hepatitis-C-assoziierten Fälle erheblich zugenommen (mittlerweile mehr als 80 % der früher als essentiell eingestuften Kryoglobulinämien des Typs II und III).

Das klinische Bild der Erkrankung ist vielgestaltig; eine Hautpurpura, Arthralgien und Myositis, eine periphere Neuropathie sowie ein pulmonaler Befall und eine membranproliferative Glomerulonephritis sind typisch.

Hier soll nur die Therapie der essenziellen Kryoglobulinämie besprochen werden, bei den sekundären Kryoglobulinämien steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund (z. B. antivirale Therapie der Hepatitis C durch Interferon alfa [34], heute in Kombination mit Ribavirin [35]). Auch für die essenzielle Kryoglobulinämie fehlen

große Studien. Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Manifestation. In erster Linie kommen *Plasmapheresen* zum Einsatz [36]. Ein übliches Plasmapherese-Schema umfasst den Austausch eines Plasmavolumens dreimal pro Woche für zwei oder drei Wochen; zur Therapiekontrolle kann der Kryokrit im Verlauf bestimmt werden. Zusätzlich zur Plasmapherese sollten insbesondere bei aggressiver Erkrankung Glucocorticoide und Cyclophosphamid-Bolusgaben i. v. eingesetzt werden. So lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Remission induzieren [37, 38]. Kasuistisch wurde auch über Erfahrungen mit Anti-TNF-Therapiestrategien berichtet [39]. Kürzlich wurden erste Erfahrungen mit *Rituximab*, einem Antikörper gegen CD 20, publiziert [40].

Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße

Die Polyarteriitis nodosa, eine ebenfalls nekrotisierende Vaskulitis, verläuft ohne Befall der Arteriolen, Venolen und Kapillaren und folglich ohne Glomerulonephritis. Die Erkrankung befällt häufig Nervensystem, Gastrointestinaltrakt und die mittelgroßen Nierengefäße und geht oft mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl einher. In vielen Fällen besteht eine replikative Hepatitis B. In dieser Situation steht die Reduktion der Viruskonzentration im Vordergrund. Bei fehlender viraler Assoziation sollte ein ähnliches Therapieschema wie bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (*Prednisolon* und *Cyclophosphamid*) gewählt werden, dessen Dauer sich nach der Schwere der initialen Organmanifestation und dem Therapieerfolg richten sollte. Eine Studie von Gayraud et al. [30] mit einer kleinen Gruppe von Patienten mit Polyarteriitis nodosa oder Churg-Strauss-Syndrom erbrachte keine Hinweise auf eine geringe Effektivität der intravenösen Cyclophosphamid-Gabe. Angaben aus größeren neuen Studien fehlen. Ältere Studien sind problematisch, da dort einerseits Patienten mit mikroskopischer Polyangiitis und Polyarteriitis nodosa nicht unterschieden wurden

und andererseits eine replikative Hepatitis B nicht ausgeschlossen wurde. Zur Therapie des Kawasaki-Syndroms, der zweiten Vaskulitis mittelgroßer Gefäße, sei auf die pädiatrische Literatur verwiesen.

Vaskulitiden der großen Gefäße

Therapie der Riesenzellerarteriitis

Diese Erkrankung ist die häufigste Vaskulitis im Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine granulomatöse Arteritis der Aorta und ihrer großen Äste mit Befall der extrakraniellen Äste der A. carotis. Die A. temporalis ist häufig betroffen. Die Patienten sind fast immer älter als 40 Jahre, und die Erkrankung ist häufig assoziiert mit einer Polymyalgia rheumatica. Klassische Manifestationen sind Kopf- und Kauschmerzen, Schulter- und Beckengürtelbeschwerden sowie Allgemeinsymptome. Gefürchtet und eine Indikation zur Therapie auch ohne histologische Sicherung ist der Befall am Auge, zum Beispiel durch anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION).

Zur Therapie werden Glucocorticoide eingesetzt. Die initiale Dosis liegt zwischen 35 und 160 mg *Prednisolon* (2 mg/kg KG) und richtet sich nach der Schwere der Manifestation (insbesondere der Gefahr des Visusverlusts). Die Therapie dauert *ein bis vier Jahre*. Durch die lang dauernde Glucocorticoid-Therapie sind Nebenwirkungen wie Osteoporose und Frakturen, Steroid-Diabetes, Gewichtszunahme, Katarakt und Infektionen häufig. Daher werden zunehmend andere Substanzen eingesetzt, um die Glucocorticoid-Dosis reduzieren zu können.

Studien zur Wirksamkeit von Methotrexat erbrachten widersprüchliche Ergebnisse [41, 42]. Für Ciclosporin konnte kein additiver Therapieerfolg nachgewiesen werden. Möglicherweise ist eine Anti-TNF-Strategie eine weitere Therapieoption [43–45]. Da die vaskulären Läsionen bei der Riesenzellerarteriitis neben TNF auch IL-1 und Interferon gamma enthalten, könnte auch eine Anti-Zytokin-Therapie sinnvoll sein.

Therapie der Takayasu-Arteriitis

Die Takayasu-Arteriitis ist eine seltene granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer großen Äste. Sie befällt vor allem Frauen vor dem 40. Lebensjahr. Die Erkrankung tritt hauptsächlich in Asien auf. Klinisch beginnt sie oft unspezifisch mit Allgemeinsymptomen, bevor dann Gefäßverschlüsse der Abgänge der Aorta oder eine Koronariitis auftreten. Primäre Therapie sind *Glucocorticoide* in einer Dosierung von etwa 1 mg/kg KG. Etwa die Hälfte der Patienten erreicht durch Glucocorticoide allein nicht die Remission. Hier sollte zunächst *Methotrexat* zum Einsatz kommen [46]. Zum Einsatz von *Cyclophosphamid* liegen im Vergleich zu den anderen Vaskulitiden nur wenig Erfahrungen vor. Über eine schlechtere Wirksamkeit im Vergleich zu Methotrexat ist berichtet worden [47]. Erste positive Erfahrungen mit Mycophenolat mofetil sind ebenfalls publiziert worden [48].

Neue Therapiekonzepte und Strategien

Die Ätiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Auch die Pathogenese dieser Erkrankungen wird erst ansatzweise verstanden. Daher ist eine kausale Therapie derzeit nicht möglich. Die gegenwärtig eingesetzten konventionellen Immunsuppressiva (Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat) üben einen unspezifischen Einfluss auf die Immunantwort des Patienten aus. Sie sind darüber hinaus mit einer erheblichen Zahl akuter und chronischer Nebenwirkungen verbunden. Im Vordergrund stehen schwere und lebensbedrohliche Infektionen und die Induktion von Tumoren. Dank wachsender Kenntnisse zumindest einzelner pathogenetische Abläufe scheint es jedoch zunehmend möglich, mit therapeutischen Maßnahmen gezielter und damit möglicherweise auch nebenwirkungsärmer in das Krankheitsgeschehen einzugreifen (Abb. 2).

Im Folgenden werden einige der neuen therapeutischen Konzepte sowie Ergebnisse von Pilotstudien, sofern vorhan-

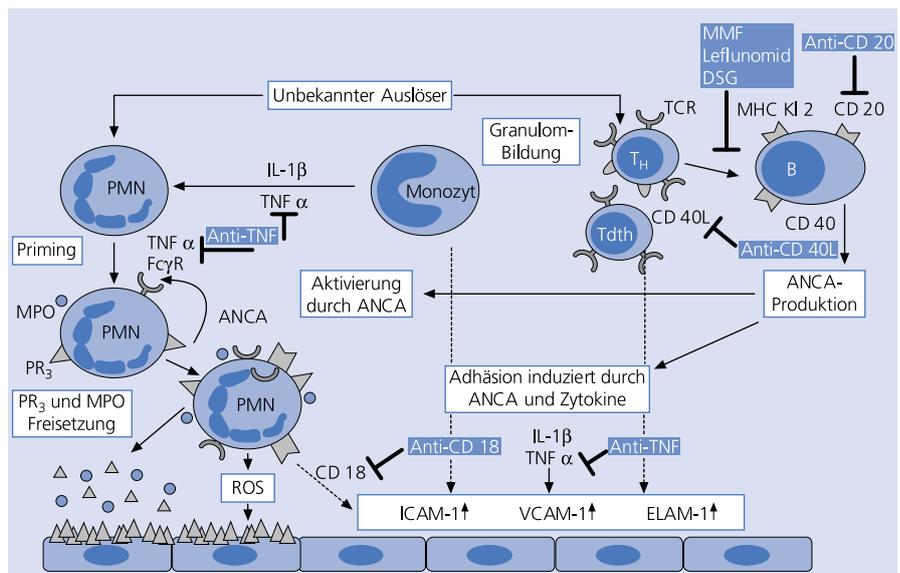


Abb. 2. Pathogenese der Vaskulitis und neue Therapieansätze
 PMN = Polymorphkernige Neutrophile, TNF = Tumornekrosefaktor, MMF = Mycophenolat mofetil, DSG = Desoxyspergualin, IL = Interleukin, MPO = Myeloperoxidase, PR₃ = Proteinase 3, ROS = Sauerstoffradikale

den, dargestellt. Die neuen Substanzen werden meist in Kombination mit Glucocorticoiden zur Remissionsinduktion oder -erhaltung eingesetzt. Auch besteht die Möglichkeit, sie bei Versagen konventioneller Therapien im Sinne einer Eskalationstherapie zusätzlich zur etablierten immunsuppressiven Therapie zu geben.

Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (MMF, Cellcept®) ist ein hochselektiver, nicht kompetitiver und reversibler Inhibitor der eukaryotischen Inosinmonophosphatdehydrogenase. MMF führt zur Blockade der De-novo-Purinbiosynthese. Auf diesen Stoffwechselschritt sind proliferierende T- und vor allem B-Lymphozyten mehr als andere Zellen angewiesen. So werden sowohl zytotoxische T-Lymphozyten als auch die B-Lymphozyten vermittelte Antikörperproduktion inhibiert. Außerdem reduziert MMF die Affinität von Adhäsionsmolekülen und hemmt die Proliferation glatter Muskelzellen und Fibroblasten.

MMF wird im Rahmen der Transplantation solider Organe bereits zur Prophylaxe akuter Abstoßungen angewandt. Hier konnten große Studien seine Überlegenheit gegenüber Azathioprin zeigen. Hauptnebenwirkungen waren Übelkeit

und Diarrhö sowie eine dosisabhängige Knochenmarkssuppression mit Anämie, Leukopenie und Thrombopenie. Neben Herpes simplex und Herpes zoster scheinen CMV-Infekte häufiger aufzutreten [49].

Bei den Vaskulitiden konnten Nowack et al. in einer Pilotstudie mit elf Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis [25] zeigen, dass MMF zur Remissionserhaltung verwendet werden kann. Die Dosis lag bei 2 g/Tag. Derzeit wird in einer prospektiven randomisierten Studie der EUVAS-Gruppe geprüft, ob MMF bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden Azathioprin bei der Remissionserhaltung überlegen ist. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit muss nach unseren Erfahrungen allerdings mit einer erheblich höheren Nebenwirkungsrate (vor allem Anämie und gastrointestinale Beschwerden) gerechnet werden. Dosen über 1 g/Tag werden meist nicht toleriert [50]. Hier könnten Spiegelbestimmungen in Zukunft hilfreich sein, da zumindest Metabolite bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Zur Remissionsinduktion bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis scheint MMF dagegen eher nicht geeignet zu sein. Möglicherweise kann es erfolgreich bei Takayasu-Arteriitis eingesetzt werden [48].

Leflunomid

Leflunomid (Arava®) wirkt durch eine selektive, reversible Blockade des Schlüsselenzyms der De-novo-Pyrimidin-Synthese, der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase. Auf dessen Funktion sind aktivierte Lymphozyten in wesentlich höherem Maß angewiesen als andere Körperzellen. Die Zellen werden in der G1-Phase des Zellzyklus arretiert, wobei autoreaktive Lymphozyten besonders betroffen zu sein scheinen. Nebenwirkungen sind gering sowie in der Regel transient und reversibel. Am häufigsten werden Diarrhö, Übelkeit, Alopezie, Transaminasenerhöhung und Hypertonie beobachtet. Kürzlich wurde eine kutane Vaskulitis als Nebenwirkung von Leflunomid beschrieben [51]. Leflunomid ist zur Zeit nur für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. In einer offenen Pilotstudie bei 20 Patienten mit Wegener-Granulomatose wurde die remissionserhaltende Wirkung von Leflunomid bei 18 von 20 Patienten gezeigt [26]. Als Dosis werden 30 bis 40 mg/Tag eingesetzt. Auch bei Takayasu-Arteriitis wurde von einem Therapieerfolg berichtet [52]. Der Vorteil von Leflunomid ist, dass es auch bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden kann, da es bei Niereninsuffizienz nicht kumuliert (99 % Eiweißbindung, Halbwertszeit 15 Tage).

15-Deoxyspergualin (DSG)

Der Wirkungsmechanismus dieser aus der Transplantationsmedizin stammenden neuen Substanz ist noch nicht völlig aufgeklärt. Der Wirkstoff inhibiert in einer frühen Entwicklungsstufe die Differenzierung der B- und zytotoxischen T-Zellen, indem es die Translokation von NF-Kappa-B hemmt. Unter anderem kommt es zu einer Blockade der Transkriptionsregulation für κ -Leichtketten, der Antigenprozessierung sowie der Synthese von TNF- α und IL-6. Da DSG schlecht resorbiert wird, muss es parenteral gegeben werden. Es kumuliert bei Niereninsuffizienz nicht. Es induziert eine reversible, langsam zunehmende Leukopenie und Thrombopenie, bei einigen Patienten auch eine

Anämie. Die Leukopenie scheint mit dem therapeutischen Effekt zu korrelieren und wird zur Therapiesteuerung verwendet. Hauptnebenwirkungen sind Infekte. Selten werden periorale Hypästhesien, Hypotension oder Übelkeit beobachtet. DSG ist nicht mutagen oder teratogen. In Japan ist die Substanz zur Behandlung der Glucocorticoid-resistenten Nierentransplantat-Abstoßung zugelassen.

Kürzlich konnte in einer offenen Pilotstudie bei 20 Patienten mit therapieresistenter ANCA-assoziiierter Vaskulitis beziehungsweise bei Patienten mit Kontraindikationen gegen die Standardtherapie (19 Wegener-Granulomatosen, 1 mikroskopische Polyangiitis) ein Therapieerfolg bei 70 % der Patienten (6 komplette Remissionen, 8 partielle Remissionen) erreicht werden [53]. Hierbei wurde 0,5 mg DSG pro kg KG s. c. für zwei bis drei Wochen gegeben, um einen Leukozytennadir von 3000/ μ l zu erreichen. Nach einer zweiwöchigen Therapiepause wurde der Zyklus fünfmal wiederholt. Diese positiven Ergebnisse scheinen eine kontrollierte Studie zum Vergleich von DSG mit der Standardtherapie mit Cyclophosphamid zu rechtfertigen.

Anti-TNF-Strategien

TNF- α ist ein wichtiger Entzündungsmediator. Es induziert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, erhöht die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen, führt zur NO-Freisetzung mit konsekutiver Vasodilatation und zu einer Permeabilitätszunahme am Endothel. Die Bedeutung bei Entzündungsprozessen scheint nicht nur auf erhöhten TNF-Spiegeln zu beruhen, sondern auch auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen vorhandenem TNF- α und seinem inaktivierenden Gegenspieler, dem löslichen TNF- α -Rezeptor (sTNF- α -R). TNF- α scheint auch bei den Vaskulitiden eine wichtige pathogenetische Rolle zu spielen. So ist TNF- α entscheidend für die Granulombildung [54], die im Tierexperiment durch Anti-TNF- α -Antikörper verhindert wird. TNF- α induziert die Translokation der Autoantigene der

ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Proteinase-3 und Myeloperoxidase) aus dem Zytoplasma auf die Zelloberfläche der neutrophilen Granulozyten. Mononukleäre Zellen von Patienten mit Polyarteriitis nodosa und Wegener-Granulomatose weisen eine erhöhte TNF- α -Genexpression auf und sTNF- α -R-Spiegel im Blut von Patienten mit Wegener-Granulomatose korrelieren mit der Krankheitsaktivität [55]. Hier bieten sich mehrere therapeutische Ansatzpunkte.

Anti-TNF- α -Antikörper. Heute stehen drei unterschiedliche Typen monoklonaler Antikörper gegen TNF- α zur Verfügung: chimäre (Maus/Mensch) Proteine, humanisierte Mausproteine und humane Proteine. Beim chimären Antikörper *Infliximab* (Remicade®) stammt die variable TNF- α -bindende Region von einem murinen Antihuman-TNF- α -Antikörper, der mit einem humanen Fc-Teil verbunden ist. Der humane Antikörper *Adalimumab* (Humira®), ein rekombinanter monoklonaler IgG1-Antikörper, wird mit Ausnahme der direkten TNF-Bindungsstelle aus einer humanen Primärsequenz generiert. Infliximab ist zur Behandlung des schweren M. Crohn und der rheumatoiden Arthritis, Adalimumab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Löslicher rekombinanter TNF- α -Rezeptor. Als ein weiterer TNF-Inhibitor wird ein löslicher rekombinanter TNF- α -Rezeptor, *Etanercept* (Enbrel®), eingesetzt. Hier sind drei Monomere des humanen p75sTNF- α -Rezeptors mit dem Fc-Anteil eines humanen IgG1 fusioniert (rTNF- α -R:Fc). Dieses Protein kann sowohl lösliches als auch oberflächengebundenes TNF- α binden, wobei es eine deutlich höhere Affinität im Vergleich zu Infliximab besitzt. Außerdem bindet es auch TNF- β und ist weniger immunogen. Etanercept ist zur Behandlung der schweren rheumatoiden Arthritis bereits zugelassen.

Therapiekomplicationen. Die Entwicklung der Antikörper für eine Anti-

TNF-Strategie war von Befürchtungen hinsichtlich der Entwicklung von Malignomen und schweren Infektionen geprägt. Die meisten Daten zum Nebenwirkungsprofil liegen aus Studien mit Infliximab vor. Zur Zeit gibt es keine Daten, die auf eine erhöhte Tumorzinidenz hinweisen. Bei den Infektionen wurde in letzter Zeit über ein gehäuftes Auftreten von Tuberkulose berichtet [56]. Auch verliefen diese Fälle ungewöhnlich schwer und hatten häufig eine extrapulmonale Manifestation oder einen disseminierten Verlauf. So wurde in die Fachinformation von Infliximab ein Warnhinweis aufgenommen und dieser kürzlich auch um Listeriose ergänzt. Insgesamt sollte eine erhöhte Wachsamkeit gegenüber intrazellulären Erregern bestehen. Das *Tuberkulose-Risiko* scheint bei Etanercept im Vergleich zu Infliximab niedriger zu sein. Zur Prävention und Diagnostik von Tuberkulose vor und während der Therapie mit Anti-TNF-Strategien sind umfassende Empfehlungen bereits publiziert worden [57]. Nachdem in einer Phase-II-Studie zum Einsatz von Infliximab bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Häufung von Todesfällen in der Infliximab-Gruppe beobachtet wurde [58], ist die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV kontraindiziert und im Stadium I und II ist eine sorgfältige Abwägung erforderlich. Häufiger kommt es bei Erstgabe von Infliximab zu Infusionsreaktionen, die aber selten zum Therapieabbruch zwingen. Allerdings wurde auch über das Auftreten einer kutanen Vaskulitis unter Infliximab und Etanercept berichtet. Weiterhin kommt es nicht selten bei wiederholter Gabe zur Bildung humaner Anti-Mausantikörper, die weniger zu Nebenwirkungen führen als vielmehr die Wirksamkeit beeinträchtigen. Höher dosierte Anti-TNF-Antikörpergaben und eine Kombinationstherapie mit Methotrexat konnte die Antikörperbildung weitgehend unterdrücken, sodass diese Kombinationstherapie erforderlich erscheint. Neben den antichimären Antikörpern wurde auch über die Entwicklung von antinukleären Antikörpern bei mindestens 10 bis 30 % der Patienten

berichtet. Auch ein Auftreten von Anti-DNS-Antikörpern wurde beschrieben [59, 60], wobei die mögliche klinische Relevanz noch unklar ist.

Erfahrungen bei Patienten mit Vaskulitis: Bei Patienten mit Vaskulitis gibt es viel versprechende Berichte zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Anti-TNF-Strategien. So konnten Bartolucci et al. in einer Pilotstudie bei 10 Patienten (7 mit Wegener-Granulomatose) eine deutliche Besserung, allerdings kaum komplette Remission unter Infliximab zeigen [61]. Auch Lamprecht et al. berichteten bei sechs Patienten mit therapierefraktärer Wegener-Granulomatose über eine Remission bei fünf Patienten, wobei eine höhere Dosis von 5 mg/kg KG wirksamer zu sein schien [18]. Positive Resultate wurden auch von Aeberli mit einer ähnlichen Dosis beschrieben [39]. Ausgesprochen positive Erfahrungen wurden auch in einer größeren Studie bei Patienten mit M. Behçet beschrieben [62]. Eine gute Verträglichkeit und Sicherheit von Etanercept konnte im Rahmen einer offenen sechsmonatigen Studie bei Patienten mit Wegener-Granulomatose und einer Standardtherapie gezeigt werden [63]. Die Studienergebnisse waren auch vielversprechend hinsichtlich der Wirksamkeit einer Gabe von 25 mg Etanercept zweimal pro Woche s. c. So fiel der Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) als Maß für die Krankheitsaktivität von 3,6 auf im Mittel 0,6. Bei den meisten Patienten konnte die Glucocorticoiddosis reduziert werden. Die Wirksamkeit von Etanercept bei Patienten mit Wegener-Granulomatose zur Remissionserhaltung wird derzeit im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie geprüft [64].

Auch bei anderen Vaskulitiden wurde über positive Ergebnisse einer Anti-TNF- α -Blockade berichtet. So behandelten Arbach et al. drei Patienten mit refraktärem Churg-Strauss-Syndrom erfolgreich mit Infliximab oder Etanercept (eine komplette, eine Teilremission und bei einem Patienten zumindest keine weitere Progression) [65]. Auch eine Patientin mit HCV-assoziierter

Kryoglobulinämie [39] und mehrere Patienten mit Arteriitis temporalis [45] konnten erfolgreich behandelt werden.

Thalidomid. Ein weitere Anti-TNF-Strategie ist die Gabe von Thalidomid. Thalidomid hat immunmodulatorische Eigenschaften [20]. Es reduziert die Aktivität von TNF- α , indem es die Degradation seiner mRNA beschleunigt. Es wurde erfolgreich bei Morbus Behçet, dem kutanen Lupus erythematodes und anderen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Neben der Teratogenität sind periphere Neuropathie und Sedierung Nebenwirkungen.

Weitere monoklonale Antikörper

Rituximab (Mabthera[®]) ist ein monoklonaler chimärer Maus-Mensch-Antikörper gegen CD 20, ein auf B-Zellen exprimiertes Antigen. Er wird bereits erfolgreich bei der Behandlung vor allem EBV-assoziierter B-Zell-Lymphome eingesetzt und führt zu einer ausgeprägten B-Zell-Depletion. Pilotstudien bei systemischem Lupus erythemodes (SLE) und rheumatoider Arthritis lassen auch bei diesen Erkrankungen, bei denen B-Zellen eine wichtige pathogenetische Rolle spielen, eine Wirksamkeit ohne schwere Nebenwirkungen vermuten. Kürzlich berichteten Specks et al. über die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit Wegener-Granulomatose und rezidivierendem Verlauf mit Rituximab (jeweils 4-wöchentliche Infusionen mit 375 mg/m²) [66]. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich hier eine viel versprechende neue Therapieoption entwickelt. Über positive Erfahrungen (gute Wirksamkeit, wenig Nebenwirkungen) wurde auch bei Typ-II-Kryoglobulinämie (15 Patienten, 12 HCV-assoziert) [40] und bei einem Patienten mit Goodpasture-Syndrom berichtet [67]. Neben der Antigenpräsentation und der Erkennung durch den T-Zellrezeptor sind für die T-Zellaktivierung weitere Signale, so genannte kostimulatorische Moleküle, notwendig. Hierzu gehören der CD-28-Ligand (CD80/86) der T-Zellen zur Bindung von CD-28 sowie der CD-40-Ligand (CD-40L) auf der T-Zelle zur Interaktion mit dem CD-

40-Molekül der Antigen-präsentierenden Zellen. CTLA-4 ist ein natürlicher, von aktivierten T-Zellen exprimierter Inhibitor der CD28/CD-80/86-Interaktion. Ein CTLA-4-Immunglobulin wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis und SLE eingesetzt. Bei Vaskulitiden liegen keine Erfahrungen vor. Anti-CD40L-Antikörper gegen CD-40L wurde bei 28 Patienten mit Lupusnephritis angewendet [68], wobei die Studie wegen thrombotischer Ereignisse abgebrochen werden musste. Bei den auswertbaren Patienten zeigte sich eine Abnahme der Hämaturie und bei zwei Patienten auch der Proteinurie sowie eine Abnahme der Autoantikörper, sodass eine immunmodulatorische Wirkung vorliegen könnte.

Bereits 1996 wurde von Lockwood et al. *Alemtuzumab* (MabCampath®) in Kombination mit anti-CD4 bei Patienten mit refraktärer Wegener-Granulomatose eingesetzt [69]. CD4 ist ein Oberflächenmolekül, welches vorwiegend auf T-Zellen exprimiert wird und eine wichtige Rolle bei der Interaktion mit den HLA-II-Molekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen spielt. Die angewandte Therapie richtet sich überwiegend gegen T-Zellen, die bei der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen.

Für die Zukunft ist mit weiteren Anti-Zytokin-Therapiestudien zu rechnen. So wurde ein Anti-Interleukin-6-Antikörper bei einer kleinen Zahl von Patienten mit rheumatoider Arthritis angewandt [70]. Auch der Einsatz löslicher Interleukin-1-Rezeptoren zur Antagonisierung von Interleukin-1 ist denkbar. Antikörper gegen CD-18 zur Verminderung der Neutrophilenmigration stellen möglicherweise ein weiteres therapeutisches Prinzip dar. So wurde über eine erfolgreiche Therapie mit humanisierten anti-CD18-Antikörpern bei vier von fünf Vaskulitis-Patienten berichtet [71].

Stammzelltransplantation

Zwei Beobachtungen sprechen dafür, dass eine Stammzelltransplantation grundsätzlich ein denkbarer Ansatz zur Therapie von Autoimmunerkrankungen sein kann: So ist im Tierexperiment der

Transfer einer Autoimmunerkrankung durch T-Lymphozyten eines erkrankten Tiers auf ein gesundes möglich. Diese Autoimmunerkrankung ist durch myeloablative Therapie mit anschließender Knochenmarkstransplantation kurativ behandelbar. Außerdem wird bei Patienten, die wegen einer malignen hämatologischen Grunderkrankung eine Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation erhielten, durch die Transplantation auch eine koexistierende Autoimmunerkrankung in Remission gebracht.

In der „International Autoimmune Disease Stem Cell Project Database“ waren bereits 1999 etwa 150 Patienten registriert, die wegen einer Autoimmunerkrankung stammzelltransplantiert wurden, vor allem Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Sklerodermie und multipler Sklerose, aber auch einige Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden [72]. Die derzeit durchgeführte randomisierte internationale ASTIS-Studie, in der die Stammzelltransplantation mit der Cyclophosphamid-Gabe verglichen wird, wird die Frage des Werts einer Stammzelltransplantation für autoimmune Erkrankungen mit beantworten helfen (www.astis-trial.com). Neben der Stammzelltransplantation ist prinzipiell auch eine *Knochenmarkstransplantation* möglich, diese ist aber aufwendiger und geht in der Regel mit einer längeren Aplasiaphase einher. An eine Transplantation kann vor allem bei jüngeren Patienten gedacht werden, die eine therapierefraktäre Vaskulitis, nicht jedoch irreversible Organschäden aufweisen. Diese Bedingungen sind bei Patienten mit Vaskulitis nur sehr selten erfüllt, da Patienten, bei denen das Risiko einer Stammzelltransplantation gerechtfertigt wäre, in der Regel mit hoch dosierten Alkylanzien vorbehandelt wurden und bereits irreversible Organschäden (z. B. eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz) entwickelt haben.

Adjuvante Therapie

In den letzten Jahren bestimmt zunehmend nicht mehr die unbeherrsch-

bare Grunderkrankung, sondern vielmehr Therapie-induzierte Toxizität den Krankheitsverlauf der Patienten. Schwere Infektionen bis hin zur lebensbedrohlichen Sepsis stehen vor allem bei älteren (> 55 Jahre) und multimorbiden Patienten an erster Stelle. Hier sollte bei ausgeprägter Immunsuppression eine Antibiotika-Prophylaxe erwogen werden. In jedem Falle sollte *Co-trimoxazol* zur Pneumocystis-Prophylaxe gegeben werden. *Impfungen*, zum Beispiel gegen Influenza, sind ebenfalls ratsam. der Impferfolg ist in der Regel nicht beeinträchtigt. Die Bedeutung einer erregerrduzierten Kost ist gegenwärtig noch unklar.

Außerdem sollte eine *frühzeitige Osteoporose-Prophylaxe* durchgeführt werden. Hier sollte neben Calcium- und Vitamin-D-Gabe eine Hormonsubstitution bei Frauen in der Menopause durchgeführt werden. Bei hohem Risiko oder bereits bestehender Osteoporose sollte die Gaben von *Bisphosphonaten* erwogen werden.

Bei Patienten, die Cyclophosphamid erhalten, sollte *Uromitexan* zum Blasen-schutz eingesetzt werden. Bei oraler Gabe muss eine ausführliche Aufklärung über das Allergierisiko erfolgen. Wie alle Patienten mit chronischen Erkrankungen benötigen auch Patienten mit systemischen Vaskulitiden psychische Mitbetreuung. Sinnvoll ist hier auch die Anbindung an etablierte Selbsthilfegruppen.

Schlussbemerkung

Die Behandlung der Vaskulitiden stellt eine komplexe therapeutische Herausforderung dar. Ziel ist eine rechtzeitige, ausreichend aggressive und ausreichend lange, aber toxizitätsarme Therapie, um nicht nur das Überleben des Patienten, sondern auch seine Lebensqualität entscheidend zu verbessern. Diese Herausforderung kann oft nur mit Hilfe einer spezialisierten Abteilung und häufig in einem interdisziplinären Team aus verschiedenen Teilgebieten gelöst werden.

Literatur

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
2. Woywodt A, Goebel U. Vasculitis of the female genital tract. *Am J Med* 2001;110:413.
3. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76–85.
4. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996;101:129–34.
5. DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31:1068–74.
6. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112:731–7.
7. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38:608–13.
8. de Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, et al. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:492–5.
9. de Groot K, Rasmussen N, Cohen Terwaert JW, Jayne DR. EUVAS f. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in "non-renal" ANCA-associated vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002;69:116.
10. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
11. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835–44.
12. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187–98.
13. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991;40:757–63.
14. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* 1988;29:1–8.
15. Gaskin G, Pusey CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 2001;5:176–81.
16. van der Woude FJ, Schmitt WH, Birck R, et al. Immunosuppression in ANCA-associated vasculitis. *Transplant Proc* 2001;33:2225–6.
17. Hagen EC, de Keizer RJ, Andrassy K, et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol* 1995;43:351–9.
18. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002;41:1303–7.
19. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420–34.
20. Ossandon A, Cassara EA, Priori R, Valesini G. Thalidomide: focus on its employment in rheumatologic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:709–18.
21. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12–7.
22. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16–20.
23. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM* 1996;89:15–23.
24. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2074–6.
25. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965–71.
26. Metzler C, Loew-Friedrich I, Reinhold-Keller E, Schmitt WH, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1466.
27. De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39:2052–61.
28. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776–84.
29. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666–75.
30. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997;36:1290–7.
31. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, Lhote F, et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of two randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148:198–204.
32. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370–4.
33. Dillon MJ. Henoch-Schonlein purpura (treatment and outcome). *Cleve Clin J Med* 2002;69 (Suppl 2):S1121–3.
34. Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, Ragone E, et al. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1067–72.
35. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000;27:2172–8.
36. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367–86.
37. Campise M, Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:281–3.
38. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *QJM* 1992;82:101–24.
39. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, et al. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132:414–22.
40. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;101:3827–34.
41. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309–18.
42. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study. *Br J Rheumatol* 1998;37:464–5.
43. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:2933–5.
44. Airo P, Antonioli CM, Vianelli M, Toniati P. Anti-tumour necrosis factor treatment with infliximab in a case of giant cell arteritis resistant to steroid and immunosuppressive drugs. *Rheumatology* 2002;41:347–9.

45. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, Emery P, et al. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62:373–4.
46. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578–82.
47. Mevorach D, Leibowitz G, Brezis M, Raz E. Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1992;51:904–5.
48. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422–6.
49. Woywodt A, Choi M, Schneider W, Kettritz R, et al. Cytomegalovirus colitis during mycophenolate mofetil therapy for Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 2000;20:468–72.
50. Haubitz M, de Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 2002;57:421–4.
51. Chan AT, Bradlow A, McNally J. Leflunomide induced vasculitis – a dose-response relationship. *Rheumatology* 2003;42:492–3.
52. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, Feyertag J, et al. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:477–8.
53. Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: A six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440–7.
54. Sneller MC. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):SII40–3.
55. Jonasdottir O, Petersen J, Bendtzen K. Tumour necrosis factor-alpha (TNF), lymphotoxin and TNF receptor levels in serum from patients with Wegener's granulomatosis. *APMIS* 2001;109:781–6.
56. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
57. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148–55.
58. De' Clari F, Salani I, Safwan E, Giannacco A. Sudden death in a patient without heart failure after a single infusion of 200 mg infliximab: does TNF-alpha have protective effects on the failing heart, or does infliximab have direct harmful cardiovascular effects? *Circulation* 2002;105:E183.
59. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K, et al. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:193.
60. Antivalle M, Randiso G, Marrazza M, et al. Clinical relevance of the induction of antibodies to double-stranded DNA during long-term treatment of rheumatoid arthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2002;61:208.
61. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1126–32.
62. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 2):ii51–3.
63. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–54.
64. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 2002;23:450–68.
65. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002;206:496–501.
66. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836–40.
67. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002;61:922–4.
68. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719–27.
69. Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996;89:903–12.
70. Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody. *J Rheumatol* 1993;20:259–62.
71. Lockwood CM, Elliott JD, Brettman L, et al. Anti-adhesion molecule therapy as an interventional strategy for autoimmune inflammation. *Clin Immunol* 1999;93:93–106.
72. Snowden JA, Brooks PM. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:167–72.

AMT – Bücherforum

Arzneiverordnungs-Report 2003

Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Herausgegeben von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2004. 1050 Seiten, 67 Abbildungen, 282 Tabellen. Broschiert € 29,95.

Der jährlich erscheinende Arzneiverordnungs-Report gibt einen Überblick über die Entwicklung der Arzneimittelverordnungen und unterbreitet Vorschläge zur Nutzung von Einsparpotentialen und wichtigen Arzneimittelgruppen. In diesem Jahr basiert der Arzneiverordnungs-Report zum ersten Mal auf einer vollständigen Erfassung aller 888 Millionen Verordnungen der gesetzlichen Krankenkassen. In

47 pharmakologischen Kapiteln werden Wirkstoffgruppen und Präparate dargestellt. Darüber hinaus geben die Autoren Empfehlungen ab.

Red.

Plasmapherese-Therapie in der Neurologie

Helmar C. Lehmann¹, Bernd C. Kieseier¹, Gerd R. Hetzel², Bernd Grabensee²
und Hans-Peter Hartung¹, Düsseldorf

Die Plasmapherese ist ein Behandlungsprinzip, das in der Neurologie schon seit Jahren mit Erfolg eingesetzt wird. Das Spektrum neurologischer Störungen, die effektiv und sicher mit einer Plasmapherese behandelt werden können, besteht im Wesentlichen aus autoimmunvermittelten, oft mit pathologischen Autoantikörpern assoziierten Erkrankungen, wie beispielsweise dem Guillain-Barré-Syndrom, der chronisch inflammatorischen Polyneuropathie oder der Myasthenia gravis. Als therapeutisches Prinzip wird dabei eine relevante Reduktion pathogenetischer Faktoren im Plasma angenommen. Mehrere große randomisierte Therapiestudien konnten dabei eine therapeutische Wirksamkeit der Plasmapherese bei diesen Erkrankungen belegen. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über den Stellenwert der therapeutischen Plasmapherese in der Neurologie unter besonderer Berücksichtigung aktueller Studien.

Arzneimitteltherapie 2004;22:82-90.

Neben immunologischen und hämatologischen Krankheiten stellt die Plasmapherese auch bei einigen neurologischen Erkrankungen eine Therapieoption dar. Dabei handelt es sich insbesondere um Krankheitsbilder, bei denen *autoreaktive Antikörper* an der Pathogenese ursächlich beteiligt sind, wie beispielsweise Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und chronisch entzündliche Polyneuropathie (CIDP) (Abb. 1). Während bei einigen dieser

immunvermittelten Erkrankungen randomisierte kontrollierte Therapiestudien vorliegen, in denen eine Wirksamkeit der Plasmapherese nachgewiesen werden konnte, ist der Nachweis der Wirksamkeit dieser Therapieform bei Erkrankungen wie beispielsweise der Myasthenia gravis trotz des häufigen Einsatzes weniger klar.

In diesem Artikel wird eine Übersicht über den Einsatz und Stellenwert der therapeutischen Plasmapherese in der

Neurologie unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage (Tab. 1) und der Einschätzungen der *American Association of Neurology* von 1996 [1] gegeben.

Definition und Grundlagen der Plasmapherese

Unter dem Begriff der Apherese werden verschiedene Verfahren bezeichnet, bei denen Blutbestandteile wie zelluläre Elemente (Zytapherese), Plasma (Plasmapherese) oder Einzelaktionen des Plasmas wie Lipoproteine (Lipidapherese) gezielt entfernt werden. Die therapeutische Plasmapherese kann dabei unter unterschiedlichen pathophysiologischen Vorstellungen angewendet werden. Das häufigste Ziel ist die

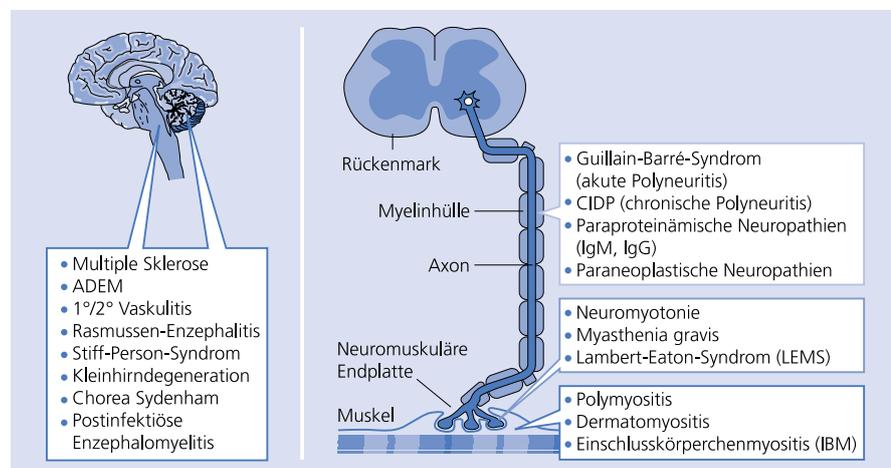


Abb. 1. Pathogenetische Angriffspunkte immunvermittelter neurologischer Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie der neuromuskulären Endplatte und der Muskulatur

¹Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

²Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de

Entfernung von Autoantikörpern, aber auch von anderen *humoralen Faktoren*, wie beispielsweise Zytokinen und Komplementfaktoren, bei Erkrankungen mit gesicherter oder vermuteter autoimmunologischer Ursache. Auch eine *Änderung der Rheologie* (z.B. bei Hyperviskositätssyndrom, Hörsturz, Makuladegeneration) oder die Möglichkeit zur *Zufuhr fehlender Plasmabestandteile* durch Gabe größerer Mengen von Fremdplasma (z.B. bei hämolytisch-urämischem-Syndrom oder thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura) können die Grundlage einer Plasmatherapie sein.

Eine Plasmapherese wird dann zum therapeutischen Verfahren, wenn das im extrakorporalen Kreislauf gewonnene Plasma dem Patienten nicht unverändert reinfundiert wird. Grundsätzlich kann das gesamte Plasma verworfen und durch eine kolloidale Lösung (Albuminlösung einer definierten Konzentration oder selten Plasmaexpander) ersetzt werden. Der Vorteil dieses *unselektiven Plasmaaustauschs* liegt im einfachen technischen Aufbau und der Anwendbarkeit auch bei nicht sicher definiertem Pathogen (z.B. Acetylcholinrezeptor-Antikörper-negativer Myasthenia gravis). Nachteile sind vor allem die Depletion von nicht pathogenen Immunglobulinen oder Gerinnungsfaktoren sowie mögliche Verschiebungen des onkotischen Drucks. Diese Nachteile können teilweise durch die Gabe von Spenderfrischplasmen bei dann allerdings eigenen Risiken (Infektion, Allergie, Citratgabe) ausgeglichen werden.

Bei den *selektiven Verfahren* wird das gewonnene Plasma in einen Sekundärkreislauf überführt. Dort erfolgt entweder eine *weitere Filtration* mit Abtrennung und Reinfusion kleinmolekularer Proteine wie Albumin und Gerinnungsfaktoren (so genannte Kaskadenfiltration oder Doppelmembranfiltration) oder die *Entfernung der Zielpathogene* durch Adsorption oder Präzipitation. Diese selektiven Therapieverfahren sind wesentlich aufwendiger und teurer, bieten aber den Vorteil, dass dem Patienten der Großteil des entnommenen Plasmas letztlich wieder reinfundiert wird.

Technische Aspekte und Eliminationskinetik

Zur extrakorporalen Abtrennung größerer Plasmamengen von den zellulären Bestandteilen des Bluts werden heute im Wesentlichen zwei Techniken eingesetzt, die der *Blutzellzentrifuge* und die der *Plasmamembran*. Das aus peripheren oder zentralen Venen entnommene Blut wird mit Pumpen in einen extrakorporalen Kreislauf geleitet, was grundsätzlich eine Antikoagulation notwendig macht. Diese erfolgt entweder systemisch, meist durch Gabe von Heparin, oder lokal durch Zufuhr von Citrat, gegebenenfalls mit Substitution von Calciumsalzen.

Bei der in den 60er Jahren entwickelten *Zentrifugentechnik* erfolgt die Trennung von Plasma und Blutzellen aufgrund der Zentrifugalkraft ähnlich wie in einer Laborzentrifuge. Moderne Geräte erlauben die Entnahme des gewonnenen Plasmas. Bei diesem Verfahren sind sehr niedrige Blutflüsse im extrakorporalen Kreislauf ab 40 ml/min möglich, sodass die Blutentnahme und -rückgabe beim Patienten meist über periphere Venen möglich ist. Nachteil ist die meist nicht ganz vollständige Abtrennung und damit der Verlust zellulärer Elemente, vor allem von Thrombozyten.

Bei der in den 70er Jahren entwickelten *Membran-Plasmapherese* wird das Vollblut durch künstliche Membranen (z. B. Polypropylen, Polysulfon) geleitet, deren Porengröße zelluläre Bestandteile sicher und vollständig zurückhält. Für dieses heutzutage insbesondere in der Akuttherapie am meisten angewendete Verfahren sind allerdings höhere Blutflüsse im extrakorporalen Kreislauf notwendig, sodass häufiger die Anlage eines zentralen Venenkatheters erforderlich wird. Kombinationen aus Zentrifugen- und Membrantechnik werden heute ebenfalls eingesetzt.

Die vollständige Entfernung von Zielpathogenen wie zum Beispiel Autoantikörpern durch ein Plasmaphereseverfahren ist niemals möglich. Die Elimination folgt immer einer exponentiellen Kinetik, mit zunehmender Therapiedauer und sinkenden Plasmakonzentrationen

wird also die eliminierte Menge des Pathogens immer geringer. Als Beispiel für die Eliminationskapazität der Plasmapherese kann angeführt werden, dass bei einem unselektiven Plasmaaustausch eines Plasmavolumens (etwa 3,5 l) mit Ersatz durch eine Albuminlösung die Konzentration von Immunglobulinen, Komplementfaktoren und Fibrinogen auf 45 bis 52 % des Ausgangswerts fällt [2]. Mit Beendigung der Plasmapherese kommt es dann zu einer Rückverteilung der Proteine aus dem intrazellulären und interstitiellen Raum.

Zur Verbesserung der Nettoelimination sind die Verlängerung der Behandlung (Austausch mehrerer Plasmavolumina) oder die kurzfristige Wiederholung an aufeinander folgenden Tagen möglich, wobei der Effekt einer reinen Therapieverlängerung aufgrund der oben genannten Eliminationskinetik begrenzt ist. In der Praxis wird der unselektive Plasmaaustausch beispielsweise mit 1 bis 1,5 Plasmavolumina täglich über drei bis fünf Tage und dann in größeren Abständen je nach Erkrankung durchgeführt. Bei selektiven Plasmatherapieverfahren wie der spezifischen IgG-Adsorption sind die Empfehlungen zur Therapieintensität unterschiedlich.

Wichtig bei der Beurteilung der Eliminationskapazität ist, dass der Therapieeffekt ganz entscheidend durch die *Neusynthese* des entfernten Pathogens bestimmt wird. Die Effektivität der Plasmatherapie kann daher vor allem bei immunologischen Erkrankungen durch eine begleitende *Immunsuppression* deutlich erhöht werden. Die *Kombination aus Plasmatherapie und medikamentöser Therapie* ist daher bei immunologischen Erkrankungen immer zu fordern.

Im Folgenden soll auf die Möglichkeiten der Plasmatherapie bei einzelnen neurologischen Erkrankungsbildern eingegangen werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) stellt eine in unseren Breiten in der Regel akute, immunvermittelte demyelinisierende Polyradikuloneuritis dar,

die klinisch durch eine progrediente schlaffe Lähmung der Muskulatur gekennzeichnet ist [3–5]. Ein Drittel der Patienten wird beatmungspflichtig, viele Patienten haben autonome Funktionsstörungen und die Letalität beträgt 3 bis 10 %. Pathogenetisch sind offenbar multiple Mechanismen beteiligt. Bei einem Teil der Patienten kommt es wahrscheinlich durch autoreaktive T-Zellen zu einer Initiierung einer inflammatorischen Kaskade, die zu einer Destruktion der Myelinscheiden der peripheren Nerven führt [6–8]. Bei etwa 60 % der Fälle kommt es im Vorfeld zu einer Infektion, wobei am häufigsten *Campylobacter jejuni* nachgewiesen werden kann [9, 10]. Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass es aufgrund gemeinschaftlich von Erreger und peripherem Nerv exprimierter Antigene (Ganglioside) zu einer humoralen Kreuzreaktion kommt, ein Mechanismus, der „molekulare Mimikry“ genannt wird [11]. Im Serum von GBS-Patienten können eine Vielzahl, gegen verschiedene Glykolipide gerichtete Antikörper nachgewiesen werden, denen eine pathogene Bedeutung beigegeben wird.

In zwei kontrollierten, randomisierten Multicenter-Studien konnte ein positiver Effekt der Plasmapherese belegt werden [12, 13]. In beiden Studien wurden insgesamt 445 Patienten eingeschlossen, die so schwer betroffen waren, dass sie nicht mehr ohne Unterstützung gehen konnten. Sie erhielten entweder wiederholte Plasmapheresen oder rein supportive Therapie. Dabei zeigte sich in beiden Studien eine Überlegenheit der Plasmapherese hinsichtlich der Zeit der Regredienz der klinischen Symptomatik, des Anteils der Patienten, die intermittierend beatmet werden mussten und der Prognose nach einem Zeitraum von sechs Monaten und einem Jahr [14] gegenüber einer rein symptomatischen Therapie.

1997 wurde eine große, randomisierte Studie veröffentlicht, bei der die Anzahl von Plasmapherese-Behandlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptomatik untersucht wurde [15]. 556 Patienten mit GBS wurden in drei Gruppen je nach Schweregrad der neu-

rologischen Symptomatik eingeteilt und erhielten entweder keine oder zwei Plasmapherese-Behandlungen in der Gruppe mit leichter Symptomatik, zwei oder vier Plasmapherese-Behandlungen in der Gruppe mit mittelschwerer klinischer Ausprägung und vier oder sechs Plasmapherese-Behandlungen in der Gruppe der schwer betroffenen, intubationspflichtigen Patienten. Dabei zeigte sich, dass auch Patienten mit leichteren Verlaufsformen von einer Plasmapherese profitierten, bei den mittelschwer betroffenen Patienten ergab sich eine Verbesserung nach vier Behandlungen. Mehr als vier Behandlungen durch Plasmapherese erbrachten keinen weiteren Behandlungsvorteil in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten.

Die *intravenöse Immunglobulin-Therapie* (IVIG) ist in etwa gleich effizient wie die Plasmapherese. Eine niederländische Arbeitsgruppe verglich in einer randomisierten Multicenter-Studie an 150 Patienten IVIG (0,4 g/kg KG über 5 Tage) mit Plasmapheresen (200–250 ml/kg KG), wobei sich beide Therapieformen als zumindest gleichwertig erwiesen [16]. Die bislang größte randomisierte multizentrische Vergleichsstudie, 1997 publiziert [17], ergab keine signifikanten Unterschiede. Bei der Studie wurde in einem dritten Arm ein potentiell additiver Effekt einer sequentiellen Therapie mit Plasmapherese und IVIG untersucht; allerdings ergab sich nur ein nicht signifikanter Trend für die Kombination. Im klinischen Alltag wird oftmals die intravenöse Immunglobulin-Gabe aufgrund der geringeren Nebenwirkungen und Kosten gegenüber der technisch aufwendigeren Plasmapherese bevorzugt.

In Kasuistiken und kleineren Fallserien [18, 19] wurde auch über einen positiven Effekt einer *Liquorpherese* bei Patienten mit GBS berichtet. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die Plasmapherese mit der Liquorfiltration bei 37 Patienten mit GBS verglichen, wobei die Autoren die Liquorfiltration als zumindest gleichwertig effektiv sahen [20]. Aufgrund der geringen Fallzahl und der relativen Heterogenität der Pa-

tientengruppe der Studie ist es schwierig, zum jetzigen Zeitpunkt eine mögliche Effektivität dieses Therapieprinzips ausreichend zu beurteilen [21]. Alternative Therapieverfahren, die in Studien getestet werden, sind Immunadsorptions-, selektive Adsorptionsverfahren oder Kombinationen von Plasmapherese mit Immunglobulinen [22–24].

Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) wird eine Gruppe chronisch verlaufender autoimmunvermittelter Neuritiden zusammengefasst, die sich klinisch vom Guillain-Barré-Syndrom in ihrem Verlauf und ihrem Ansprechen auf immunsuppressive Medikamente unterscheiden [25–27]. Es wird angenommen, dass der CIDP eine autoimmune Pathogenese zu Grunde liegt. So konnten beispielsweise Antikörper gegen verschiedene Autoantigene von Myelinscheiden peripherer Nerven in Serum und Liquor bei Patienten nachgewiesen werden [28–30]. Die Behandlung erfolgt in der Regel entweder mit Glucocorticoiden, intravenösen Immunglobulinen und/oder Plasmapherese sowie einer langfristigen *Immunsuppression* mit Azathioprin oder Ciclosporin [31, 32].

Die Wirksamkeit einer Plasmapherese gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung ist in mehreren Studien belegt [33, 34]. In zwei weiteren Studien wurde die Wirkung von Immunglobulinen mit Plasmapherese-Behandlungen verglichen. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich kein signifikanter Behandlungsvorteil für eine der beiden Therapien, wobei die Rate an Nebenwirkungen bei der Plasmapherese-Gruppe erhöht war [35]. In einer prospektiven, einfach-geblindeten Cross-over-Studie erhielten 20 Patienten mit CIDP alternierend entweder Immunglobuline oder Plasmapherese-Behandlungen [36]. Beide Therapien zeigten eine Verbesserung klinischer und elektrophysiologi-

scher Parameter, wobei sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen zeigte.

Die Behandlung der CIDP sollte bei jedem Patienten individuell erwogen werden, das heißt nach Ausprägung der Symptomatik, Progredienz, Begleiterkrankungen und Akzeptanz der Therapie [31].

Paraprotein-assoziierte Polyneuropathien

Bei etwa 10 % aller idiopathischen Polyneuropathien lässt sich ein *monoklonales Immunglobulin* nachweisen [37]. Als Ursache kommen lymphoproliferative Erkrankungen in Betracht, wobei jedoch die meisten paraproteinämischen Polyneuropathien mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer klinischer Signifikanz (MGUS) assoziiert sind [38]. Paraproteine reagieren dabei vermutlich mit verschiedenen Autoantigenen peripherer Nervenbahnen [39, 40] und führen darüber zu einer Destruktion von Myelinstrukturen.

In einer doppelt geblindeten Studie von Dyck et al. [41] wurde die Plasmapherese mit Placebo verglichen. 39 Patienten erhielten entweder zweimal die Woche über einen Zeitraum von drei Wochen eine Plasmapherese oder eine Scheinbehandlung. Dabei zeigte sich, dass es vor allem bei Patienten mit einer IgG- oder IgA-MGUS-assoziierten Polyneuropathie zu einer Verbesserung der klinischen und elektrophysiologischen Parameter kam. Patienten mit einer IgM-MGUS-Polyneuropathie schienen hierbei nicht von der Behandlung zu profitieren [41]. Zu den Paraprotein-assoziierten Polyneuropathien bei lymphoproliferativen Erkrankungen ist die Datenlage widersprüchlich [42].

Beim POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, endokrinologische Veränderungen, M-Gradient und Hautveränderungen, engl. skin) [43] und beim multiplen Myelom zeigt sich keine Verbesserung [38, 42], bei Morbus Waldenström hingegen kann es zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik kommen [44].

Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine autoimmun vermittelte Störung der Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte, die sich klinisch in einer abnormen, belastungsabhängigen Muskelschwäche zeigt [45, 46]. Bei krisenhafter Verschlechterung werden Patienten durch Schwäche der bulbären Muskulatur, des Zwerchfells und der Hilfsmuskulatur intermittierend beatmungspflichtig. Die häufigste Variante der Myasthenie wird durch eine Antikörperbildung gegen den nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor (AChR) hervorgerufen [47–51]. AChR-Autoantikörper führen über eine Störung der Neurotransmitterbindung [52], eine Herunterregulierung des AChR [53] und über eine Komplement-vermittelte Lyse oder Destruktion des AChR [54] zum klinischen Bild der Myasthenie. Obwohl der direkte Schaden über humorale Immundefaktoren vermittelt wird, sind auch autoreaktive T-Zellen unmittelbar an der Krankheitsentstehung beteiligt. Als Hinweis für die pathogenetische Relevanz der T-Zell-Immunität bestehen bei vielen Patienten pathologische Veränderungen im Thymus [55, 56]. Die Behandlung der Myasthenie erfolgt durch *Cholinesterase-Inhibitoren*, *Thymektomie*, *immunsuppressive Substanzen* und durch *Plasmapherese*. Nachdem zunächst nur kleinere Serien und Fallberichte über Plasmapherese bei Myasthenie-Patienten veröffentlicht wurden, besteht seit 1986 eine Empfehlung der „National Institutes of Health Consensus Development“ für eine Plasmapherese-Therapie in der myasthenen Krise, in der postoperativen Phase und bei schweren Verlaufsformen der Myasthenie [57]. Der Wirkmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer Reduktion der Serumkonzentrationen von Immunglobulinen, Antikörpern und Komplementfaktoren [58].

Obwohl der pathophysiologische Hintergrund und die langjährigen Erfahrungen mit der Plasmapherese-Therapie bei der Myasthenie eine Wirksamkeit nahe legen, gibt es bisher noch keine größere randomisierte doppelblinde Studie, die

eindeutig die Langzeiteffektivität dieser Therapieform nachgewiesen hat [59].

In einer 1991 veröffentlichten Studie wurden 70 Patienten mit einer leichten Plasmapherese (zweimaliger Austausch von 0,8–1,0 l Plasmavolumen an zwei Tagen) behandelt, wobei 70 % der Patienten eine klinische Verbesserung zeigten [60]. Eine weitere randomisierte dreiarmlige Studie verglich die intravenöse Immunglobulingabe mit der Plasmapherese. 87 Patienten wurden randomisiert, wobei 41 Patienten insgesamt drei Plasmapheresen von 1,5 l Plasma erhielten, je 23 Patienten erhielten 0,4 g/kg/Tag IVIG für drei oder fünf Tage. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der klinischen Symptomatik nach 15 Tagen [61].

Lambert-Eaton-Syndrom

Das Lambert-Eaton-Syndrom ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die durch Autoantikörper gegen spannungabhängige Calcium-Kanäle vom P/Q-Typ (voltage-gated calcium channels, VGCC) an der neuromuskulären Endplatte ausgelöst wird [62–64]. In 60 % der Fälle ist das Lambert-Eaton-Syndrom ein paraneoplastisches Syndrom eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, kann aber auch isoliert auftreten [62]. Die Plasmapherese-Behandlung zeigte in mehreren kleineren Fallserien bei Patienten mit und ohne Malignom eine intermittierende Besserung der klinischen und elektrophysiologischen Parameter [65–67]. Durch die Plasmapherese wird der Antikörper-Titer suffizient gesenkt, was mit der klinischen Besserung korreliert. Nach Absetzen der Behandlung kommt es jedoch häufig zu einem Wiederanstieg des Titers [68]. Die Plasmapherese bleibt schweren und rasch progredienten Fällen des Lambert-Eaton-Syndroms als adjuvante Therapie vorbehalten.

Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist eine multifokale Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch chronische Entzündung, Demyelinisierung,

axonale Schädigung und gliöse Vernarbung gekennzeichnet ist [69–71]. Bei einer gewissen genetischen Prädisposition kommt es zu einer Aktivierung autoreaktiver T-Zellen, die im ZNS durch Sekretion inflammatorischer Zytokine, Stimulation von B-Zellen und Makrophagen und Aktivierung von Komplementfaktoren eine Entzündungsreaktion initiieren [72–74]. Die Plasmapherese hat neben einer massiven Reduktion humoraler immunogener Faktoren auch regulatorische und kompensatorische Effekte auf das Netzwerk der gestörten T- und B-Zell-Autoimmunität, wie beispielsweise eine kompensatorisch gesteigerte Antikörperproduktion nach Plasmapherese [75].

Plasmapherese bei chronisch progredienter MS

Die Datenlage zum Einsatz der Plasmapherese bei chronisch progredienten Verlaufsformen der MS ist uneinheitlich. Nachdem erste Fallserien und kleinere ungeblindete Studien [76–79] zunächst einen möglichen therapeutischen Effekt einer Plasmapherese nahelegten, wurde 1985 eine randomisierte kontrollierte Studie an 55 Patienten mit chronisch progredienter MS (CPMS) [80] durchgeführt, bei der sich eine signifikante Besserung in der Plasmapherese-Gruppe zeigte. Eine weitere randomisierte, geblindete Studie an 168 Patienten mit progressiven Verlaufsformen von MS konnte jedoch keinen Behandlungsvorteil von wiederholten Plasmapheresen gegenüber Scheinbehandlungen nach zwölf Monaten nachweisen [81]. Das Studienprotokoll wies allerdings einige Mängel auf, so wurde die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden nicht berücksichtigt, die in der Placebo-Gruppe deutlich häufiger war [42, 82].

Eine Metaanalyse von sechs Studien zur Plasmapherese konnte zwar einen signifikanten Vorteil für die Plasmapherese zeigen, der jedoch nicht vorhanden war, wenn nur die Studien mit geblindeten Auswertern berücksichtigt wurden [83]. Der Langzeiteffekt von Plasmapheresen wurde bei 200 Patienten mit CPMS in einer Follow-up-Studie unter-

sucht, in der die Autoren eine Verbesserung klinischer Parameter bei Patienten mit Plasmapherese und immunsuppressiver Medikation sahen [84]. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage wird die Plasmapherese momentan nicht als Therapie chronisch progredienter Verlaufsformen der MS empfohlen.

Akute Verlaufsformen der MS

Patienten mit akuten Exazerbationen der MS können unter Umständen von einer Plasmapherese profitieren. In zwei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien wurde die Wirkung einer Plasmapherese in der Akutphase von MS untersucht. 116 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten entweder elf Plasmapheresen oder Scheinbehandlung. Zusätzlich erhielten alle Patienten ACTH und Cyclophosphamid. Nach einem Monat zeigte sich ein signifikanter Behandlungsvorteil, der jedoch nach zwölf Monaten nicht mehr eindeutig nachzuweisen war [85].

Eine 1999 veröffentlichte, doppelblinde Studie verglich Plasmapherese mit Scheinbehandlung bei 22 Patienten mit akuten Exazerbationen einer MS, wobei sich ein Behandlungsvorteil in Form einer intermittierenden Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigte [86]. Somit kann die Plasmapherese unter Umständen in akuten, fulminant verlaufenden Schüben der MS indiziert sein, wenn eine konventionelle Therapie mit intravenöser Steroidpuls-Therapie ineffektiv oder kontraindiziert ist [87, 88]. Es gibt Hinweise, dass insbesondere Patienten mit Antikörpern gegen das Myelinantigen MOG und einen vorwiegend über humorale Mechanismen (Antikörper und Komplement) vermittelten Subtyp von der Behandlung profitieren [89].

Neben der Plasmapherese wurde auch der Effekt einer Lymphozyten-Apherese bei MS untersucht. In den veröffentlichten Fallserien wurde jedoch überwiegend kein Effekt in Form einer Verbesserung klinischer Parameter beobachtet [90–93], sodass für diesen Therapieansatz zurzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Rasmussen-Enzephalitis, Stiff-Person-Syndrom und Neuromyotonie

Die Rasmussen-Enzephalitis ist eine progrediente ZNS-Erkrankung des Kindesalters, die durch epileptische Anfälle, Paresen und ein dementielles Syndrom gekennzeichnet ist [94]. Pathophysiologische Befunde legen eine Autoimmunogenese der Erkrankung nahe. [94, 95]. So konnte beispielsweise bei Patienten ein Antikörper gegen den Glutamatrezeptor GluR3 identifiziert werden. In Kasuistiken und kleineren Fallserien [96, 97] wurde über eine vorübergehende Verbesserung der Anfallsfrequenz und neurologischen Ausfälle durch wiederholte Plasmapheresen berichtet, sodass die Plasmapherese von einigen Autoren neben Immunglobulinen als Therapie empfohlen wird [98]. Neben den beschriebenen Krankheitsbildern existieren zahlreiche Fallberichte bei weiteren selteneren neurologischen Erkrankungen, die zum Teil erfolgreich mit Plasmapheresen behandelt worden sind, wie zum Beispiel dem mit Antikörpern gegen GAD assoziierten Stiff-Person-Syndrom [99] und der erworbenen Neuromyotonie, an der Antikörper gegen Ionenkanäle (VGKC) beteiligt sind [100].

Neurologische Krankheitsbilder ohne nachgewiesenen Nutzen einer Apherese

Dermatomyositis und Polymyositis

Die Dermatomyositis (DM) und die Polymyositis (PM) gehören zu der Gruppe der inflammatorischen Myopathien, bei denen es unter Beteiligung von Antikörpern und Komplement (DM) oder autoreaktiver CD8-T-Zellen (PM) zu einer progredienten Zerstörung von Muskelfasern kommt [101, 102]. Nachdem Kasuistiken [103, 104] und eine kleine Fallserie an 35 Patienten [105] mit inflammatorischer Myopathie eine Wirkung nahe legten, wurde 1992 eine Studie an 39 Patienten mit Dermatomyositis oder Polymyositis veröffentlicht [106], die entweder Plasmapheresen, Leukapheresen oder Scheinbehandlung

Tab. 1. Ausgesuchte Therapiestudien zum Einsatz der Plasmapherese bei neurologischen Erkrankungen

Studie [Literatur]	Studiendesign	Patienten [n]	Ergebnis
GBS			
French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome [12]	Plasmapherese vs. symptom. Therapie, randomisiert, kontrolliert	220	Geringerer Patientenanteil mit künstlicher Beatmung, Abnahme der Beatmungsdauer und schnellere Erholung motorischer Funktionen in Plasmapherese-Gruppe
The Guillain-Barré syndrome Study Group [13]	Plasmapherese vs. konventionelle Therapie, randomisiert, kontrolliert, ungeblendet	245	Verbesserung klinischer Parameter (Zeit bis zur Gehfähigkeit ohne Hilfe) nach 4 Wochen und 6 Monaten signifikant besser in Plasmapherese-Gruppe
The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome [15]	Dreiarmig 0 vs. 2, 2 vs. 4, 4 vs. 6 Plasmapheresen je nach klin. Schweregrad, randomisiert, parallel, kontrolliert, ungeblendet	556	Wiedererlangung mot. Funktionen, Gehfähigkeit und Muskelkraft nach 1 Jahr
The Dutch Guillain-Barre Study Group [16]	Plasmapherese vs. IVIG, parallel, randomisiert, kontrolliert	150	Beide Therapieformen zumindest gleichwertig
Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group [17]	Plasmapherese vs. IVIG vs. Plasmapherese + IVIG, randomisiert, kontrolliert, einfach geblendet	379	Kein Unterschied in den einzelnen Behandlungsgruppen in den klinischen Parametern
CIDP			
Dyck et al. [34]	Plasmapherese vs. Plazebo, parallel, randomisiert, doppelgeblendet	29	Elektrophysiologische Parameter signifikant besser in Plasmapherese-Gruppe
Hahn et al. [33]	Plasmapherese vs. Plazebo, kontrolliert, randomisiert, cross-over, doppelgeblendet	18	Verbesserte klinische und elektrophysiologische Parameter in Plasmapherese-Gruppe
Dyck et al. [36]	Plasmapherese vs. IVIG, kontrolliert, randomisiert, cross-over, einfach geblendet	20	Kein Unterschied klinischer und elektrophysiologischer Parameter
Paraprotein-assoziierte Polyneuropathien			
Dyck et al. [41]	Plasmapherese vs. Plazebo, kontrolliert, randomisiert, doppelgeblendet	39	Verbesserung klinischer und elektrophysiologischer Parameter in Plasmapherese-Gruppe
Myasthenia gravis			
Myasthenia Gravis Clinical Study Group [61]	Plasmapherese vs. IVIG (über 3 bzw. 5 Tage), kontrolliert, randomisiert, nicht geblendet	87	Kein Unterschied klinischer Parameter (MMS)
Multiple Sklerose (chronisch progredient)			
Khatri et al. [80]	Plasmapherese + Immunsuppressiva vs. Plazebo + Immunsuppressiva, randomisiert, kontrolliert, doppelgeblendet	55	Signifikant besserer EDSS gegenüber Plazebo
The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group [81]	Cyclophosphamid + Prednison tgl. vs. Cyclophosphamid tgl. + Prednison jeden 2. Tag vs. Plasmapherese vs. Plazebo, randomisiert, kontrolliert, doppelgeblendet	168	Kein signifikanter Unterschied des EDSS zwischen den einzelnen Gruppen
Multiple Sklerose (akute Verlaufsformen)			
Weiner et al. [85]	Plasmapherese + ACTH + Cyclophosphamid vs. Plazebo + ACTH + Cyclophosphamid, randomisiert, doppelgeblendet, kontrolliert	116	Mäßige Verbesserung klinischer Parameter ohne klaren Langzeiteffekt
Weinshenker et al. [86]	Plasmapherese + Immunsuppressiva vs. Plazebo + Immunsuppressiva, randomisierte, kontrollierte, doppelgeblendete, Cross-over-Studie	22	Höherer Patientenanteil mit mäßiger bis guter Verbesserung des Behinderungsgrades in Verum-Gruppe

erhielten. Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen wurden dabei nicht beobachtet.

Amyotrophe Lateralsklerose

Experimentelle Befunde eines möglicherweise pathogenetischen Serumfaktors haben zur Initiierung kleinerer Studien zur Plasmapherese bei amyotropher Lateralsklerose geführt, die aber keine Verbesserung der klinischen Symptomatik ergaben [107, 108].

Paraneoplastische Syndrome des Nervensystems

Paraneoplastische Syndrome des Nervensystems sind autoimmunvermittelte, Malignom-assoziierte Erkrankungen, die häufig mit antineuronalen Antikörpern vergesellschaftet sind [109–111]. Therapiestudien bei Patienten mit paraneoplastischer zerebellärer Degeneration und paraneoplastischer Enzephalomyelitis zeigten jedoch trotz Abfall des Autoantikörpertiters im Serum keinen Hinweis auf eine dauerhafte klinische Besserung [112, 113].

Schlussfolgerung

Die Daten, die in den letzten Jahren aus kontrollierten Therapiestudien gewonnen wurden, zeigen, dass die Plasmapherese für einige wichtige neurologische Erkrankungen, gerade bei krisenhafter Verschlechterung, ein effektives und sicheres Therapieprinzip darstellt. Dies führte dazu, dass neurologische Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom oder die Myasthenie in der Vergangenheit zu den häufigsten Indikationen für eine Plasmapherese zählten [114]. Der enorme Fortschritt im Verständnis der Pathogenese neurologischer Erkrankungen haben zur Entwicklung neuer Therapieansätze geführt. Es bleibt daher abzuwarten, inwieweit der zukünftige Stellenwert der Plasmapherese in der Neurologie von dieser Entwicklung beeinflusst werden wird. Dabei sind weitere Therapiestudien notwendig, um geeignete Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Plasmapherese profitieren können.

Literatur

1. Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:840-3.
2. Franz E, Hörl W. editors. Blutreinigungungsverfahren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1997.
3. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-41.
4. Hartung HP, Willison HJ, Kieseier BC. Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2002;15:571-7.
5. Toyka KV. Eighty three years of the Guillain-Barré syndrome: clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155:849-56.
6. Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome – Part I. *Muscle Nerve* 1995;18:137-53.
7. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999;100:74-97.
8. Kieseier B, Hartung H. Therapeutic strategies in Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23:159-68.
9. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56:758-65.
10. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-9.
11. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 2001;1:29-37.
12. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753-61.
13. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-104.
14. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94-7.
15. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298-306.
16. Van der Meche FG, Schmitz PI. Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
17. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349: 225-30.
18. Wollinsky KH, Hülser PJ, Westarp ME, Mehrkens HH, et al. Cerebrospinal fluid pheresis in Guillain Barré syndrome. *Med Hypotheses* 1992;38:155-65.
19. Wollinsky KH, Weindler M, Hülser PJ, Geiger P, et al. Liquorpheresis (CSF-filtration): an effective treatment in acute and chronic severe autoimmune polyradiculoneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:73-6.
20. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001;57: 774-80.
21. Feasby TE, Hartung HP. Drain the roots: a new treatment for Guillain-Barré syndrome? *Neurology* 2001;57:753-4.
22. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001;46:107-9.
23. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, et al. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher* 1997;1:55-7.
24. Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barré syndrome. *Transfus Sci* 1995;16: 139-44.
25. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41: 617-8.
26. Hartung HP, van der Meche FG, Pollard JD. Guillain-Barré syndrome, CIDP and other chronic immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998;11:497-513.
27. Toyka KV, Gold R. The pathogenesis of CIDP: Rationale for treatment with immunomodulatory agents. *Neurology* 2003;60: S2-7.
28. Khalili-Shirazi A, Atkinson P, Gregson N, Hughes RA. Antibody responses to P0 and P2 myelin proteins in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1993;46: 245-51.
29. Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002;59:S7-12.
30. Van Schaik IN, Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A. Anti-GM1 antibodies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). *J Neuroimmunol* 1994;54:109-15.
31. Koski CL. Therapy of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002;59:S22-7.
32. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronisch inflammatorische demyelisierende Polyneuropathie. *Nervenarzt* 2003;74: 320-33.
33. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, et al. Plasma-exchange therapy in chronic in-

- flammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1055–66.
34. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461–5.
 35. Choudhary PP, Hughes RA. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 1995;88:493–502.
 36. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–45.
 37. Kelly JJ Jr., Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31:1480–3.
 38. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998;338:1601–7.
 39. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, et al. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci* 1993;114:193–9.
 40. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995;37:S32–42.
 41. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991;325:1482–6.
 42. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000;15:74–128.
 43. Silberstein LE, Duggan D, Berkman EM. Therapeutic trial of plasma exchange in osteosclerotic myeloma associated with the POEMS syndrome. *J Clin Apheresis* 1985;2:253–7.
 44. Meier C, Roberts K, Steck A, Hess C, et al. Polyneuropathy in Waldenström's macroglobulinaemia: reduction of endoneurial IgM-deposits after treatment with chlorambucil and plasmapheresis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984;64:297–307.
 45. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797–810.
 46. Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 2002;88:159–88.
 47. Conti-Fine BM, Navaneetham D, Karachunski PI, Raju R, et al. T cell recognition of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:283–308.
 48. De Baets M, Stassen MH. The role of antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2002;202:5–11.
 49. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:453–77.
 50. Lindstrom JM, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054–9.
 51. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397–9.
 52. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995;37(Suppl 1):S51–62.
 53. Hoedemaekers AC, van Breda Vriesman PJ, De Baets MH. Myasthenia gravis as a prototype autoimmune receptor disease. *Immunol Res* 1997;16:341–54.
 54. Richman DP, Agius MA, Kirvan CA, Gomez CM, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis. The complement hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:450–65.
 55. Hohlfeld R, Wekerle H. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv Neuroimmunol* 1994;4:373–86.
 56. Moulián N, Wakkach A, Guyon T, Poëa S, et al. Respective role of thymus and muscle in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:397–406.
 57. NIH Consensus Development. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986;256:1323–7.
 58. Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 2000;4:280–6.
 59. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002275.
 60. Antozzi C, Gemma M, Regi B, Berta E, et al. A short plasma exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 1991;238:103–7.
 61. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789–96.
 62. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann Neurol* 1995;37(Suppl 1):S63–73.
 63. Lang B, Waterman S, Pinto A, Jones D, et al. The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:596–605.
 64. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467–74.
 65. Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:570–5.
 66. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984;34:480–5.
 67. Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, Lang B, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982;5:S17–20.
 68. Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, Fukuda T, et al. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000;4:287–90.
 69. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002;15:227–31.
 70. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938–52.
 71. Noseworthy JH, Hartung HP. Multiple sclerosis and related conditions. In: Noseworthy JH (ed). *Neurological Therapeutics and Practice*. London: Martin Dunitz, 2003:1107–31.
 72. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221–31. Erratum in *Lancet* 2002;360:648.
 73. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:291–301.
 74. Kieseier B, Hartung H. Multiple paradigm shifts in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2003;16:247–52.
 75. Dau PC. Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1995;62:197–200.
 76. Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, Panitch HS, et al. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurology* 1980;30:1023–8.
 77. Stefoski D, Schauf CL, McLeod BC, Haywood CP, et al. Plasmapheresis decreases neuroelectric blocking activity in multiple sclerosis. *Neurology* 1982;32:904–7.
 78. Warren KG, Gordon PA, McPherson TA. Plasma exchange of malignant multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1982;9:27–30.
 79. Weiner HL, Dawson DM. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary study. *Neurology* 1980;30:1029–33.
 80. Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, et al. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 1985;35:312–9.
 81. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441–6.
 82. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Penman M, Ebers G, et al. Cyclophosphamide and plasma exchange in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:1540–1.
 83. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apheresis* 1995;10:163–70.
 84. Khatri BO, McQuillen MP, Hoffmann RG, Harrington GJ, et al. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: a long-term study. *Neurology* 1991;41:409–14.
 85. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143–9.
 86. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, et al. A randomized trial of

- plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–86.
87. Ciavarella D, Wuest D, Strauss RG, Gilcher RO, et al. Management of neurologic disorders. *J Clin Apheresis* 1993;8:242–57.
 88. Khatri BO. Therapeutic apheresis in multiple sclerosis and other central nervous system disorders. *Ther Apher* 2000;4:263–70.
 89. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–6.
 90. Hauser SL, Fosburg M, Kevy SV, Weiner HL. Lymphocytapheresis in chronic progressive multiple sclerosis: immunologic and clinical effects. *Neurology* 1984;34:922–6.
 91. Ferla S, Meneghetti G, Sparta S, Belloni M, et al. Effect of lymphocytapheresis plus cyclophosphamide on the course of a chronic progressive form of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1985;6:283–6.
 92. Medaer R, Eeckhout C, Gautama K, Vermijlen C. Lymphocytapheresis therapy in multiple sclerosis, a preliminary study. *Acta Neurol Scand* 1984;70:111–5.
 93. Rose J, Klein H, Greenstein J, McFarlin D, et al. Lymphocytapheresis in chronic progressive multiple sclerosis: results of a preliminary trial. *Ann Neurol* 1983;14:593–4.
 94. Bien CG, Elger CE, Wiendl H. Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:981–9.
 95. Wiendl H, Neuhaus O, Stefan H. Pathogenese und Diagnostik der Rasmussen-Enzephalitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:901–4.
 96. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, et al. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996;46:242–6.
 97. Palcoux JB, Carla H, Tardieu M, Carpentier C, et al. Plasma exchange in Rasmussen's encephalitis. *Ther Apher* 1997;1:79–82.
 98. Counce D, Limdi N, Kuzniecky R. Rasmussen's encephalitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:555–63.
 99. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003;16:351–7.
 100. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991;338:75–7.
 101. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487–98.
 102. Dalakas MC. Inflammatory myopathies. Recent advances in pathogenesis and therapy. *Adv Neurol* 2002;88:253–71.
 103. Anderson L, Ziter FA. Plasmapheresis via central catheter in dermatomyositis: a new method for selected pediatric patients. *J Pediatr* 1981;98:240–1.
 104. Brewer EJ Jr., Giannini EH, Rossen RD, Patten B, et al. Plasma exchange therapy of a childhood onset dermatomyositis patient. *Arthritis Rheum* 1980;23:509–13.
 105. Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981;38:544–52.
 106. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380–4.
 107. Monstad I, Dale I, Petlund CF, Sjaastad O. Plasma exchange in motor neuron disease. A controlled study. *J Neurol* 1979;221:59–66.
 108. Silani V, Scarlato G, Valli G, Marconi M. Plasma exchange ineffective in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37:511–3.
 109. Anderson NE. The immunobiology and clinical features of paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1995;8:424–9.
 110. Inuzuka T. Autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *Am J Med Sci* 2000;319:217–26.
 111. Voltz R. Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Nervenarzt* 2002;73:909–29.
 112. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536–40.
 113. Graus F, Abos J, Roquer J, Mazzara R, et al. Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1621–3.
 114. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999;131:453–62.

AMT – Korrektur

Neuroprotektion als „Nebenwirkung“

Therapeutische Arzneimittelwirkungen am Nervensystem
Zum Beitrag in *Arzneimitteltherapie*
Nr. 1/2004, Seite 6–19:

In dem Artikel sind unter der Überschrift CSE-Hemmer bei der HPS-Studie und

der PROSPER-Studie versehentlich falsche Zeiträume für die NNT genannt. So beziehen sich die genannten NNT nicht wie angegeben auf 1 Jahr, sondern auf den gesamten Behandlungszeitraum von 5 Jahren bei der HPS- bzw. 3,2 Jahren bei der PROSPER-Studie.

Klinische Studien

Neuraminidase-Hemmer

Weniger akute Bronchitiden und Hospitalisierungen bei Oseltamivir-Therapie

Eine Influenza-Behandlung mit Oseltamivir (Tamiflu®) verringert bei ansonsten gesunden Erwachsenen und bei Risikopatienten die Häufigkeit von Antibiotika-Therapie-pflichtigen tiefen Atemwegsinfektionen sowie von Krankenhausaufnahmen. Dies ergab eine prospektive Analyse von Daten aus zehn Plazebo-kontrollierten, doppelblind durchgeführten Studien mit Oseltamivir.

Infektionen der tiefen Atemwege wie akute Bronchitis, Pneumonie oder Exazerbationen schon bestehender Atemwegserkrankungen, die als Folge einer Influenza auftreten, erfordern häufig eine Antibiotika-Therapie und/oder eine Hospitalisierung. Besonders gefährdet für eine solche Komplikation sind ältere Menschen (über 65 Jahre) und Patienten, die bereits an Atemwegserkrankungen leiden. Als erfolgreiche Prophylaxe gilt die Impfung.

Da bisher unklar war, ob tiefe Atemwegsinfektionen und ihre Folgen auch durch eine frühe antivirale Behandlung der Influenza vermieden werden können, wurden die Daten von zehn doppelblind und randomisiert durchgeführten Phase-III-Studien mit Oseltamivir mit 3591 Patienten analysiert. Primärer Endpunkt dieser Datenanalyse war das

Auftreten tiefer Atemwegsinfektionen, die mit Antibiotika behandelt werden mussten und die innerhalb von 2 bis 28 Tagen nach Beginn der Grippe-Behandlung auftraten. Ferner wurden die Zahl der Krankenhausaufnahmen und oberen Atemwegsinfektionen und der gesamte Antibiotika-Verbrauch erfasst, wobei bei einem Patienten mehr als eine Infektion aufgetreten sein konnte.

In den zehn Studien wurden 1541 Patienten mit Plazebo und 2023 mit Oseltamivir (zweimal täglich 75 mg) behandelt. Bei 68 % der Patienten konnte eine Grippe bestätigt werden (12 % Influenza B, 88 % Influenza A), 32 % litten unter einem grippalen Infekt und Infektion mit einem Influenza-Virus.

Tiefe Atemwegsinfektionen traten bei den Plazebo-Patienten mit Grippe in 10,3 % der Fälle auf, bei den Plazebo-

Patienten mit grippalem Infekt in 6,7 % der Fälle ($p < 0,03$).

Wie Tabelle 1 zeigt, traten bei Oseltamivir-Behandelten mit Grippe signifikant weniger tiefe Atemwegsinfekte auf, und zwar sowohl bei den ansonsten gesunden als auch bei den Risikopatienten. Das Risiko für eine tiefe Antibiotika-behandelte Atemwegsinfektion wurde durch den Neuraminidase-Hemmer im Vergleich zur Plazebo um 54 % (35–84 %) verringert, wenn die Patienten Oseltamivir in den ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Grippe-Symptome erhielten. Es sank um 44 % (30–65 %), wenn die Oseltamivir-Behandlung frühestens nach 24 h begann.

Bei den Patienten mit grippalem Infekt hatte Oseltamivir keinen Einfluss auf die Zahl der tiefen Atemwegsinfektionen.

Die Zahl der Hospitalisierungen wurde bei den Grippepatienten durch Oseltamivir um relativ 59 % gesenkt (von 1,7 auf 0,7 %, $p = 0,02$). Vor allem Risikopatienten mussten hospitalisiert werden, in dieser Gruppe senkte Oseltamivir das relative Risiko um 50 % ($p = 0,17$).

Quelle

Kaiser L, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003;163:1667-72.

sh

Tab. 1. Tiefe Atemwegsinfektionen (AWI), die antibiotisch behandelt wurden, bei Patienten mit bestätigter Grippe, die mit Oseltamivir (zweimal 75 mg/Tag) oder Plazebo behandelt wurden (Daten aus zehn doppelblind und randomisiert durchgeführten Phase-III-Studien)

	Gesamt		Sonst gesund		Risikopatienten	
	Plazebo (n = 1 063)	Oseltamivir (n = 1 350)	Plazebo (n = 662)	Oseltamivir (n = 982)	Plazebo (n = 401)	Oseltamivir (n = 368)
Tiefe AWI gesamt	109 (10,3 %)	62 (4,6 %)*	35 (5,3 %)	17 (1,7 %)*	74 (18,5 %)**	45 (12,2 %)**
Bronchitis	87 (8,2 %)	53 (3,9 %)	25 (3,8 %)	15 (1,5 %)	62 (15,5 %)	38 (10,3 %)
Pneumonie	19 (1,8 %)	9 (0,7 %)	9 (1,4 %)	2 (0,2 %)	10 (2,5 %)	7 (1,9 %)
Nicht spezifiziert	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0	3 (0,7 %)	1 (0,3 %)

* = $p < 0,001$ Oseltamivir vs. Plazebo, ** = $p < 0,001$ Plazebo-Patienten mit Risiko vs. ansonsten gesunde Patienten, *** = $p < 0,02$ Oseltamivir vs. Plazebo

Invasive Aspergillose

Salvage-Therapie mit Caspofungin

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) kann bei Patienten mit invasiver Aspergillose, die auf andere Antimykotika nicht mehr ansprechen, wirksam sein.

Invasive Aspergillosen sind trotz Therapie mit Amphotericin B und Azolen mit einer schlechten Prognose verknüpft. Schon frühere Studien zeigten eine günstige Wirkung von Caspofungin als Salvage-Therapeutikum bei dieser Infektion.

In eine Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener invasiver Aspergillose aufgenommen, die auf Amphotericin B oder liposomales Amphotericin

B nicht ansprechen oder es nicht vertrugen. Sie erhielten Caspofungin nach einer 70-mg-Initialdosis intravenös in einer Dosierung von 50 mg pro Tag. Die Wirksamkeit wurde am Ende der Caspofungin-Behandlung beurteilt. Als komplettes oder teilweises Ansprechen wurden signifikante klinische und röntgenologische Verbesserungen bewertet. Von den 48 in die Studie aufgenommenen Patienten hatten 36 (75 %) eine pulmonale invasive Aspergillose. 43 Pa-

tienten (90 %) hatten auf die vorherige Therapie nicht angesprochen.

45 Patienten konnten ausgewertet werden. Auf die Caspofungin-Therapie sprachen 20 (44 %) der Patienten an, wovon bei neun Patienten (20 %) ein komplettes und bei elf Patienten (24 %) ein partielles Ansprechen beobachtet wurde. Caspofungin wurde im Mittel über 38 Tage gegeben (1 bis 129 Tage). Es wurde im Allgemeinen gut vertragen. In einem Fall kam es zu einer Anaphylaxie bei der initialen Caspofungin-Infusion.

Quelle

Kartsonis N, Saah A, Lipka J, Taylor A, et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the CAS compassionate use study. 41. ICAAC, Chicago, 15. September 2003.

sh

Patienten nach Nierentransplantation

CSE-Hemmer reduziert kardiale Ereignisse

Fluvastatin (z. B. Local®) reduziert die Rate kardialer Todesfälle und nicht-tödlicher Herzinfarkte bei Patienten nach Nierentransplantation, so die Ergebnisse einer randomisierten doppelblinden Studie. Beim primären, kombinierten Studienendpunkt, definiert als kardiale Todesfälle, nicht-tödliche Herzinfarkte plus koronartherapeutische Eingriffe, ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Patienten nach Nierentransplantation überleben heute dank der Fortschritte der immunsuppressiven Therapie länger als früher. Trotzdem ist die Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung noch verkürzt, hauptsächlich zurückzuführen auf das frühzeitige Auftreten von *kardiovaskulären* Erkrankungen. Häufig sind bei diesen Patienten die Blutfettwerte erhöht.

In einer großen multizentrischen Studie, der ALERT-Studie (Assessment of Lescol in renal transplantation), wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer CSE-Hemmer-Therapie bei diesen Patienten untersucht.

2 102 Patienten nach Nierentransplantation und mit einem Cholesterolverwert von 4,0 bis 9,0 mmol/l (5,2 mmol/l entsprechen

200 mg/dl) erhielten doppelblind und randomisiert entweder zunächst

40 mg/Tag Fluvastatin (n = 1 050) oder Placebo (n = 1 052). Nach zwei Jahren wurde die Fluvastatin-Dosierung aufgrund neuer Empfehlungen bei den meisten Patienten verdoppelt. Die Beobachtungszeit betrug fünf bis sechs Jahre. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten eines schweren kardiovaskulären Zwischenfalls (Herztod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, präventive Eingriffe am Herzen).

Nach durchschnittlich 5,1 Jahren waren die LDL-Cholesterolverwerte in der Fluvastatin-Gruppe um 32 % im Ver-

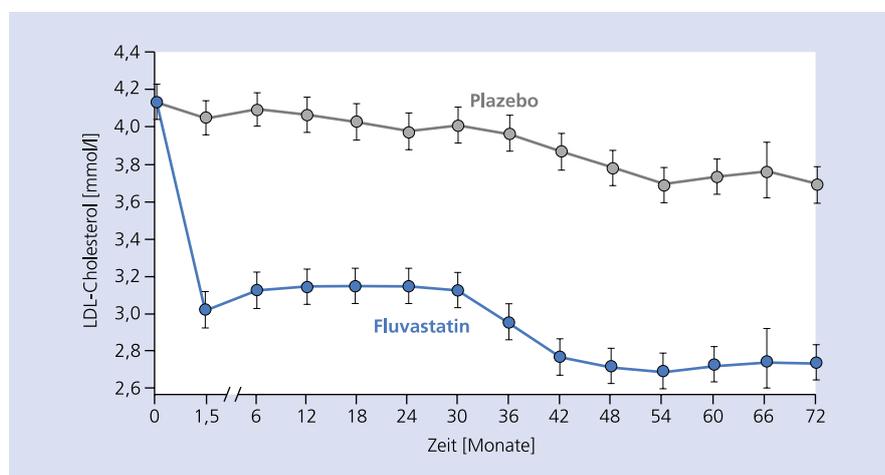


Abb. 1. Veränderung der LDL-Cholesterolverwerte unter Therapie mit Fluvastatin oder Placebo (5,2 mmol/l entsprechen 200 mg/dl)

gleich zur Placebo-Gruppe gesunken, dies entsprach einer durchschnittlichen Differenz von 1,0 mmol/l zwischen den Gruppen (Abb. 1).

Die Risikoreduktion für den primären Endpunkt war nicht signifikant (112 vs. 134 Ereignisse, Risikoverhältnis [RR] 0,83, 95 %-KI 0,64–1,06, $p = 0,139$). Kardiale Todesfälle oder nicht-tödliche Herzinfarkte waren in der Fluvastatin-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe (70 vs. 104, RR 0,65, 95 %-KI 0,48–0,88; $p = 0,005$).

Bei den weiteren sekundären Studienendpunkten wie zerebrovaskulären

Zwischenfällen, nicht-kardiovaskulär bedingtem Tod, Transplantat-Abstoßung und Erhöhung des Serumcreatinins bestanden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit hat sich Fluvastatin auch bei nierentransplantierten Patienten als wirksam zur Lipidsenkung erwiesen. Es traten erwartungsgemäß signifikant weniger kardiale Ereignisse auf. Dass sich beim kombinierten primären Studienendpunkt – tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte und kardiale Interventionen – keine Signifikanz ergab, liegt möglicherweise daran, dass kardiale Er-

eignisse in dieser Studie allgemein seltener waren als erwartet. Eine 35%ige Reduktion von Herzinfarkten entspricht aber Ergebnissen, die sich in Studien mit anderen Patientengruppen ergeben haben.

Quelle

Holdaas H, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–31.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Frischer Myokardinfarkt

Kombinierte präinterventionelle Therapie hat keine Vorteile

Die interventionelle Therapie des frischen Myokardinfarkts sollte immer unter dem Schutz eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors durchgeführt werden. Durch die zusätzliche Gabe eines Fibrinolytikums wie Reteplase kann das Interventionsergebnis nicht verbessert werden.

Primäres Ziel bei der Therapie des frischen Myokardinfarkts ist die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes. Die sollte immer dann *interventionell* erfolgen, wenn zwischen der Aufnahme in der Klinik und der Durchführung der PTCA nicht mehr als 90 bis 120 Minuten verstreichen. Für die interventionelle Reperfusion spricht insbesondere die Tatsache, dass keine Kontraindikationen beachtet werden müssen und keine systemischen Blutungskomplikationen zu befürchten sind. Die technischen Voraussetzungen für eine Koronarintervention sind allerdings nicht in jedem Krankenhaus gegeben.

Es gilt heute als Standard, die Koronarintervention beim akuten ST-Hebungsinfarkt unter dem Schutz eines *Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors* wie Abciximab (ReoPro®) durchzuführen. Im Rahmen der *BRAVE-Studie* (Bavarian reperfusion alternatives evaluation) wurde jetzt untersucht, ob die zusätzliche Gabe des Fibrinolytikums *Reteplase* (Rapilysin®) in halber Dosierung

das Ergebnis der Koronarintervention verbessert. In die offene, randomisierte Studie wurden 253 Infarkt-Patienten aufgenommen.

Als *primärer Endpunkt* wurde 5 bis 10 Tage nach der Randomisierung die *Infarktgröße* szintigraphisch bestimmt. Sie machte in der Kombinationsgruppe 13 % des linken Ventrikels aus, in der Abciximab-Gruppe 11,5 %. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In jeder Behandlungsgruppe verstarben zwei Patienten innerhalb von 30 Tagen. Der kombinierte Endpunkt nach 30 Tagen (Tod, Reinfarkt und Schlaganfall) wurde in der kombiniert behandelten Gruppe von 3,2 % der Patienten, in der nur mit Abciximab behandelten Gruppe von 1,6% der Patienten erreicht ($p = 0,66$). Größere *Blutungskomplikationen* traten in der kombiniert behandelten Gruppe bei 5,6 %, in der Abciximab-Gruppe dagegen bei 1,6 % der Patienten auf. Alle diese Unterschiede waren nicht signifikant. Subgruppenanalysen ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, weder bei Patien-

Studienmedikation

Gruppe 1: 2 x 5 E. Reteplase im Abstand von einer Stunde plus Abciximab (Bolus 0,25 mg/kg plus 12 h Infusion mit 0,125 mg/kg pro min)

Gruppe 2: Abciximab wie Gruppe 1

ten, die innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Symptomatik primär behandelt wurden, noch bei Patienten, bei denen die PTCA erst mehr als 90 Minuten nach Aufnahme im kardiologischen Zentrum durchgeführt wurde (drei Viertel der Patienten waren zunächst anderweitig stationär aufgenommen und dann in ein kardiologisches Zentrum überstellt worden).

Nach den Ergebnissen dieser Studie ist die kombinierte Therapie mit Abciximab plus Reteplase bei Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt, die interventionell behandelt werden, einer alleinigen Therapie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor nicht überlegen.

Quelle

Kastrati A. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation – Reteplase plus abciximab or abciximab alone prior to PCI in AMT patients. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 10. November 2003.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Aus Forschung & Entwicklung

Ösophagus-Candidiasis

Anidulafungin versus Fluconazol

Das Echinocandin-Antimykotikum Anidulafungin erwies sich in einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie bei Patienten mit Ösophagus-Candidiasis als vergleichbar gut wirksam wie Fluconazol. Die intravenöse Anidulafungin-Gabe hat also im Vergleich zur oralen Fluconazol-Therapie keine Vorteile.

Eine Ösophagus-Candidiasis wird meist durch *Candida albicans* hervorgerufen. Therapie der Wahl ist derzeit orales Fluconazol (Diflucan®). Mit Anidulafungin befindet sich ein Echinocandin-Antimykotikum in Phase III der klinischen Prüfung, das sich durch eine gute Wirksamkeit gegen *Candida* spp. auszeichnet und in vitro auch gegen Azol- und Amphotericin-B-resistente Stämme wirksam ist.

In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anidulafungin (100 mg an Tag 1, dann 50 mg täglich intravenös) und von Fluconazol (200 mg Tag 1, dann 100 mg täglich oral) verglichen. Die Therapie dauerte 14 bis 21 Tage, die Patienten

mussten sieben Tage symptomfrei sein. Primärer Endpunkt war das endoskopisch ausgewertete Ansprechen am Ende der Therapie, zu den sekundären Endpunkten gehörten das klinische und mikrobiologische Ansprechen am Ende der Therapie, die Verträglichkeit, die Zeit bis zur Symptombeseitigung und pharmakokinetische Parameter. In die Studie wurden zunächst 601 Patienten aufgenommen (Intention-to-treat-Population). Klinisch auswertbar am Ende der Therapie waren 504 Patienten, am Ende der Nachbeobachtungszeit 462 Patienten. 300 Patienten wurden mit Anidulafungin, 301 mit Fluconazol behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 37 Jahren. Drei Viertel der Patienten waren mit HIV infiziert.

Von den klinisch auswertbaren 504 Patienten hatten am Ende der Therapie 242 (97,2 %) auf Anidulafungin und 252 (98,8 %) auf Fluconazol angesprochen, in den sekundären Endpunkten zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsregimes. Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar häufig. Mindestens eine Arzneimittel-bedingte Nebenwirkung wurde in der Anidulafungin-Gruppe bei 9,3 % der Patienten, in der Fluconazol-Gruppe bei 12,0 % der Patienten registriert.

Die Daten dieser Studie zeigen also, dass mit dem Echinocandin Anidulafungin zwar eine weitere therapeutische Behandlungsmöglichkeit für die *Candida*-Ösophagitis zur Verfügung steht, diese weist jedoch im Vergleich zu oral applizierbaren Fluconazol keine weiteren Vorteile auf.

Quelle

Krause DS, Henkel T, Goldstein BP, Walsh TJ. Anidulafungin versus fluconazol in esophageal candidiasis: a phase III, randomized, double-blind, multicentre trial. 41. ICAAC, Chicago, 16. September 2003

sh

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Bessert ein Vasopressin-2-Antagonist die klinische Rekompensation?

Ihrem Wirkungsmechanismus entsprechend stellen Vasopressin-2-Antagonisten theoretisch ein sinnvolles Therapiekonzept bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz dar. In einer ersten klinischen Studie (ACTIV-in-CHF-Studie) konnte jetzt für den Vasopressin-2-Antagonisten Tolvaptan eine günstige klinische Wirkung dokumentiert werden.

Trotz gewisser Fortschritte ist die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz weiterhin eine große Herausforderung, zumal die Zahl der betroffenen Patienten ständig steigt.

Zur Standardtherapie gehören heute neben herzwirksamen Glykosiden und Diuretika Betablocker und ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Antagonisten (AT₁-Blocker). Zumindest vom

theoretischen Ansatz könnten sich auch *Vasopressin-2-Antagonisten* wie *Tolvaptan* (Abb. 1) zum Einsatz bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz eignen.

In einer ersten klinischen Studie wurde jetzt die Wirkung von Tolvaptan bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. An der randomisierten, doppelblinden ACTIV-in-CHF-Studie (Acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin 2 antagonist in congestive heart failure) nahmen 319 Patienten in den USA und Argentinien teil. Sie erhielten innerhalb von 72 Stunden nach der stationären Aufnahme 30, 60 oder 90 mg/Tag Tolvaptan oder

Plazebo. Der Vasopressin-2-Antagonist wurde über 60 Tage gegeben, und zwar zusätzlich zur Standardtherapie (Diuretika 97 %, ACE-Hemmer 80 %, Digoxin 70 %, Betablocker 40 %). Die primären Studienendpunkte waren die *Gewichtsabnahme innerhalb von 24 Stunden* und ein *kombinierter Endpunkt* aus Tod, Hospitalisierung und erneuter Behandlung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 60 Tagen.

Innerhalb von 24 Stunden kam es unter Tolvaptan zu einer signifikant stärkeren Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zu Plazebo (2,0 kg vs. 0,9 kg). Eine Dosisabhängigkeit war dabei nicht zu erkennen. Im klinischen Verlauf, also im kombinierten Endpunkt Tod, Hospitalisierung und erneute Behandlung wegen

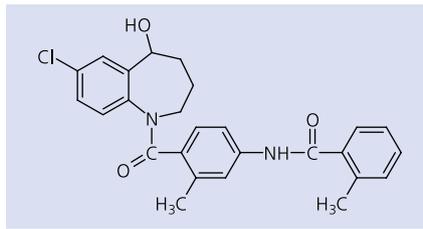


Abb. 1. Tolvaptan (Otsuka)

Herzinsuffizienz, ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Gesamtmortalität war in der Tolvaptan-Gruppe mit 5,4 % etwas niedriger als in der Plazebo-Gruppe mit 8,7 %, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Nach den Ergebnissen dieser Studie dürfte der Vasopressin-2-Antagonist Tolvaptan eine symptomatische Wir-

kung bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz entfalten. Eine Beeinflussung der Prognose quoad vitam ist jedoch bisher nicht nachgewiesen. Die Wirkung von Tolvaptan auf die Letalität von stationär behandlungsbedürftiger Herzinsuffizienz wird derzeit in der EVEREST-Studie (Effects of vasopressin antagonists in heart failure: outcome study with tolvaptan) untersucht.

Quelle

Gheorghiane M. Acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin 2 antagonist in congestive heart failure. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 10. November 2003.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Therapiehinweise

Knochenmetastasen bei Brustkrebs

Senkung der Letalität durch Clodronsäure?

Bei einer Therapie mit dem Bisphosphonat Clodronsäure ist in zwei größeren Studien bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine Verringerung der Knochenmetastasen sowie der Letalität festgestellt worden, eine dritte Studie kam jedoch zum gegenteiligen Ergebnis.

Bisphosphonate induzieren nicht nur in Osteoklasten, sondern auch in Tumorzellen Apoptose und wirken antiangiogen. Indikationen in der Krebstherapie sind die Reduktion von Skelettkomplikationen wie Knochenschmerzen, Frakturen und Hyperkalzämie sowie die Tumor- oder Therapie-bedingte Osteoporose (z. B. nach Aromatasehemmer-Therapie).

Eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Frauen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen ergab sich bisher lediglich bei Subgruppenanalysen. Es gibt jedoch Hinweise auf eine Senkung der Letalität bei adjuvanter Therapie mit Clodronsäure. Ob Clodronsäure (Bone-

fos®, Ostac®) die Entstehung von Knochenmetastasen bei fortgeschrittenem Mammakarzinom verhindern kann und das krankheitsfreie Überleben oder Gesamtüberleben verbessert, ist noch nicht abschließend geklärt; derzeit liegen drei größere Studien (Tab. 1) vor:

In einer Pilotstudie wurden 302 Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen mit 1600 mg Clodronsäure täglich oral über 2 Jahre therapiert. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren wurden signifikant weniger neue Metastasen festgestellt als in der Kontrollgruppe. Dies betraf Knochenmetastasen und viszerale Metastasen gleichermaßen. Unter der

Clodronsäure-Therapie starben 6 Patientinnen, in der Kontrollgruppe 22.

Zum gegenteiligen Ergebnis kam eine Studie mit 299 nodalpositiven Brustkrebs-Patientinnen. Hier wurde über 3 Jahre ebenfalls mit 1600 mg Clodronsäure täglich therapiert. Knochenmetastasen waren etwa gleich häufig mit und ohne Clodronsäure. Nicht Skelett-bezogene Rückfälle waren jedoch mit Clodronsäure signifikant häufiger. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das krankheitsfreie Überleben waren in dieser Studie signifikant schlechter.

Eine dritte, größere Studie (n = 1069) bestätigte dagegen den ersten Befund. Während der Therapie mit Clodronsäure über 2 Jahre kam es zu signifikant weniger Knochenmetastasen, über im Mittel 5,5 Jahre Nachbeobachtungszeit war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Zusätzlich wurde der sekundäre Endpunkt Letalität signifikant reduziert.

Im Rahmen des US-amerikanischen NSAB-Projekts (National surgical adjuvant breast and bowel project) wird zur-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Studienergebnisse zur Verringerung von Metastasen mit Clodronsäure (Dosierung: 1600 mg täglich oral)

	Clodronsäure	Plazebo	p-Wert
Diel et al. (n = 302)			
Fernmetastasen [n]	21	42	< 0,001
Knochenmetastasen [n]	12	25	0,003
Viszerale Metastasen [n]	13	27	0,003
Tod [n]	6	22	0,001
Saarto et al. (n = 299)			
Knochenmetastasen [%]	21	17	0,27
Nicht Knochen-bezogene Rückfälle [%]	43	25	0,007
Gesamtüberleben [%]	70	83	0,009
Krankheitsfreies Überleben [%]	56	71	0,007
Powles et al. (n = 1069)			
Knochenmetastasen			
Während der Therapie [n]	12	28	0,016
Nachbeobachtung [n]	63	80	0,127
Letalität (sekundärer Endpunkt) [n]	8	129	0,047

zeit in einer Phase-III-Studie ebenfalls geprüft, ob die Gabe von Clodronsäure über 3 Jahre den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben verlängert (Protokoll B-34).

Quellen

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim. Bisphosphonate zur Therapie des Mammakarzinoms – was ist Standard? 2. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“, veranstaltet von Essex Pharma, GlaxoSmith-Kline, Hoffmann-La Roche und Sanofi-Synthelabo, München, 5. November 2003.

Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357-63.

Saarto T, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:10-7.

Powles T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

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. Susanne Heinzl (verantwortlich),
 Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
 Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Iltertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 23 46 88-1, Fax (05241) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/ 352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland 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.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
 Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart