

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 7
Juli 2005

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
Dipl.-Journ. 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.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, 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. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhofen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhofen, Hachenburg
Evidenz und Eminentz

205

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Hans Christoph Diener, Andreas Wissmann und
Volker Limmroth, Essen

Eletriptan zur Behandlung akuter Migräneattacken

206

Übersichten

Michael Sarholz und Hans-Jörg Assion, Bochum
Psychopharmaka in der Schmerztherapie

213

Die Expertenkommission der Infektliga

**Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie
bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs
bei Erwachsenen**

218

1. Charakterisierung der Antibiotika

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

228

ST-Hebungsinfarkt: Clopidogrel verringert das Komplikationsrisiko

Niedrig dosierte vs. hoch dosierte Atorvastatin-Therapie: Weniger kardiovaskuläre Ereignisse,
jedoch keine Abnahme der Letalität

RIO-Diabetes-Studie: Rimonabant senkt Körpergewicht und Blutzucker

Antiatherogene Wirkung: Pioglitazon verringert Restenose-Risiko bei Stoffwechselgesunden

Antidepressiva: Venlafaxin zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

Aus Forschung & Entwicklung

233

COPD: Entzündliche Lungen- und Systemerkrankung

Therapiehinweise

235

Second-Line-Therapie bei NSCLC: EGFR-Hemmer Erlotinib verlängert Überleben

Chronisch-lymphatische Leukämie: Monoklonale Antikörper verbessern Therapieergebnisse

Multiples Myelom: Thalidomid ist wirksam – zugleich aber toxisch

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Topotecan wöchentlich zur Rezidivtherapie

Osteoporose: Ibandronsäure – nur noch einmal monatlich

Impressum

240

Evidenz und Eminenz

Deutschland ist zur Zeit das einzige Land, was den Begriff „evidenzbasierter Leitlinien“ in das Sozialgesetzbuch aufgenommen und somit das Gesundheitswesen zur Anwendung von Prinzipien der evidenzbasierten Medizin gesetzlich verpflichtet hat. Keine Frage, die evidenzbasierte Medizin soll und wird eine zentrale Rolle bei dem sich im deutschen Gesundheitswesen vollziehenden konzeptionellen Wechsel von einer allein an der Wirksamkeit orientierten zu einer vermehrt an Nutzen und Zweckmäßigkeit orientierten Medizin spielen. Ziel soll es sein, die Zuverlässigkeit, Praktikabilität und Anwendbarkeit medizinischen Wissens auf den individuellen Patienten zu überprüfen. Doch wer die aktuellen wissenschaftlichen Diskussionen in Medien und auf Kongressen verfolgt, kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass dieses durchaus notwendige und sinnvolle Prinzip mittlerweile überstrapaziert, um nicht zu sagen ad absurdum geführt wird. Bei Studien wird der Rekrutierung einer Patientenpopulation nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien und ihrer Randomisierung in zwei oder mehrere Gruppen höchster Stellenwert eingeräumt. Folge ist, dass aus klinischer Sicht vielen dieser Studien die klinische Relevanz fehlt. Statt auf individuelle Varianzen wird auf zentrale Tendenzen Wert gelegt, also auf artifizielle kontextblinde Studienbedingungen und ein enges Patientenspektrum. Darüber hinaus werden häufig Surrogatparameter statt Patienten-/Populations-relevante Endpunkte definiert, Risiken und Nebenwirkungen systematisch unterschätzt und Patientenpräferenzen zu wenig berücksichtigt. Dazu kommt das zeitliche begrenzte Follow-up und die Tatsache, dass meist Einzelmedikamente statt der im Alltag erforderlichen Komplextherapie untersucht werden.

Ein typisches Krankheitsbild, bei dem wegen seiner Komplexität und der häufigen Komorbidität eine Behandlung nach evidenzbasierten Kriterien nur selten möglich ist, ist der Diabetes mellitus. Paradoxerweise wurde aber gerade diese Erkrankung ausgesucht, um im Rahmen von Disease-Management-Programmen die Behandlung nach strengen Kriterien zu strukturieren. Dass dies nicht immer möglich ist, zeigt eine Studie, die im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (4. bis 7. Mai 2005 in Berlin) vorgestellt und diskutiert wurde [W. Häusler et al., Dtsch Med Wochenschrift 2005;130:1069–73].

Alle innerhalb von 2 Monaten in zwei großen medizinischen Kliniken der Maximalversorgung aufgenommenen Typ-2-Diabetiker wurden erfasst und dahingehend überprüft, inwieweit die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur antihyperglykämischen Therapie anwendbar sind, wenn gleichzeitig eine Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung oder ein Lebensalter > 75 Jahre vorliegt. Das Fazit der Studie lautet kurz: Eine Behandlung dieser Patienten basierend auf Studien der Evidenzstärken I bis III ist nicht möglich. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass die offiziellen Therapieempfehlungen bei Typ-2-Diabetikern nicht unter allen Umständen zweckdienlich genutzt werden können, sondern der Arzt beim einzelnen Patienten individuell entscheiden muss. Mit anderen Worten, wo die Wissenschaft an ihre Grenzen stößt, ist Empirie und Intuition gefragt. Doch gerade diese unverzichtbaren Merkmale ärztlicher Tätigkeit werden heute häufig als Beliebigkeit disqualifiziert, als unwissenschaftliches Handeln diffamiert und als eminenzbasierte Medizin sogar verspottet, und dies, obwohl die klinische Expertise gerade bei älteren multimorbiden Patienten oft entscheidender ist als die schwache externe Evidenz. Von vielen, die die evidenzbasierte Medizin wie eine Ideologie propagieren, wird vergessen, dass bereits Sackett, einer der Väter der evidenzbasierten Medizin, die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung als Grundlage gefordert hat. Er verstand unter individueller klinischer Expertise das Können und die Urteilskraft, die Ärzte durch ihre Erfahrung und ihre tägliche Praxis erwerben. Sie spiegele sich, so Sackett, auf vielerlei Weise wider, besonders aber in der mitdenkenden und -fühlenden Identifikation und Berücksichtigung der besonderen Situation und der Rechte und Präferenzen von Patienten bei der klinischen Entscheidungsfindung im Rahmen ihrer Behandlung. Ich glaube, es ist notwendig, im Zeitalter von DMP, DRG, integrierter Versorgung etc., also von Versorgungsstrukturen, mit denen die Behandlung komplexer individueller Krankheitsbilder in mathematischen Formeln mit ökonomischer Transparenz verwandelt werden soll, daran zu erinnern.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Eletriptan zur Behandlung akuter Migräneattacken

Hans Christoph Diener, Andreas Wissmann und Volker Limmroth, Essen

Migräne ist eine chronische Erkrankung, die mit schwerwiegender Behinderung der Alltagsaktivität während der akuten Attacken einhergehen kann. Eletriptan ist, wie die anderen „Triptane“, ein potenter 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist mit einer hohen Selektivität für kraniale Gefäße. Es hat ein günstiges pharmakokinetisches Profil. Zahlreiche doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Vergleichsstudien haben 40 mg Eletriptan als die geeignetste Dosis identifiziert. In direkten Vergleichsstudien ist Eletriptan wirksamer als die Kombination von Ergotamin und Coffein sowie Naratriptan und Sumatriptan überlegen. Eine neuere Studie zeigt, dass die Wirksamkeit deutlich zunimmt, wenn die Substanz zu einem Zeitpunkt eingesetzt wird, an dem die Migränekopfschmerzen noch leicht sind. Unter diesen Bedingungen werden auch wiederkehrende Migränesymptome und Nebenwirkungen seltener.

Arzneimitteltherapie 2005;23:206–12.

Migräne ist eine häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von 14 bis 18 % bei Frauen und 6 bis 8 % bei Männern [1]. Bei den typischen Migräneattacken kommt es zu meist halbseitigen, pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die sich durch körperliche Aktivität verstärken, verbunden mit Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit. Etwa die Hälfte aller Patienten berichtet, dass die Attacken so schwer sind, dass sie bedingt durch die Schwere der Symptome während einer Attacke das Bett aufsuchen müssen [1]. Seit der Einführung von Sumatriptan in Europa 1991 sind die Serotonin-Agonisten die am besten untersuchten Substanzen zur Behandlung akuter Migräneattacken. In Deutschland stehen im Moment zur Verfügung in der Reihenfolge der Zulassung: Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletrip-

tan und Frovatriptan. Eine Vielzahl von Therapieleitlinien stuft Serotonin-Agonisten als Substanzen mit hoher Wirksamkeit ein, gemessen an den typischen Evidenzkriterien mit gutem Wirksamkeitsprofil und seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen [2, 3]. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht und vorübergehend. Als Substanzgruppe sind die Serotonin-Agonisten sicher, solange *Kontraindikationen* wie schwerwiegende vaskuläre Erkrankungen, beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), beachtet werden [4]. Metaanalysen und epidemiologische Studien zeigen, dass Migränapatienten zwar ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle haben, dass dieses Risiko aber durch die Einnahme von Serotonin-Agonisten im Vergleich zu Schmerzmitteln nicht erhöht wird [5, 6].

Die meisten Therapieleitlinien empfehlen daher Serotonin-Agonisten als die Substanzen der ersten Wahl bei Patienten, die auf Analgetika oder nichtsteroidale Antirheumatika nicht ansprechen oder die während ihrer Attacken in ihren Alltagsfunktionen deutlich beeinträchtigt sind [2, 3, 7, 8].

Das Wirksamkeitsprofil der Serotonin-Agonisten stimmt auch relativ gut mit dem überein, was Patienten von einer wirksamen Migränebehandlung erwarten, nämlich einen raschen Wirkungseintritt, eine niedrige Rate an wiederkehrenden Migränesymptomen und eine lang anhaltende gute Wirkung [9, 10]. Die folgende Übersicht stellt die wesentlichen pharmakologischen und klinischen Daten von Eletriptan (Relpax®) vor. Es handelt sich um die aktualisierte Version einer in englischer Sprache publizierten Übersichtsarbeit [11].

Pharmakologie

Das präklinische und klinische Entwicklungsprogramm vor Zulassung umfasste 11 000 Patienten, die über 74 000 Migräneattacken behandelten [12].

Eletriptan (**Abb. 1**) hat eine relative Molekülmasse von 463,4. Im Vergleich zu anderen Serotonin-Agonisten ist es sehr *lipophil* und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Eletriptan ist allerdings

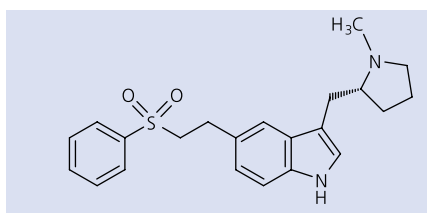


Abb. 1. Eletriptan

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Andreas Wissmann, Priv.-Doz. Dr. Volker Limmroth, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de

auch ein Substrat für eine *P-Glykoprotein-Pumpe*, welche die ZNS-Penetration reduziert [13] und daher höhere Dosierungen notwendig macht. Insgesamt hat Eletriptan aber wahrscheinlich eine höhere ZNS-Gängigkeit als die anderen Serotonin-Agonisten [13]. Ob dies für die Wirksamkeit der Substanz eine Rolle spielt, ist bisher nicht bekannt.

Pharmakodynamik

Eletriptan ist ein potenter Agonist mit hoher Affinität für die Serotonin-Rezeptorsubtypen, die für die Pathophysiologie der Migräne wichtig sind. Die entsprechenden Zahlen sind für den 5-HT_{1B}-Rezeptor pK₁ = 8,0, für den 5-HT_{1D}-Rezeptor pK₁ = 8,9 und für den 5-HT_{1F}-Rezeptor pK₁ = 8,0 [14]. Wie die anderen Serotonin-Agonisten ist Eletriptan selektiv und hat keine Aktivitäten an 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1C}-, 5-HT₄-, 5-HT_{5A}-, 5-HT₆-, Alpha₁-, Alpha₂-Rezeptoren, Beta-Rezeptoren, Adenosin-A₁-, Dopamin-D₁-, Dopamin-D₂-, Opioid-Rezeptoren oder Calciumkanälen [14]. Im Vergleich zu Sumatriptan hat Eletriptan eine sechsfach höhere Affinität zu 5-HT_{1D}-Rezeptoren und eine dreifach höhere Affinität zu 5-HT_{1B}-Rezeptoren. Ob diese Unterschiede klinisch relevant sind, ist allerdings bisher nicht bekannt. Die 5-HT_{1B}-Rezeptoren vermitteln die Verengung der während der Migräneattacke erweiterten kranialen Arterien und die 5-HT_{1D}-Rezeptoren hemmen die Transmission von Schmerzsignalen im trigeminalen System.

Wirkung an Blutgefäßen

Alle Serotonin-Agonisten führen zu einer schwachen und vorübergehenden Vasokonstriktion aller Arterien. Diese vasokonstriktiven Eigenschaften sind Voraussetzung für die Wirkung der Serotonin-Agonisten, da Medikamente, die nur an 5-HT_{1D}-Rezeptoren binden, bei der menschlichen Migräne nicht wirksam sind [15]. Dies erklärt auch, warum Serotonin-Agonisten kontraindiziert sind bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen, nicht kontrollierter arterieller Hypertonie und Patienten nach TIA und Schlaganfall.

Betrachtet man alle Serotonin-Agonisten im Überblick, gibt es keine Korrelation zwischen den vasokonstriktiven Eigenschaften der Serotonin-Agonisten in Tierexperimenten oder in vitro und der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Auf Wunsch der amerikanischen Zulassungsbehörde hat die Fa. Pfizer eine koronarangiographische Studie an Menschen durchgeführt [16]. Bei diesen Personen, bei denen eine Indikation für eine Koronarangiographie bestand, wurde randomisiert entweder Eletriptan intravenös, Sumatriptan subkutan oder Placebo gegeben. Die applizierte Eletriptan-Dosis entsprach in ihren Serumspiegeln der vierfachen Dosis, die erreicht wird, wenn 80 mg Eletriptan oral genommen werden. Alle drei Anwendungen führten zu einer leichten Vasokonstriktion von Koronararterien, die sich aber zwischen Placebo, Sumatriptan und Eletriptan nicht unterschied. Es ergab sich auch keine Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von Sumatriptan oder Eletriptan und dem Ausmaß der Konstriktion von Koronararterien [17–20]. Damit ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass das von vielen Patienten berichtete Engegefühl im Bereich der Brust nichts mit einer Vasokonstriktion der Koronarien zu tun hat, sondern sehr wahrscheinlich durch eine Stimulation von Serotonin-Rezeptoren in der Interkostalmuskulatur und im Ösophagus bedingt ist [21].

Pharmakokinetik

Eletriptan wird oral rasch resorbiert mit einer *Bioverfügbarkeit* von etwa 50 %. Die mittlere *Zeit bis zur maximalen Konzentration* (t_{max}) beträgt 1 bis 1,5 Stunden. Die Pharmakokinetik ist über den Bereich der klinischen Dosierung zwischen 20 und 80 mg linear [22]. Die *terminale Halbwertszeit* liegt bei etwa 4 Stunden. Eletriptan wird zu 85 % an Eiweiß gebunden. Etwa 90 % der Ausscheidung ist nicht renal, was darauf hinweist, dass Eletriptan in der Leber metabolisiert wird. Das Verteilungsvolumen ist mit 138 l relativ hoch, bedingt durch die Lipophilie der Sub-

stanz. Die mittlere Clearance beträgt 36 Liter pro Stunde. Eletriptan hat einen N-demethylierten Metaboliten, der aktiv ist und Plasmakonzentrationen von 10 bis 20 % der Ausgangssubstanz erreicht [22]. Dieser Metabolit trägt wahrscheinlich in einem geringen Umfang zur Wirkung von Eletriptan bei. Eletriptan wird primär über das CYP3A4-Enzym metabolisiert, mit einem zweiten Stoffwechselweg über CYP2D6. Der CYP2D6-Polymorphismus hat nur einen geringen Einfluss auf die Metabolisierung von Eletriptan. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es zu einer Induktion von CYP-P450-Enzymen kommt. Da Eletriptan über CYP3A4 metabolisiert wird, wurde eine Interaktionsstudie mit dem Antimykotikum Ketoconazol durchgeführt mit der höchsten empfohlenen Dosis von 400 mg am Tag. Gleichzeitig wurden 80 mg Eletriptan gegeben. Es zeigte sich, dass die gleichzeitige Gabe beider Substanzen zu einer 2,7fachen Erhöhung der maximalen Serumkonzentration von Eletriptan führt. Über 24 Stunden hinweg kam es zu einer 5,9fachen Erhöhung der Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Dies bedeutet, dass bei der Einnahme von Ketoconazol Eletriptan nicht verwendet werden sollte. Die pharmakokinetischen Parameter von Eletriptan sind nicht abhängig von Alter, Geschlecht, Rasse oder dem Menstruationszyklus.

Wirksamkeit von Eletriptan

Die Wirksamkeit von Eletriptan wurde zunächst in sieben doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Die Wirksamkeitsergebnisse dieser Studien sind in zwei großen Metaanalysen [23, 24] und anschließend in zwei Übersichtsarbeiten zusammengefasst, die sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Eletriptan beschäftigten [25, 26]. In allen Studien war Eletriptan signifikant wirksamer als Placebo für den primären Endpunkt, d. h. Besserung der Kopfschmerzen zwei Stunden nach Einnahme von mittelschwer und schwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen. Eletriptan unterschied sich von Placebo

(Abb. 2) aber auch für alle klinisch relevanten sekundären Endpunkte wie Besserung der Begleitsymptome der Migräne, Besserung der Funktionsfähigkeit im Alltag, Anzahl der Patienten, die nach zwei Stunden schmerzfrei sind, und anhaltende Wirkung, d. h. Besserung der Kopfschmerzen über 24 Stunden, kein Wiederauftreten der Migränesymptome und keine Notwendigkeit, ein weiteres Migränemittel einzunehmen. Dabei ergab sich auch, dass eine fast lineare Beziehung zwischen Dosis und Wirkung im Dosierungsbereich von 20, 40 und 80 mg Eletriptan besteht.

Für den Kliniker stellt sich die schwierige Frage, *welchen* Serotonin-Agonisten er bevorzugt verschreiben sollte. Hier kann die Evidenz-basierte Medizin gewisse Antworten geben. Zum Vergleich der Serotonin-Agonisten eignen sich idealerweise direkte doppelblinde Placebo-kontrollierte Vergleichsstudien, aber auch große Metaanalysen wie die von Ferrari und Oldman [23, 24]. Beide Metaanalysen zeigten, dass Eletriptan, Rizatriptan und Almotriptan in ihrer Wirksamkeit den anderen oralen Serotonin-Agonisten überlegen sind. Nach der Publikation dieser beiden Metaanalysen wurden aber die Ergebnisse von weiteren direkten Vergleichsstudien von Eletriptan zu anderen Serotonin-Agonisten publiziert, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Vergleichsstudien mit anderen Serotonin-Agonisten

Sumatriptan

In drei Studien wurden 100 mg orales Sumatriptan mit 40 mg oralem Eletriptan sowie Placebo verglichen [12, 27, 28] (Abb. 3) und in zwei Studien 80 mg Eletriptan mit 100 mg Sumatriptan [27, 28]. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse über die drei Studien hinweg, in denen 40 mg Eletriptan mit Sumatriptan verglichen wurden, zeigte sich ein Odds-Ratio von 36 bis 64 % für eine Überlegenheit von Eletriptan 40 mg im Vergleich zu Sumatriptan [25]. In absoluten Zahlen waren 80 mg Eletriptan um 8 bzw. 10 % besser wirksam für eine Besserung der Kopfschmerzen nach

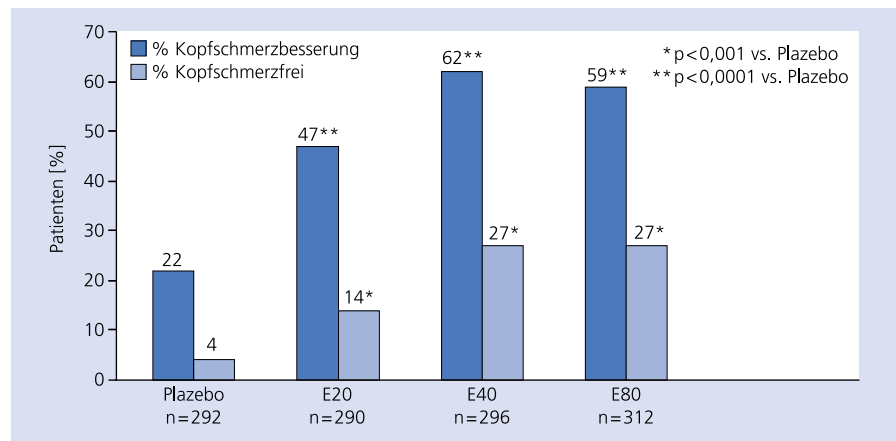


Abb. 2. Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen (linke Säulen) oder auf kopfschmerzfrei (rechte Säulen) 2 Stunden nach Einnahme von Placebo, 20, 40 oder 80 mg Eletriptan [55]

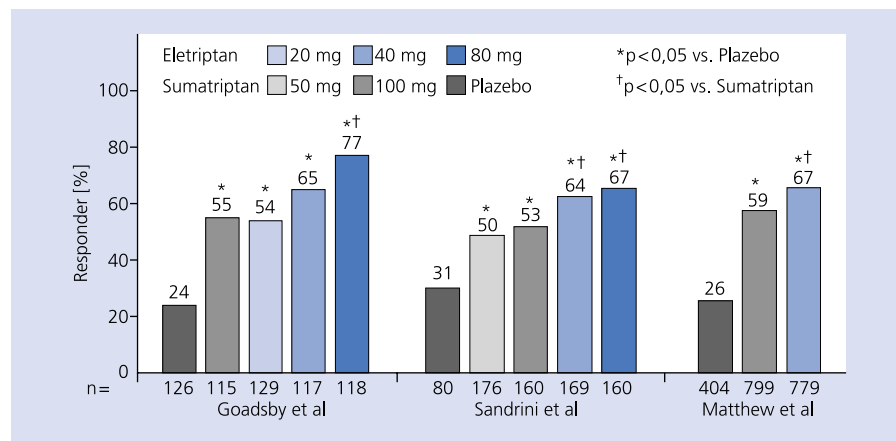


Abb. 3. Ergebnisse von 3 Vergleichsstudien zwischen Eletriptan und Sumatriptan zur Behandlung akuter Migräneattacken für die Besserung von Kopfschmerzen nach 2 Stunden von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen [27, 28, 56]

zwei Stunden und Schmerzfremheit nach zwei Stunden als 100 mg Sumatriptan [27, 28].

In den direkten Vergleichsstudien mit Sumatriptan wurde Sumatriptan verkapselt, während Eletriptan unverkapselt gegeben wurde. Es kann damit nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass dies in geringem Umfang zu einer leicht verringerten Absorption von Sumatriptan geführt hat [29]. In-vitro-Lösungsstudien zeigten aber, dass die mittlere Zeit zur Auflösung einer verkapselten Sumatriptan-Tablette genauso lang war wie die Auflösungszeit einer nicht verkapselten Tablette. Die Äquivalenzstudien zeigten, dass zwischen der verkapselten und unverkapselten Form kein Unterschied bestand. Eine Studie mit Gamma-Szintigraphie bestätigte beim Menschen, dass die mittlere Zeit bis zu einem kompletten Zerfall der Tablette

mit 16 bis 18 Minuten identisch war für beide Formulierungen von Sumatriptan. In der Post-hoc-Analyse wurde festgestellt, dass der therapeutische Gewinn, d. h. Effektivität der Substanz minus Placebo für die verkapselte Form von 100 mg Sumatriptan, in den Vergleichsstudien mit Eletriptan genauso hoch war wie die bisher publizierten Sumatriptan-Vergleichsstudien, die von der Fa. GlaxoSmithKline selbst durchgeführt worden waren [30].

Die wirksamste Form eines Serotonin-Agonisten ist die *subkutane Gabe* von Sumatriptan 6 mg [31, 32]. Diese wird insbesondere von Patienten mit sehr schweren Attacken angewendet. Nachteilig sind die relativ kurze Wirkungs-dauer und die vermehrten Nebenwirkungen im Vergleich zur oralen Gabe von Sumatriptan. Aus diesem Grund wurde eine Vergleichsstudie zwischen

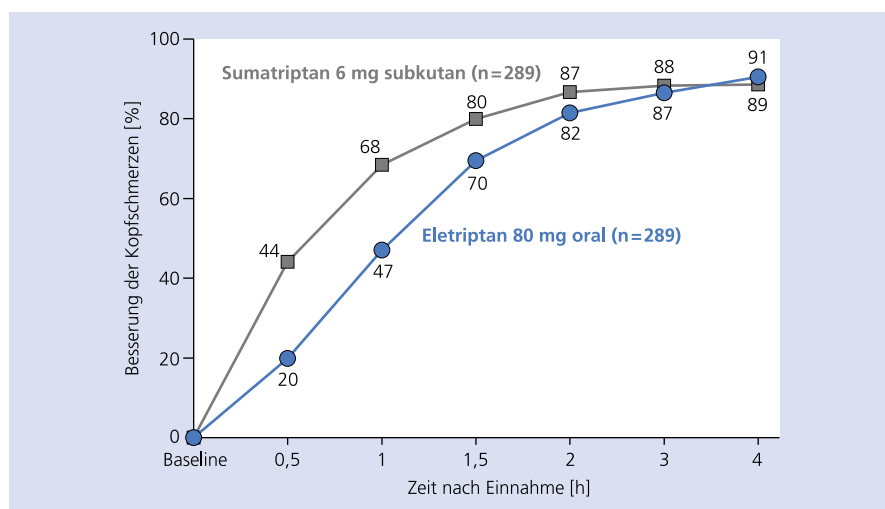


Abb. 4. Besserung der Kopfschmerzen über einen Zeitraum von 4 Stunden nach oraler Gabe von 80 mg Eletriptan oder subkutaner Injektion von 6 mg Sumatriptan [33]. Sumatriptan hat einen rascheren Wirkungseintritt mit identischer Wirkung nach 2 Stunden.

80 mg Eletriptan oral und 6 mg Sumatriptan subkutan durchgeführt. Einschlusskriterium war, dass Patienten bereits Vorerfahrung mit der subkutanen Gabe von Sumatriptan hatten [33]. Die Patienten behandelten jeweils drei Attacken mit Sumatriptan und Eletriptan. Erwartungsgemäß setzte die Wirkung von oralem Eletriptan etwa 30 Minuten später ein als die Wirkung des subkutanen Sumatriptan (Abb. 4). Die Patienten wurden nach ihrer Präferenz befragt, wobei diese bei Eletriptan etwas höher war als bei Sumatriptan (51 % für Eletriptan und 43 % für Sumatriptan, 6,5 % unentschieden). Wurden den Patienten allerdings alternativ Sumatriptan und Eletriptan für die Behandlung weiterer Attacken angeboten, entschieden sich die meisten Patienten für Eletriptan.

Vergleich mit Zolmitriptan

In direkten Vergleichsstudien wurden 40 und 80 mg Eletriptan mit 2,5 mg Zolmitriptan in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersucht [34]. Bezogen auf Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden war Eletriptan 80 mg signifikant besser wirksam als Zolmitriptan (78 % vs. 60 %). Dies galt auch für den Parameter schmerzfrei nach zwei Stunden (44 % vs. 26 %), für anhaltende Besserung der Kopfschmerzen (47 % vs. 35 %) und anhaltende Schmerzfremheit (29 % vs. 17 %). Die 40-mg-Dosis von Eletrip-

tan war numerisch besser wirksam als Zolmitriptan. Die Ergebnisse betrugen für Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden 64 % vs. 60 %, Schmerzfremheit nach zwei Stunden 32 % vs. 36 % und anhaltende Schmerzfremheit 22 % vs. 10 %.

Vergleich mit Naratriptan

In direkten Vergleichsstudien wurden 40 mg Eletriptan mit 2,5 mg Naratriptan verglichen [35]. Es handelte sich um doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien, bei denen eine Migräneattacke behandelt wurde. Eletriptan war signifikant besser wirksam als Naratriptan bei allen untersuchten Parametern. Dies bedeutet Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden (56 % vs. 42 %), schmerzfrei nach zwei Stunden (35 % vs. 18 %), anhaltende Besserung der Kopfschmerzen (30 % vs. 27 %) und anhaltend schmerzfrei (22 % vs. 11 %).

Vergleich mit Rizatriptan

Für den Vergleich zwischen Eletriptan und Rizatriptan gibt es nur eine kleine randomisierte Parallelgruppenstudie, in der drei verschiedene Methoden zur Schmerzmessung verglichen wurden [36]. Eine der Methoden benutzte eine Stoppuhr, um die mittlere Zeit bis zur für den Patienten signifikanten Besserung der Kopfschmerzen zu messen. Diese Zeit betrug 84 Minuten für Eletriptan 40 mg, 73 Minuten für Eletriptan

80 mg und 93 Minuten für Rizatriptan 10 mg. Bezüglich der Wirkung auf die Kopfschmerzen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Rizatriptan und Eletriptan.

Vergleich mit Ergotamin plus Coffein

Bis vor 2 Jahren war in Deutschland die Kombination von Ergotamin plus Coffein in Form von Cafergot® noch verfügbar. In der Zwischenzeit gibt es nur noch Ergotamin als Monosubstanz. In einer direkten Vergleichsstudie wurden 40 und 80 mg Eletriptan mit Cafergot® verglichen, das 1 mg Ergotamin und 100 mg Coffein enthält. Die Studie war doppelblind, Placebo-kontrolliert, und es wurde jeweils eine Attacke behandelt [37]. Sowohl Eletriptan 80 mg als auch 40 mg waren signifikant besser wirksam als die Kombination von Ergotamin plus Coffein. Für die 80-mg-Dosis betrugen die Erfolgsparameter für die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden 68 % vs. 33 %, für Schmerzfremheit nach zwei Stunden 38 % vs. 10 %, für anhaltende Besserung der Kopfschmerzen 51 % vs. 27 % und für anhaltend schmerzfrei 31 % vs. 9 %. Die Vergleichsdaten mit der 40-mg-Dosis Eletriptan betrugen Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden 54 % vs. 33 %, Schmerzfremheit nach zwei Stunden 20 % vs. 10 %, anhaltende Besserung der Kopfschmerzen 40 % vs. 27 % und anhaltend schmerzfrei 20 % vs. 9 %.

Wechsel von Analgetika oder anderen Serotonin-Agonisten auf Eletriptan

Die meisten Therapieleitlinien zur Migräne empfehlen, dass Patienten, bei denen unspezifische Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Kombinationsanalgetika nicht wirksam sind, in der nächsten Behandlungsstufe Serotonin-Agonisten benutzen sollten [7, 38]. Die Wirksamkeit von Eletriptan bei diesen Patienten wurde in einer Serie von offenen Umstellungsstudien untersucht. Zunächst wurden Patienten untersucht, die auf ein amerikanisches Mischpräparat namens Excedrin® nicht

ansprachen. Dieses Mischpräparat enthält Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein. Wurden diese Patienten dann mit Eletriptan 40 mg behandelt, war die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden bei 81 % der Attacken und Schmerzfremheit bei 48 % der Attacken zu beobachten [39]. In einer anderen Studie wurden Patienten mit 40 mg Eletriptan behandelt, die auf ein nichtsteroidales Antirheumatikum nicht ansprachen. Die Erfolgsquoten betrugen hier 66 % für Besserung der Kopfschmerzen und 25 % für Schmerzfremheit [40].

Umstellungsstudien wurden auch bei Patienten durchgeführt, die von sich selber berichteten, dass sie ihre Attacken nicht ausreichend mit Sumatriptan und Rizatriptan behandeln konnten. Bei einer doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie wurden Patienten, die auf orales Sumatriptan nicht ansprachen, mit Eletriptan behandelt. Die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden mit 40 mg Eletriptan betrug 59 % und Schmerzfremheit nach zwei Stunden wurde bei 35 % der behandelten Patienten beobachtet. Wurden die Patienten mit 80 mg Eletriptan behandelt, waren die Erfolgsquoten 70 % und 42 % [41]. Leider wurde in diesen Studien nicht kontrolliert oder überprüft, ob es sich wirklich um Sumatriptan-Nonresponder handelte.

In einer anderen Studie wurden Personen, die auf Rizatriptan nicht ausreichend ansprachen, mit Eletriptan behandelt. Die Wirkung von 40 mg Eletriptan nach zwei Stunden betrug für Besserung der Kopfschmerzen 64 % und für Schmerzfremheit 30 % und die Rate wiederkehrender Kopfschmerzen betrug 21 % [42].

Eletriptan-Gabe zu Beginn der Migräneattacke

Fast alle Studien zur Akuttherapie der Migräne, die in den letzten 15 Jahren durchgeführt worden sind, verlangten aus methodischen Gründen, dass Patienten vor Einnahme der Studienmedikation warten mussten, bis die Kopf-

schmerzen schwer oder mittelschwer waren. Die klinische Erfahrung mit den Mutterkornalkaloiden war früher allerdings, dass diese umso besser wirkten, je früher sie eingenommen wurden. Post-hoc-Analysen von früher durchgeführten Studien mit Protokoll-Verletzern, d. h. Patienten, die die Kopfschmerzen behandelten, wenn sie leicht waren, zeigten, dass eine frühe Behandlung in der Attacke zu einer etwa 20 %igen Zunahme der Patienten führte, die nach zwei Stunden kopfschmerzfrei sind [26, 43–46].

Daher wurde eine prospektive randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie durchgeführt, in der die Patienten instruiert wurden, die Kopfschmerzen so früh wie möglich zu behandeln, vorausgesetzt, dass es sich wirklich um eine Migräneattacke handelte und die Aurasymptome abgeklungen waren. Die Behandlung zu einem Zeitpunkt, wenn die Kopfschmerzen leicht sind, führte zu einer signifikant höheren Zunahme der Patienten, die nach zwei Stunden schmerzfrei waren und eine anhaltende Schmerzfremheit hatten. Unter diesen Bedingungen ergab sich auch eine eindrucksvoll hohe Zahl von Patienten, bei denen die Migränesymptome vollständig verschwunden waren. Eine von uns durchgeführte multiple Regressionsanalyse zeigte, dass der Prädiktor für einen Therapieerfolg die Intensität der Kopfschmerzen ist und nicht der Zeitpunkt, zu dem die Medikation eingenommen wird. Weiterhin zeigte sich, dass das Wiederauftreten der Kopfschmerzen seltener ist, wenn Eletriptan eingenommen wird, solange die Kopfschmerzen leicht sind, und dass unter diesen Bedingungen auch weniger Nebenwirkungen auftreten [47].

Wenn diese Therapiestrategie empfohlen wird, muss sie allerdings auf Patienten beschränkt werden, die eindeutig zwischen Migräne und Spannungskopfschmerz differenzieren können. Eine frühe Einnahme darf auch nur dann empfohlen werden, wenn seltene Migräneattacken bestehen, da sonst die Gefahr einer zu häufigen Einnahme und eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes besteht [48, 49].

Sicherheit und Verträglichkeit

Verträglichkeit

Insgesamt sind alle drei Dosierungen von Eletriptan 20, 40 und 80 mg relativ gut verträglich. In Deutschland sind allerdings nur die 20- und 40-mg-Filmtabletten zugelassen. Patienten, die auf 40 mg bei guter Verträglichkeit nicht ausreichend ansprechen, können bei nachfolgenden Migräneanfällen mit 80 mg in Form von zwei 40-mg-Tabletten behandelt werden. Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden als vorübergehend und leicht bis mittelschwer beschrieben. Bezüglich der Nebenwirkungen besteht zwischen 20 mg Eletriptan und Plazebo kein Unterschied. Für einige der unerwünschten Arzneimittelwirkungen besteht eine Abhängigkeit von der Dosis (**Tab. 1**). Dies gilt für ein allgemeines Schwächegefühl, Übelkeit, Schwindel, Engegefühl im Bereich der Brust und Benommenheit. Unabhängig von der Dosis sind Parästhesien, Wärmegefühl, Mundtrockenheit, Kopfschmerz (meist als Bestandteil der Migräneattacke) und Muskelverspannung. Interessant ist die Beobachtung, dass bei Patienten, die von 40 mg auf 80 mg Eletriptan hochtitriert werden, weniger Nebenwirkungen auftreten als bei Patienten, die initial bereits die 80-mg-Dosis einnehmen [26].

Insgesamt sind aber unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein geringes Problem bei der Verschreibung von Serotonin-Agonisten. Es ist allerdings notwendig, die Patienten auf die Nebenwirkung des Engegefühls in der Brust aufmerksam zu machen und ihnen zu versichern, dass dieses Gefühl nichts mit einer Konstriktion der Koronararterien zu tun hat [9].

In den Studien, in denen Eletriptan zu einem Zeitpunkt gegeben wurde, wenn die Kopfschmerzen leicht waren, gab es interessanterweise eine niedrigere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen als wenn erwartet wurde, bis die Kopfschmerzen mittelschwer oder schwer waren. Dies weist darauf hin, dass ein Teil der berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tab. 1. Nebenwirkungen von Eletriptan in Kurzzeitstudien; Prävalenz der NW ≥ 3 % [nach 26]

Nebenwirkung	Plazebo n = 1 559	20 mg n = 536	Eletriptan 40 mg n = 2 951	80 mg n = 2 085
Dosis-Wirkungs-Beziehung (≥ 3 % Zunahme von 20 mg bis 80 mg)				
Schwäche	3 %	4 %	5 %	12 %
Übelkeit	8 %	5 %	7 %	10 %
Schwindel	3 %	3 %	5 %	7 %
Engegefühl auf der Brust	1 %	1 %	2 %	5 %
Benommenheit	3 %	3 %	5 %	6 %
Keine Dosis-Wirkungs-Beziehung				
Parästhesien	1 %	3 %	3 %	4 %
Wärmegefühl	2 %	2 %	2 %	3 %
Mundtrockenheit	2 %	2 %	3 %	4 %
„Kopfschmerzen“	3 %	3 %	3 %	4 %
Muskelverspannung	0 %	2 %	1 %	3 %

wahrscheinlich Symptome der Migräneattacke selbst sind. Eine andere Erklärung mag sein, dass zu einem Zeitpunkt später in der Migräneattacke, in der es bereits zu einer zentralen Sensibilisierung gekommen ist, Symptome wie eine Allodynie (schmerzhaftes Empfinden physiologischer Reize) auftreten, die dann vom Patienten möglicherweise als Nebenwirkung der eingenommenen Medikation interpretiert werden [50], insbesondere dann, wenn unter diesen Bedingungen ein Serotonin-Agonist nicht mehr so gut wirkt, als wenn er früh in der Attacke eingenommen wird.

Eletriptan und zentrale Nebenwirkungen

ZNS-Nebenwirkungen wie allgemeine Schwäche, Schwindel und Benommenheit werden zwar in geringer Häufigkeit, aber regelmäßig nach der Einnahme von Eletriptan berichtet. Diese Nebenwirkungen werden auf die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wie zum Beispiel die Lipophilie bezogen [51]. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass alle Vergleichsstudien bezüglich Nebenwirkungen mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da die Art und Weise, wie Nebenwirkungen erfasst werden, von Substanz zu Substanz unterschiedlich ist [23]. In direkten Vergleichsstudien zwischen 40 mg Eletriptan und 100 mg Sumatriptan zeigte sich allerdings, dass für ZNS-Nebenwirkungen

zwischen Sumatriptan und Eletriptan keine Unterschiede bestehen [25].

Medikamenten-Interaktionen

Die bisher erfassten Komedikationen aus den klinischen Studien zeigten, dass es offenbar keine Interaktion von Eletriptan mit Betablockern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Benzodiazepinen, Schlafmitteln, Antibiotika, oralen Kontrazeptiva, nichtsteroidalen Antirheumatika, Antihypertensiva und CSE-Hemmern gibt. Die Einnahme von CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol und Clarithromycin innerhalb von 72 Stunden nach einer Behandlung mit Eletriptan sollte vermieden werden. In einer Langzeitstudie war allerdings die gleichzeitige Gabe von Eletriptan mit potenten CYP3A4-Hemmern nicht mit einer höheren Zahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert [52].

Kardiovaskuläre Sicherheit

In der letzten Zeit wurde in einer Reihe von Publikationen berichtet, dass Serotonin-Agonisten in therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen nur minimale Auswirkungen auf die Koronararterien haben [51]. Die Migräne selbst führt zwar zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko, dieses ist aber nicht erhöht, wenn die Migräneattacken mit Serotonin-Agonisten behandelt werden [6, 53, 54].

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Eletriptan wurden bisher über 11 000 Patienten behandelt. Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte oder plötzlicher Tod wurden dabei nicht beobachtet [52].

Dessen ungeachtet bestehen klare Kontraindikationen für den Einsatz von Serotonin-Agonisten, auch von Eletriptan, bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, unkontrollierter Hypertonie, TIA, Schlaganfall oder einer Häufung von vaskulären Risikofaktoren.

Zusammenfassung

Eletriptan ist somit ein gut untersuchter Serotonin-Agonist zur Behandlung von Symptomen einer Migräneattacke. Dies gilt sowohl für Plazebo-kontrollierte Dosisfindungsstudien als auch für Vergleichsstudien mit anderen Serotonin-Agonisten. Diese Studien zeigen, dass die 40-mg-Dosis von Eletriptan etwas besser und die 80-mg-Dosis eindeutig besser wirkt als Sumatriptan. Es konnte auch eine Überlegenheit von Eletriptan gegenüber Naratriptan, Zolmitriptan und der Kombination von Ergotamin und Coffein belegt werden. Direkte Vergleichsstudien mit Frovatriptan und Almotriptan wurden noch nicht durchgeführt. Es fehlen auch noch Studien bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Kopfschmerzen, die untersuchen, ob möglicherweise die Kombination von Eletriptan mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum wieder auftretende Kopfschmerzen verhindern kann.

Literatur

1. Lipton RB, Pascual J, Goadsby PJ, et al. Effect of rizatriptan and other triptans on the nausea symptom of migraine: a post hoc analysis. *Headache* 2001;41:754–63.
2. Silberstein SD, for the US headache consortium. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2000;55:754–63.
3. Diener HC, die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2003.
4. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of

- triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414–25.
5. Dodick D, Martin V, Smith T, et al. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004;44(Suppl 1):S20–30.
 6. Hall GC, et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563–8.
 7. ANAES. Recommendations for clinical practice. Review of diagnosis and treatment of migraine in the adult and child October 2002. Professional recommendations and references: economic evaluation service. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:S5–15.
 8. Pryse-Phillips WE, et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian headache society. *CMAJ* 1997;156:1273–87.
 9. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999;39(Suppl 2):S20–6.
 10. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995;35:387–96.
 11. Diener H. Eletriptan in migraine. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2005;5:43–53.
 12. Mathew NT, Schoenen J, et al. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214–22.
 13. Evans DC, O'Connor D, Lake BG, et al. Eletriptan metabolism by human hepatic CYP450 enzymes and transport by human P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 2003;31:861–9.
 14. Napier C, Stewart M, Melrose H, et al. Characterisation of the 5-HT receptor binding profile of eletriptan and kinetics of [3H]eletriptan binding at human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;368:259–68.
 15. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:386–98.
 16. Goldstein JA, et al. Effect of high-dose intravenous eletriptan on coronary artery diameter. *Cephalalgia* 2004;24:515–21.
 17. Maassen van den Brink A, Broek vdRWM, Vries dR, et al. Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology* 2000;55:1524–30.
 18. Nilsson T, Longmore J, et al. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 1999;372:49–56.
 19. Ishida T, Kawashima S, Hirata K, et al. Serotonin-induced hypercontraction through 5-hydroxytryptamine 1B receptors in atherosclerotic rabbit coronary arteries. *Circulation* 2001;103:1289–95.
 20. Carel I, et al. Comparative effects of frovatriptan and sumatriptan on coronary and internal carotid vascular haemodynamics in conscious dogs. *Br J Pharmacol* 2001;132:1071–83.
 21. Dodick D. Triptans and chest symptoms: the role of pulmonary vasoconstriction. *Cephalalgia* 2004;24:298–304.
 22. Milton KA, Scott NR, Allen MJ, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT_(1B/1D) agonist eletriptan following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* 2002;42:528–39.
 23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–75.
 24. Oldman AD, Smith LA, et al. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain* 2002;97:247–57.
 25. Diener HC, Ryan R, Sun W, et al. The 40-mg dose of eletriptan: comparative efficacy and tolerability versus sumatriptan 100 mg. *Eur J Neurol* 2004;11:125–34.
 26. Mathew N, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache* 2003;43:962–74.
 27. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156–63.
 28. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, et al. Eletriptan vs. sumatriptan. A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59:1210–7.
 29. Salonen R, Kori S, Scott A, et al. Encapsulated sumatriptan is not bioequivalent to commercial sumatriptan. *Headache* 2003;43:923–4 [comment]; 924–8 [author reply].
 30. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–75.
 31. Tfelt-Hansen P, Iversen HK. Subcutaneous sumatriptan in acute migraine. *JAMA* 1991;266:2703–4.
 32. The subcutaneous sumatriptan international study group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316–21.
 33. Schoenen J, Pascual J, Rasmussen S, et al. Patient preference for eletriptan 80 mg vs. subcutaneous sumatriptan 6 mg: Results of a crossover study in patients who have recently used subcutaneous sumatriptan. *Cephalalgia* 2005: im Druck.
 34. Steiner T, Diener H, et al. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003;23:942–52.
 35. Garcia-Ramos G, Hilliard B, Hettiarachchi J. Efficacy of eletriptan vs. naratriptan for the treatment of a single migraine attack: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. 10th IASP 2002, San Diego, CA, USA, 2002.
 36. Sikes C, Sunshine A, et al. Three outcome measures of meaningful relief of migraine: a comparative assessment using eletriptan and rizatriptan. *Headache* 2004;44:268.
 37. Diener HC, Jansen JP, Reches A, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafegot) in the acute treatment of migraine: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99–107.
 38. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2000;55:754–62.
 39. Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, et al. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for excedrin nonresponders. *Headache* 2004;44:209–16.
 40. Chia Y, Lim S, Wang S, et al. Efficacy of eletriptan in migraineurs with persistent poor response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Headache* 2003;43:984–90.
 41. Farkkila M, Olesen J, et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003;23:463–71.
 42. Goldstein J, Tiseo P, Denaro J, et al. Efficacy of eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. In: Poster presentation at the 7th Biennial European Headache Federation Congress, 2004.
 43. Cady RK, Sheftell F, et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:1035–48.
 44. Cady RK, Lipton RB, Hall C, et al. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000;40:792–7.
 45. Dowson A, Massiou H, Lainez J, et al. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004;44:318–22.
 46. Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs* 2001;15:583–7.
 47. Brandes JL, et al. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia* 2005: im Druck.
 48. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81–9.
 49. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, et al. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 2004;63:843–7.
 50. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19–26.
 51. Dodick DW, et al. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004;44(Suppl 1):S20–30.
 52. Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache* 2003;43:962–74.
 53. Tzourio C, et al. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000;20:190–9.
 54. Tietjen GE. The relationship of migraine and stroke. *Neuroepidemiology* 2000;19:13–9.
 55. Sheftell F, Ryan R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache* 2003;43:202–13.
 56. Mathew N, Schoenen J, et al. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214–22.

Psychopharmaka in der Schmerztherapie

Michael Sarholz und Hans-Jörg Assion, Bochum*

Jenseits psychiatrischer Indikationen haben vor allem Antidepressiva und Antikonvulsiva/Phasenprophylaktika, aber auch Antipsychotika und Anxiolytika einen festen Platz in der Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. Obwohl diese Substanzen bei verschiedenen Indikationen Mittel der ersten Wahl sind, werden sie in der Praxis noch zu selten genutzt. Während für Antidepressiva eine eigene analgetische Wirkung in einer Vielzahl von Studien mit hoher Evidenz nachgewiesen ist, wird dies für die Klasse der Antipsychotika kontrovers beurteilt. Die folgende Übersicht fasst den aktuellen wissenschaftlichen Stand über die analgetische Wirkungsweise, die Indikationen, die Dosisempfehlungen und den Zulassungsstatus der einzelnen Substanzgruppen in der Schmerztherapie zusammen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:213–7.

Neben den Opioid-Analgetika und den Nicht-Opioid-Analgetika, (u. a. nicht-steroidale Antiphlogistika und nicht-saure, antipyretische Analgetika) spielt die heterogene Klasse der so genannten „Koanalgetika“ eine wichtige Rolle in der Schmerztherapie vor allem chronischer nicht Malignom-bedingter Schmerzsyndrome, aber auch Malignom-assoziiierter Schmerzen [21]. Insbesondere die Gruppe der Antidepressiva, aber auch die der Antikonvulsiva sind aus der Schmerztherapie bei vielen Indikationen nicht wegzudenken und gelten bei einigen Krankheitsbildern bereits als Mittel der ersten Wahl [14, 20].

Obwohl trizyklische Antidepressiva Mittel erster Wahl bei kontinuierlichen neuropathischen Schmerzen [14] sind, werden sie letztlich in der Praxis noch zu selten genutzt [2]. Neben dieser genannten Schwerpunktindikation werden die Substanzen zur Prophylaxe des primären Kopfschmerzes vom Spannungstyp sowie auch zunehmend bei der Fibromyalgie eingesetzt.

Die primär nicht zur psychopharmakologischen Behandlung entwickelten Antikonvulsiva werden mittlerweile auch breit in der psychiatrischen Pharmakotherapie eingesetzt, beispiels-

weise zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen. Sie haben sich in der Schmerztherapie in erster Linie zur Behandlung attackenförmiger, neuropathischer Schmerzen (z. B. der Trigeminusneuralgie) etabliert. Als Mittel der zweiten Wahl kommen sie vor allem bei kontinuierlichen neuropathischen Beschwerden sowie bestimmten Kopfschmerzserkrankungen zur Anwendung [7, 20, 37]. Neuroleptika sowie Anxiolytika kommen wegen ihrer sedativ-hypnotischen, anxiolytischen und muskelrelaxierenden Wirkung zum Einsatz [16, 23].

Koanalgetika sollten nicht nach der Krankheit oder dem Syndrom, sondern nach der Art des Schmerzes ausgewählt werden. Nach dem Entstehungsmechanismus oder der Schmerzqualität unterscheidet man drei Hauptformen des Schmerzes:

- Nozizeptor-Schmerz, der nach Verletzung von Geweben ohne Läsion neuronaler Strukturen entsteht. Man unterscheidet hierbei somatische (lokalisierbare, helle, ziehende) von viszerale (diffuse, tiefe, drückende) Schmerzen.
- Neuropathische Schmerzen mit kontinuierlich-brennender und/oder attackenförmig-einschießender Qualität

durch eine Schädigung neuronaler Strukturen

- Sympathisch medierte Schmerzen, die als brennende Ruheschmerzen mit Zeichen der sympathischen Fehlregulation imponieren [14]

Antidepressiva

Nach Fishbain [12] liegt bei 25 % der Patienten mit chronischen Schmerzen zugleich eine Major Depression vor. In seiner Übersicht nach Analyse von 191 Studien kommt er zu der Auffassung, dass Depression Folge und nicht Ursache des Schmerzsyndroms sei. Umgekehrt fanden Pilowsky und Basset [27] Schmerzsyndrome bei 56 % der als depressiv diagnostizierten psychiatrischen Patienten. Für die neurobiologisch begründete Hypothese einer niedrigeren Schmerzschwelle bei Depression, unter anderem durch eine

Priv.-Doz. Dr. Hans-Jörg Assion, Dr. Michael Sarholz, Westfälisches Zentrum Bochum, Ruhr-Universität, Alexandrinenstraße 1, 44791 Bochum, E-Mail: hans-joerg.assion@wkp-lwl.org

*Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2005;12:77–82.

verringerte Endorphinausschüttung und eine reduzierte Aktivität der endogenen deszendierenden Schmerzhemmung [17], finden sich auch in klinischen Studien Hinweise [35]. Andererseits konnte in mehreren Studien [5, 18] eine signifikant höhere Schwelle für die Perzeption von experimentell appliziertem Schmerz bei Depression nachgewiesen werden. Von erheblicher Bedeutung ist bei Depression jedoch die veränderte sekundäre Krankheitsverarbeitung (Coping) von Schmerzsyndromen und damit ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung [17].

Trotz unbestreitbarer Komorbidität erklärt sich der erfolgreiche Einsatz von Antidepressiva jedoch nicht nur aus dem stimmungsaufhellenden Effekt heraus. Neben der antidepressiven Wirkung, die ebenfalls bei der Therapie chronischer Schmerzzustände von Bedeutung sein kann, besitzen trizyklische Antidepressiva eine intrinsische analgetische Potenz [10]. So wirkt die Substanz Amitriptylin beispielsweise auch als potentes Lokalanästhetikum [36].

Die analgetische Wirkung wird klinisch rascher deutlich, nämlich bereits nach drei bis sieben Tagen, als die antidepressive Wirkung, die erst mit einer Wirkungslatenz von bis zu zwei Wochen eintritt. Eine antinozizeptive Wirkung wird zudem bereits mit deutlich niedrigeren Dosierungen als bei der Behandlung der Depression erreicht [14, 16]. Es fehlt der Wirksamkeitsnachweis dieser Substanzen bei akuten Schmerzen.

Gemäß der so genannten Monoamin-Hypothese entstehen chronische Schmerzen durch eine unzureichende endogene Schmerzhemmung, die über bestimmte Transmitter, wie Noradrenalin und Serotonin, sowie endogene Opiode vermittelt wird. Als analgetisches Wirkungsprinzip der Antidepressiva gilt die Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Transmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und Noradrenalin und dadurch bedingte prä- und postsynaptische Hemmung nozizeptiver sowie so genannter Wdr- („wide dynamic range“-)Neuronen im spinalen Hinterhorn. Es kommt damit zu einer direkten Hemmung der Fortleitung der nozizepti-

ven Afferenz über den Tractus spinothalamicus oder indirekt über die Tractus spinoreticularis und spinomesencephalicus nach Umschaltung im Hirnstamm mit Projektion zum Thalamus [16, 17]. Der genaue Mechanismus der analgetischen Wirkung ist allerdings komplexer und noch nicht vollständig verstanden. So wirkt beispielsweise Trimipramin über die Hemmung präsynaptischer inhibitorischer D₂-Rezeptoren mit konsekutiver Freisetzung von Dopamin ohne wesentliche Beeinflussung von Noradrenalin und Serotonin [17]. Vor allem aus tierexperimentellen Studien ergeben sich weitere Hypothesen: Es werden neurotrophische Effekte, eine Regulation der synaptischen Plastizität, antagonistische Effekte am Alpha₁-Adrenorezeptor, H₁-antihistaminerge Wirkungen, eine Blockade der Natrium-Kanäle, anticholinerge Effekte, eine verbesserte endokrine Funktion und schließlich eine gesteigerte Neurogenese zur Erklärung herangezogen [15].

Neben den trizyklischen Antidepressiva wird auch Lithiumcarbonat für ausgewählte Indikationen eingesetzt.

Indikationen

Trizyklische Antidepressiva sind Mittel der ersten Wahl bei kontinuierlich neuropathischen Schmerzen, zur medikamentösen Prophylaxe bei chronischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, bei anhaltendem idiopathischem Gesichtsschmerz, Myarthropathie, bei Allodynie im Rahmen des komplexen regionalen Schmerzsyndroms Typ I und II (CRPS I und II), beim kontinuierlichen Phantomschmerz, bei postzosterischer Neuralgie, beim so genannten Fibromyalgie-Syndrom, bei myofaszialem Schmerz, zentralem Schmerz (u. a. Thalamusschmerz, Rückenmarksverletzung), bei diabetischer Neuropathie, als Begleittherapie bei chronischen radikulären und nichtradikulären Rückenschmerzen, als Begleittherapie bei chronischem Gelenkschmerz und als Begleitmedikation bei chronischer Pankreatitis. Als Alternativtherapie können Trizyklika bei neuropathischem Stumpfschmerz erfolgreich angewendet werden [7, 37].

Zur Effektivität trizyklischer Antidepressiva liegt eine Vielzahl von Studien mit hoher Evidenz für ihre analgetische Wirkung bei unterschiedlichen Erkrankungen vor [4, 9, 22, 24, 33]. In einer aktuellen Metaanalyse [34] wurden systematisch Antidepressiva in der Behandlung des chronischen LWS-Schmerzes evaluiert. Von insgesamt 22 einbezogenen Studien erfüllten lediglich sieben die angelegten hohen Qualitätskriterien (angelehnt an die Cochrane Collaboration Back Review Group). Die Autoren schließen, dass trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva wirksam in der Behandlung von chronischem LWS-Schmerz sind und diese Wirkung unabhängig vom Vorliegen einer Depression ist. Dabei gilt die Noradrenalin-Wiederaufnahme als wichtiger Effekt für die analgetische Wirkung. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, hier Paroxetin) oder auch Trazodon zeigten keine analgetische Wirkung.

Als Präparat erster Wahl ist Amitriptylin zu nennen, wobei auch Doxepin, Imipramin, Clomipramin, Trimipramin und Desipramin zum Einsatz kommen [7, 14, 16, 20, 37]. In der Therapie von Schmerzsyndromen sollte mit der jeweils niedrigsten Dosis begonnen werden. Auch die Wirkung der Substanzen auf die Psychomotorik ist in der Therapie zu bedenken. So sind Doxepin, Trimipramin und Amitriptylin eher psychomotorisch dämpfend, Clomipramin, Desipramin und Imipramin dagegen eher aktivierend.

Nicht alle Wirkstoffe und Handelspräparate sind zur Schmerztherapie offiziell zugelassen, was in der Praxis zu bedenken ist, will man nicht eine so genannte „Off-Label-Verordnung“ durchführen (**Tab. 1**).

Neuere Arbeiten berichten auch über eine analgetische Wirksamkeit des gemischt serotonerg und noradrenerg wirkenden Venlafaxin und der noradrenergen Substanz Reboxetin [13, 15]. Aufgrund des pharmakologischen Wirkungsprofils und nach bisher vorliegenden Kasuistiken sowie einer Anwendungsbeobachtung scheint dies ebenfalls bei Mirtazapin zu gelten [17]. Auch für die mittlerweile zugelassene,

Tab. 1. Antidepressiva in der Schmerztherapie. Klassifikation, Zulassungsspektrum und Dosierung (Stand 2004; TZA = trizyklisches Antidepressivum, NARI = selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI = selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA = noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, AD = Anfangsdosis) [1, 7, 17, 30, 37]

Substanz	Handelsname (Beispiel®)	Klassifikation	Zulassung	Dosierung
Amitriptylin	Saroten	TZA	Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts (nicht alle Handelspräparate)	50–150 mg AD: 1 x 10 mg
Clomipramin	Anafranil	TZA	Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts (nicht alle Handelspräparate)	32,5–150 mg AD: 1 x 10 mg
Desipramin	Petylyl	TZA	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	50–150 mg AD: 1 x 25 mg
Doxepin	Aponal	TZA	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	25–150 mg AD: 1 x 25 mg
Duloxetin	Cymbalta	SNRI	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	60 mg AD: 1 x 60 mg
Imipramin	Tofranil	TZA	Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts (nicht alle Handelspräparate)	25–150 mg AD: 1 x 10 mg
Mirtazapin	Remergil	NaSSA	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	15–45 mg AD: 1 x 15 mg
Trimipramin	Herphonal	TZA	Chronische Schmerzzustände (nicht alle Handelspräparate)	50–150 mg AD: 1 x 50 mg
Venlafaxin	Trevilor	SNRI	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	75–150 mg AD: 1 x 75 mg
Reboxetin	Edronax	NARI	Keine Zulassung zur Schmerztherapie	8–10 mg AD: 1 x 4 mg

ebenfalls gemischt serotonerg und noradrenerg wirkende Substanz Duloxetin liegen Studien vor [19].

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben sich in den bisher vorliegenden Studien als nicht oder weniger wirksam erwiesen [9, 13, 20, 22, 34].

Antikonvulsiva, Antimanika und Phasenprophylaktika

Antikonvulsiva wirken „membranstabilisierend“ und reduzieren die Übererregbarkeit sowie die paroxysmalen elektrischen Entladungen peripherer und zentraler Neuronen. Im Einzelnen sind die Mechanismen der analgetischen Wirkung nicht vollständig geklärt. So entfaltet nicht jedes Antikonvulsivum eine analgetische Wirkung. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Wirksamkeit nicht zwingend mit der Konzentration im Serum korreliert [16, 20].

Indikationen

Carbamazepin ist vor allem bei attackenförmig-neuropathischen Schmerzen (z. B. der Trigeminusneuralgie) Mittel der ersten Wahl [32]. Weitere

Anwendung findet die Substanz beim attackenförmigen und neuropathischen Stumpfschmerz, der therapieresistenten postzosterischen Neuralgie sowie als Alternative bei einschließenden Phantomschmerzen, kontinuierlich neuropathischen Schmerzen, einschließendem zentralem Schmerz und bei der diabetischen Neuropathie.

Gabapentin zählt – neben Amitriptylin – mittlerweile ebenfalls zur Therapie der ersten Wahl bei kontinuierlich neuropathischem Schmerz [8], bei einschließendem zentralem Schmerz, bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie, bei einschließenden Phantomschmerzen und bei therapieresistenter postzosterischer Neuralgie. Zum Einsatz kommt diese Substanz ferner bei der Trigeminusneuralgie, attackenartigem idiopathischem Gesichtsschmerz und als Alternative bei Allodynie im Rahmen des CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) I und II.

Phenytoin ist vor allem ein Reservemedikament zur Behandlung neurogener Schmerzzustände, kann aber auch zur akuten Intervention bei neuropathischen Schmerzspitzen infundiert werden (15 mg/kg in 2 Stunden).

Für Oxcarbazepin, Valproinsäure, Topiramaten und Lamotrigin besteht derzeit in Deutschland keine Zulassung in der Schmerztherapie. Lamotrigin besitzt jedoch eine Wirksamkeit bei zentralen Schmerzsyndromen. Topiramaten ist in der Migräneprophylaxe wirksam [3, 6] und wurde 2004 unter anderem durch die US Food and Drug Administration (FDA) in den USA für diese Indikation zugelassen. Auch zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen liegen positive Studien vor [28]. Valproinsäure wird ebenfalls zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Es gibt Berichte über eine Wirksamkeit von Gabapentin, Valproinsäure und Topiramaten bei der Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Lithiumcarbonat kann als Alternative zur Prophylaxe des chronischen Clusterkopfschmerzes eingesetzt werden, wenn die Therapie der ersten Wahl mit Verapamil erfolglos bleibt. Daneben kann es zur Therapie des primären schlafgebundenen Kopfschmerzes (hypnic headache) zur Anwendung kommen [vgl. auch 4, 7, 14, 16, 20, 37].

Das im Jahr 2004 zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen neu zugelassene Pregabalin zeigte in den vorlie-

Buchtipp

Michael Zenz, Michael Strumpf und Anne Strumpf-Willweber

Taschenbuch der Schmerztherapie

X, 256 Seiten, 31 s/w Abb., 31 s/w Tab., 53 Schemata, kartoniert, 13,50 €. 2. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2004.

genden Studien viel versprechende Ergebnisse [8, 29, 31].

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das aktuelle Zulassungsspektrum.

Neuroleptika

Ob Neuroleptika eine analgetische Wirkung besitzen und einen Analgetika-einsparenden Effekt haben, ist bis heute umstritten. Diese Annahme entstand im Rahmen der sich seit 1951 entwickelnden so genannten „Neuroleptanalgesie“, bei welcher ein Neuroleptikum mit einem Opioid-Analgetikum zur allgemeinen Anästhesie kombiniert wurde, um eine Sedierung, psychische Indifferenz und Analgesie zu erzielen [16, 23]. Die theoretische Basis eines möglichen analgetischen Effekts bildet die strukturelle Ähnlichkeit der Butyrophenonderivate mit Opioiden. Und tatsächlich bindet Haloperidol, und mit hoher Affinität Pi-

mozid, kompetitiv in vitro an zerebrale Opioid-Rezeptoren [25]. Andererseits wird die therapeutische, das heißt die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika über eine Blockade von Dopaminrezeptoren – insbesondere den D₂-Rezeptoren – vermittelt, denen keine Beteiligung an der Aktivität des nozizeptiven Systems zugeschrieben wird. In einer umfangreichen Metaanalyse zur Frage einer intrinsischen analgetischen Wirkung der Neuroleptika von 1998 erreichte keine der 48 einbezogenen Veröffentlichungen eine Level-I-Evidenz (prospektiv, randomisiert, doppelblind, große Studienpower sowie kleiner Alpha- und Beta-Fehler) [23]. Lediglich bei sechs Studien liegt eine Level-II-Evidenz (doppelblind, Cross-over-Design, niedrige Studienpower mit hohem Alpha- und Beta-Fehler) vor. Neun Studien weisen eine Level-III-Evidenz (nicht-randomisierte, konkurrente Kohortenstudie) auf. Von diesen 15 Studien beschreiben zehn eine mögliche analgetische Wirkung, wobei keine dieser Studien nachvollziehbar zwischen dem sedierenden und dem analgetischen Effekt unterscheiden kann.

Einzig für die parenterale Gabe der Substanz Levomepromazin (anglo-amerikanisch Methotrimeprazine, ein niederpotentes, stark sedierendes Phe-

nothiazinderivat) erweist sich die Datenlage hinsichtlich einer dosisabhängigen intrinsischen analgetischen Potenz, welche vergleichbar mit einer Opioid-Analgesie ist, als hinreichend [25]. Aufgrund der jedoch starken hypotensiven und sedierenden Effekte spielt das Medikament nur bei einzelnen stationären Patienten mit dosisbegrenzenden Opioid-bedingten Nebenwirkungen – insbesondere bei zusätzlicher Übelkeit, Erbrechen und Agitation – eine Rolle. Trotzdem haben diese Substanzen ein vielfältiges Wirkungsspektrum, wodurch ihnen eine bedeutende Rolle in der Schmerztherapie zukommt (**Tab. 3**). Zum einen wirken Neuroleptika antiemetisch durch die Blockade der Dopaminrezeptoren in der chemorezeptiven emetischen Triggerzone der Area postrema und können so ein Opioid-induziertes Erbrechen verhindern. Durch die anxiolytische und hypnotische Wirkung kann zum anderen die Erwartungsangst gedämpft, Schlaflosigkeit gebessert und so die Schmerzperzeption moduliert werden [16].

Die Dosierung der Medikamente ist abhängig von der zu erzielenden Wirkung. So sind zur Behandlung des Opioid-induzierten Erbrechens niedrige Dosierungen Haloperidol (z. B. 1,5 bis 3 mg) ausreichend [16]. Triflupromazin (Psy-

Tab. 2. Antikonvulsiva, Antimanika und Phasenprophylaktika in der Schmerztherapie. Klassifikation, Zulassungsspektrum und Dosierung (Stand 2004, AD = Anfangsdosis) [1, 7, 30, 37, Fachinformation Lyrica 2004]

Substanz	Handelsname (Beispiel®)	Klassifikation	Zulassung	Dosierung
Carbamazepin	Tegretal	Antikonvulsivum, Antimanikum, Phasenprophylaktikum	Trigeminusneuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie, diabetische Neuropathie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzanfälle bei multipler Sklerose (nicht alle Handelspräparate)	400–1 200 mg AD: 2 x 100 mg
Gabapentin	Neurontin	Antikonvulsivum	Neuropathische Schmerzen, diabetische Neuropathie, postherpetische Neuropathie (nicht alle Handelspräparate)	300–2 700 mg AD: 3 x 100 mg
Lamotrigin	Lamictal	Antikonvulsivum, Phasenprophylaktikum	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	100–200 mg AD: 1 x 25 mg
Lithiumcarbonat	Quilonum	Lithiumsalz, Antimanikum, Phasenprophylaktikum	Behandlung von Clusterkopfschmerz	400–800 mg AD: 1 x 400 mg
Phenytoin	Epanutin	Antikonvulsivum	Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux, andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände (nicht alle Handelspräparate)	100–600 mg AD: 1 x 100 mg
Pregabalin	Lyrica	Antikonvulsivum	Periphere neuropathische Schmerzen	150–600 mg AD: 1 x 150 mg
Topiramat	Topamax	Antikonvulsivum	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	50–200 mg AD: 1 x 25 mg
Valproinsäure	Convulex	Antikonvulsivum, Antimanikum, Phasenprophylaktikum	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	600–1 200 mg AD: 3 x 150 mg

Tab. 3. Neuroleptika in der Schmerztherapie. Klassifikation, Zulassungsspektrum und Dosierung (Stand 2004, AD = Anfangsdosis) [1, 7, 30, 37]

Substanz	Handelsname (Beispiel®)	Klassifikation	Zulassung	Dosierung
Chlorpromazin	Propaphenin	Phenothiazin, trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent, stark sedierend	Zusatzbehandlung bei schweren Schmerzzuständen, Erbrechen	75–150 mg AD: 1 x 25 mg
Chlorprothixen	Truxal	Thioxanthen, trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent, stark sedierend	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	30–75 mg AD: 2 x 15 mg
Flupentixol	Fluanxol	Thioxanthen, trizyklisches Antipsychotikum, hochpotent, gering sedierend	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	0,5–2 mg AD: 1 x 0,5 mg
Fluphenazin	Dapotum	Phenothiazin, trizyklisches Antipsychotikum, hochpotent, gering sedierend	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	0,5–8 mg AD: 2 x 0,5 mg
Haloperidol	Haldol	Butyrophenon, Antipsychotikum, hochpotent, gering sedierend	Kombinationstherapie bei der Behandlung chronischer oder schwerer Schmerzen, Erbrechen (nicht alle Handelspräparate)	1–5 mg AD: 2 x 0,5 mg
Levomepromazin	Neurocil	Phenothiazin, trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent, stark sedierend	Kombinationstherapie chronischer und/oder schwerer Schmerzen	30–300 mg AD: 3 x 10 mg
Perphenazin	Decentan	Phenothiazin, trizyklisches Antipsychotikum, hochpotent, mäßig sedierend	Erbrechen, wenn andere Maßnahmen erfolglos waren	4–12 mg AD: 1 x 4 mg
Pimozid	Orap	Diphenylbutylpiperidin, Antipsychotikum, hochpotent, gering sedierend	Keine Zulassung in der Schmerztherapie	1–4 mg AD: 1 x 1 mg
Promazin	Protactyl	Phenothiazin, trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent, stark sedierend	Schmerzzustände (Einsparung von Schmerzmitteln), Erbrechen	75–150 mg AD: 1 x 25 mg

quil®, ein Phenothiazin, das als trizyklisches Antipsychotikum niederpotent und mäßig sedierend ist) wird in der Fachliteratur noch aufgeführt und fand in dieser Indikation breite Anwendung, wurde jedoch vom Hersteller wegen fehlender neuer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit ab Mitte des Jahres 2003 aus dem Handel genommen.

Bei noch unzureichender und eingeschränkter Studienlage scheinen jedoch auch einige der neueren atypischen Neuroleptika antinozizeptive Wirkungen zu haben [11]. So liegen für Olanzapin Berichte über eine Reduktion von Schmerzintensität und Opioid-Verbrauch sowie einer Verbesserung der Kognition und Angst bei gleichzeitiger Appetitsteigerung bei Malignom-Patienten vor [21]. Hier sind zunächst weitere Studien notwendig.

Anxiolytika und Sedativa

Diese Substanzgruppe besitzt keine eigenständige analgetische Wirkung, auch wenn einige Berichte über eine Analge-

Tab. 4. Anxiolytika und Sedativa in der Schmerztherapie. Klassifikation, Zulassungsspektrum und Dosierung (Stand 2004, AD = Anfangsdosis) [7, 30, 37]

Substanz	Handelsname (Beispiel®)	Klassifikation	Zulassung	Dosierung
Diazepam	Valium	Langwirksames Benzodiazepin, Anxiolytikum	Schmerzzustände mit erhöhtem Muskeltonus, Muskelverspannungen (alle Handelspräparate)	5–20 mg AD: 1 x 5 mg

sie bei rückenmarksnaher Applikation von Benzodiazepinderivaten vorliegen [16]. Über eine Bindung an GABA_A-Rezeptoren verstärken Benzodiazepine jedoch die Wirkung des inhibitorischen Transmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und bewirken dadurch eine Reduktion des abnorm gesteigerten, über Motoneuronen vermittelten Muskeltonus. Daneben wirken sie angst- und spannungslösend und nehmen damit wie Neuroleptika modulierend Einfluss auf die Schmerzperzeption [16].

Indikationen

Als alleiniger Vertreter dieser Gruppe wird Diazepam in der Schmerztherapie eingesetzt (Tab. 4). Hauptindikation sind schmerzhafte Muskelver-

spannungen und Muskelkrämpfe sowie Angst- und Spannungszustände. Auch im Rahmen akuter Schmerzsyndrome, wie dem Ischämieschmerz bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder dem akuten immobilisierenden Rückenschmerz, kommt diese Substanz als Begleitmedikation meist intravenös und kurzfristig zum Einsatz. Bei chronischen Schmerzsyndromen sollte die Substanz aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials nicht längerfristig eingesetzt werden [1, 16, 37].

Literatur

Im Internet unter www.Arzneimitteltherapie.de > Inhalt > AMT 2005 > Heft 7

Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen

Die Expertenkommission der Infektliga: D. Adam, K.-F. Bodmann, W. Elies, C. Lebert, K. Naber, F. Sörgel, A. Rodloff, F. Vogel, H. Wacha
Beratende Experten: H. Lode, W. Graninger, B. Wiedemann
Moderation: F. Vogel, K.-F. Bodmann
Manuskript: C. Lebert

Die Expertenkommission der Infektliga hat praxisorientierte Empfehlungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs Erwachsener erarbeitet, die in Buchform* veröffentlicht wurden. Aus diesen Empfehlungen ist nachfolgend das Kapitel zur Charakterisierung der Antibiotika abgedruckt. Die Kapitel zur Behandlung von Bronchitiden, Pneumonien und HNO-Infektionen folgen in den nächsten Ausgaben.

Arzneimitteltherapie 2005;23:218–27.

In **Tabelle 1** (Seite 220/221) sind die nachfolgend besprochenen Antiinfektiva zusammengefasst.

Penicilline

Die Gruppeneinteilung der Penicilline erfolgt nach ihrer Struktur in Benzylpenicilline, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolylpenicilline. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen. Penicilline besitzen einen ausgeprägten bakteriziden Effekt, wenn dauerhaft die minimale bakterizide Konzentration der Erreger überschritten wird (zeitabhängige Tötungskinetik). Der postantibiotische Effekt ist nur von kurzer Dauer. Dass die Wirkung der Penicilline durch eine Dauerinfusion nach initialer Bolusgabe optimiert werden kann, ist klinisch nicht belegt. Problematisch erscheint die Dauerinfusion bei einigen Vertretern dieser Substanzklasse durch ihre begrenzte Stabilität nach Rekonstitution und der Bildung allergener Zerfallsprodukte. Hier sind vor allem Benzylpenicillin, Ampicillin und Amoxicillin,

Letzteres in Kombination mit Clavulansäure, zu nennen.

Die pharmakokinetischen Daten der Penicilline zeigen untereinander keine große Variabilität. Die Verteilung erfolgt vornehmlich extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Die Liquorgängigkeit der Penicilline ist bis auf wenige Ausnahmen (Flucloxacillin) bei entzündeten Meningen sehr gut. Die Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten werden mit 1 bis 2 Stunden gemessen, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Proteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von > 90 % bei den Isoxazolylpenicillinen erreichen.

Das Wirkungsspektrum der Penicilline ist je nach Gruppe schmal bis sehr breit und das wichtigste Auswahlkriterium für den klinischen Einsatz.

Benzylpenicilline: Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Azidocillin, Propicillin

Aus dieser Gruppe stehen Benzylpenicillin (Penicillin G) parenteral und die säurefesten Derivate Phenoxymethyl-

penicillin (Penicillin V), Azidocillin und Propicillin oral zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 50 bis 60 %. Nach Möglichkeit sollten Benzylpenicilline nüchtern eingenommen werden. Die Zulassung der Benzylpenicilline erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen oder lokalen Infektionen unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Benzylpenicillin-sensible Erreger verursacht wird. Phenoxymethylpenicillin sollte nur bei leicht bis mittelschwer verlaufenden Infektionen Einsatz finden.

Als sensibel gelten Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten und einige anaerobe Erreger wie Clostridien und Actinomyces-Arten. Gegen Staphylokokken ist Benzylpenicillin wegen der Produktion von

**Edition Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005*

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com.

Dr. med. Klaus-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Hildesheim, Weinberg 1, 1134 Hildesheim, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de

Beta-Lactamasen oder veränderter Bindeproteine nur in sehr wenigen Fällen wirksam. Da das Wirkungsspektrum sehr schmal ist, sollten schwere Infektionen vor Erregernachweis initial nicht in Monotherapie behandelt werden. Bei Monoinfektionen durch Streptokokken und Pneumokokken gelten Benzylpenicilline jedoch wegen der hervorragenden Gewebepenetration und der sehr guten Verträglichkeit immer noch als ein Mittel der Wahl.

Die aktuelle Datenlage zur Penicillin-Resistenz der Pneumokokken in Deutschland ist günstig. Weniger als 2 % der Isolate gelten als resistent, die Inzidenz intermediärer Stämme liegt bei 5 %. Bei Patienten aus anderen europäischen Ländern (Spanien, Frankreich), den USA, Südamerika, der Volksrepublik China einschließlich Hong Kong, Japan und Taiwan muss mit deutlich höheren Resistenz-Raten der Pneumokokken gerechnet werden.

In der Depotform liegt Benzylpenicillin mit organischen Basen als schwerlösliches Salz vor. Die Plasmakonzentrationen sind niedrig und werden mit erheblicher zeitlicher Verzögerung erreicht. Der Einsatz dieses Präparats beschränkt sich daher auf Infektionen des rheumatischen Formenkreises und alle Formen der Lues insbesondere dann, wenn die Sicherheit der Therapie durch mangelnde Compliance des Patienten gefährdet ist.

Aminopenicilline: Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin

Aus der Gruppe der Aminopenicilline sind Ampicillin und Amoxicillin, deren Kombinationen mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) sowie Bacampicillin verfügbar. In der parenteralen Form ist als Einzelsubstanz nur Ampicillin, in der Kombination mit einem BLI Ampicillin/Sulbactam sowie Amoxicillin/Clavulansäure im Handel. Die Bioverfügbarkeit der oralen Zubereitungen ist abhängig von der Substanz, sie schwankt zwischen etwa 30 % für Ampicillin, etwa 70 % für Amoxicillin und > 90 % für Bacampicillin.

Das antibakterielle Spektrum umfasst grampositive sowie einige gramnegative

Erreger. Die Wirkung auf Streptokokken einschließlich der Pneumokokken ist gut, auf Enterococcus faecalis und Listerien im Vergleich zu Benzylpenicillin stärker. Die Wirkung gegen gramnegative Erreger, vor allem der Enterobacteriaceae, Moraxella catarrhalis und Bacteroides fragilis ist wegen zunehmender Resistenzen der Erreger durch die Bildung von Beta-Lactamasen sehr eingeschränkt. Bis zu 80 % der Stämme zeigen eine nur unzureichende Sensibilität.

Ampicillin besitzt eine Zulassung für die Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen mit nachgewiesenen sensiblen Erregern, unabhängig von Infektlokalisation und Schweregrad der Erkrankung. Die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kann das Spektrum der Aminopenicilline auf zahlreiche Beta-Lactamase-produzierende grampositive, gramnegative Erreger sowie Anaerobier erweitern, so dass in diesem Fall eine kalkulierte Therapie möglich ist. Zugelassen ist die Therapie für zahlreiche Infektionen, so der oberen und unteren Atemwege. In fixer Kombination sind Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam in Deutschland auf dem Markt.

Häufigste unerwünschte Wirkung der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen sowie ein meist transients Anstieg der Leberfunktionswerte. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Betroffen sind vor allem Patienten mit gleichzeitiger Virusinfektion (z. B. Mononukleose), die daher nicht mit Aminopenicillen behandelt werden sollten.

Von den oralen Aminopenicillinen ist Ampicillin wegen unzureichender Bioverfügbarkeit und des gehäuften Auftretens gastrointestinaler Unverträglichkeiten nicht geeignet. Besser verträglich sind Amoxicillin und Bacampicillin, die bei nachgewiesener Erregersensibilität ein breites Indikationsgebiet einschließlich der HNO- und Atemwegsinfektionen besitzen. Die Bioverfügbarkeit der fixen Aminopenicillin/BLI-Kombinationen ist gut (Sultamicillin = Methylenester aus Ampicillin/Sulbactam,

Amoxicillin/Clavulansäure). Sie können daher gleichwertig empfohlen werden.

Isoxazolypenicilline: Flucloxacillin, Oxacillin, Dicloxacillin

Zu den parenteralen Isoxazolypenicillinen zählen Flucloxacillin und Oxacillin. Flucloxacillin ist auch oral verfügbar, Oxacillin als Dicloxacillin wegen der besseren Bioverfügbarkeit, die mit etwa 50 % der des Flucloxacillins entspricht. Ein relevanter Einfluss auf die enterale Resorption bei der Einnahme zu den Mahlzeiten ist nur bei Flucloxacillin beschrieben, das daher eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden sollte.

Isoxazolypenicilline besitzen ein schmales Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich und haben eine gute Wirkung auf Staphylokokken einschließlich Beta-Lactamase-produzierende Stämme. Auf andere grampositive Erreger wirken sie schwächer als Benzylpenicillin. Ihre Einsatzgebiete sind ausschließlich durch Penicillin-resistente Staphylokokken verursachte Infektionen, insbesondere der Haut und Weichteile. Für die Behandlung von Atemwegsinfektionen sind sie zwar zugelassen, aber nicht Mittel der ersten Wahl. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sind diese Penicillin-Derivate unwirksam.

Im Vergleich zu anderen Penicillinen zeigen Isoxazolypenicilline eine hohe Eiweißbindung von mehr als 90 % und eine geringere Gewebegängigkeit. Mit einer Erhöhung der Leberfunktionswerte unter der Therapie muss in Einzelfällen gerechnet werden.

Acylaminopenicilline: Piperacillin, Mezlocillin

Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und daher nur in der parenteralen Form verfügbar. Derzeit sind zwei Vertreter dieser Substanzgruppe auf dem Markt, Piperacillin und Mezlocillin. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum (zum Beispiel Enterococcus faecalis, Enterobacteriaceae, Piperacillin auch Pseudomonaden). Ihr zugelassenes Einsatzgebiet ist sehr umfassend: Systemische und lokale Infektionen durch sen-

Tab. 1. Übersicht der wichtigsten Antibiotika-Gruppen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Gruppe	INN	Handelsname®	p/o	Bioverfügbarkeit
Penicilline				
Benzylpenicilline/ Phenoxymethyl- penicilline	Benzylpenicillin	Penicillin G	p	
	Phenoxymethylpenicillin	Megacillin	o	etwa 50 %
	Propicillin	Baycillin	o	etwa 50 %
	Azidocillin	InfectoBicillin	o	etwa 75 %
Aminopenicilline	Amoxicillin	Clamoxyl, Amoxypen	o	80 bis 90 %
	Ampicillin	Binotal	p/o	etwa 30 %
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	p/o	80 bis 90 %
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid, Unacid pd oral	p/o	80 bis 85 %
Acylaminopenicilline	Mezlocillin	Baypen	p	
	Piperacillin	Pipril	p	
Acylaminopenicilline/BLI	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	p	
Acylaminopenicilline + BLI	Piperacillin + Sulbactam	Piperacillin + Combactam	p	
Isoxazolympenicilline (Staphylokokken- Penicilline)	Dicloxacillin	Infectostaph Kapseln	o	75 bis 80 %
	Flucloxacillin	Staphylex	p/o	75 bis 80 %
	Oxacillin	InfectoStaph	p	
Cephalosporine				
Gruppe 1	Cefazolin	Elzogram	p	
	Cefalexin	Nur Generika	o	etwa 90 %
	Cefadroxil	Grüncef	o	etwa 90 %
	Cefaclor	Panoral	o	75 bis 90 %
Gruppe 2	Cefuroxim	Zinacef	p	
	Cefotiam	Spizef	p	
	Cefuroxim-Axetil	Zinnat, Elobact	o	40 bis 70 %
	Loracarbef	Lorafem	o	75 bis 90 %
Gruppe 3	Cefotaxim	Claforan	p	
	Ceftriaxon	Rocephin	p	
	Ceftibuten	Keimax	o	etwa 90 %
	Cefetamet-Pivoxil	Globocef	o	etwa 50 %
	Cefpodoxim-Proxetil	Orelor, Podomoxef	o	etwa 50 %
	Cefixim	Cephoral	o	etwa 50 %
Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum	p	
Gruppe 4	Cefepim	Maxipime	p	
	Cefpirom	(in D nicht im Handel)	p	
Gruppe 5	Cefoxitin	Mefoxitin	p	
Carbapeneme				
Gruppe 1	Imipenem/Cilastatin	Zienam	p	
	Meropenem	Meronem	p	
Gruppe 2	Ertapenem	Invanz	p	

sible Erreger (grampositiv, gramnegativ, aerob, anaerob, Mischinfektionen) sowie auch Atemwegsinfektionen und HNO-Infektionen (nur Piperacillin). Auch Acylaminopenicilline können durch Beta-Lactamasen hydrolysiert werden. Das Wirkungsspektrum lässt sich daher wie bei den Aminopenicillinen durch die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor insbesondere

um Beta-Lactamase-produzierende Staphylokokken, Proteus spp. und Bacteroides fragilis erweitern. Zur Wahl stehen die freie Kombination mit Sulbactam oder die fixe Kombination mit Tazobactam. Tazobactam ist in vitro der effektivere Inhibitor. Klinische Vergleichsstudien zwischen Tazobactam und Sulbactam liegen nicht vor.

Für die fixe Kombination (Piperacillin/Tazobactam) sprechen unter dem Aspekt einer Evidenz-basierten Antibiotika-Therapie gut dokumentierte Studien sowie praktische Vorteile in der Zubereitung.

Piperacillin/Tazobactam ist in Deutschland im Bereich der Atemwegsinfektionen zugelassen zur Behandlung außerhalb des Krankenhauses erworbener Infektionen der Lunge, zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie sowie zur empirischen Behandlung von Fieber-episoden neutropenischer erwachsener Patienten bei Verdacht auf einen bakteriellen Infekt. In anderen europäischen Ländern ist der Zulassungsstatus umfangreicher.

Aufgrund einer aktuellen Änderung in der Empfindlichkeitsprüfung von Sulbactam durch den Arbeitsausschuss E 10 „Chemotherapeutische Untersuchungsmethoden“ im Normenausschuss Medizin des Deutschen Instituts für Normung (DIN) Ende September 2004 werden die mikrobiologischen Unterschiede von freier und fixer Kombination zugunsten von Piperacillin/Tazobactam größer als bisher angenommen.

Cephalosporine

Die pharmakodynamischen Eigenschaften der Cephalosporine entsprechen denen der Penicilline. Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigen sich teilweise erhebliche Unterschiede bei einzelnen Substanzen in der Elimination. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden, die durchschnittlichen Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten liegen bei etwa 2 Stunden. Davon abweichende pharmakokinetische Parameter zeigt Ceftriaxon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von etwa 8 Stunden und etwa 50 %iger biliärer Elimination. Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen.

Kreuzresistenzen zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Die Einteilung der parenteralen Cephalosporine erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in 5 Gruppen.

Parenterale Cephalosporine

Gruppe 1: Cefazolin

Cefazolin wirkt vorwiegend auf Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cefazolin wie alle Cephalosporine unwirksam. Gramnegative Erreger wie Haemophilus influenzae, Escherichia oder Klebsiellen sind nur sehr schwach sensibel.

Zugelassene Indikationen sind Infektionen durch sensible Erreger unterschiedlicher Lokalisation, so auch Atemwegsinfektionen.

Für eine kalkulierte Initialtherapie ist Cefazolin aufgrund seines Wirkungsspektrums nicht geeignet.

Orale Cephalosporine Gruppe 1: Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor

Zwischen den oralen Cephalosporinen der Gruppe 1 bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im antibakteriellen und pharmakokinetischen Verhalten.

Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor haben eine gute Aktivität gegen grampositive Erreger wie Streptokokken und Staphylokokken (nicht MRSA/MRSE) einschließlich Beta-Lactamase-produzierender Stämme, aber nur eine mäßige Wirkung gegen Enterobakterien. Wesentliche Indikationsgebiete dieser Cephalosporine sind neben Haut- und Weichteilinfektionen die Infektionen der Atemwege, wobei jedoch nur Cefaclor auch gegen Haemophilus influenzae eingeschränkt aktiv ist. Aus diesem Grund werden Cefalexin und Cefadroxil nicht mehr für die empirische Behandlung der purulenten Bronchitis empfohlen.

Die Bioverfügbarkeit oraler Cephalosporine der Gruppe 1 ist gut und liegt bei etwa 90 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die enterale Resorption.

Tab. 1. Fortsetzung

Gruppe	INN	Handelsname®	p/o	Bioverfügbarkeit
Fluorchinolone				
Gruppe 1	Norfloxacin	Barazan	o	30 bis 40 %
	Enoxacin	Enoxor	o	etwa 85 %
	Ofloxacin	Tarivid	p/o	etwa 90 %
	Ciprofloxacin (niedrige Dosis)	Ciprobay	p/o	60 bis 80 %
	Levofloxacin (niedrige Dosis)	Tavanic	p/o	> 90 %
Gruppe 2	Ciprofloxacin (hohe Dosis)	Ciprobay	p/o	60 bis 80 %
	Levofloxacin (hohe Dosis)	Tavanic	p/o	> 90 %
	Moxifloxacin	Avalox	p/o	etwa 85 %
Makrolide/Azalide				
Ältere Makrolide	Erythromycin-Ethynylsuccinat	Erythrocin, Monomycin		Variabel
	Erythromycin-Estolat	Infectomycin	o	
	Erythromycin-Stinoprat	Erysec	o	
	Erythromycin-Lactobionat		o	
	Erythromycin		p	
Neuere Makrolide	Azithromycin	Zithromax	p/o	35 bis 40 %
	Clarithromycin	Klacid	p/o	etwa 50 %
	Roxithromycin	Rulid	o	60 bis 80 %
Ketolide	Telithromycin	Ketek	o	60 %
Glykopeptide	Vancomycin	Vancomycin	p	
	Teicoplanin	Targocid	p	
Tetracycline	Doxycyclin	Vibravenös	p	
		Vibramycin	o	
Sulfonamide	Co-trimoxazol	Eusaprim	o/p	> 90 %
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	p/o	Ca. 90 %
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	o/p	> 90 %
Nitroimidazole	Metronidazol	Clont	o/p	> 90 %
Aminoglykoside	Amikacin	Biklin	p	
	Tobramycin	Gernebcin	p	
	Gentamicin	Refobacin	p	
	Streptomycin	Strepto Hefa	p	

Parenterale Cephalosporine

Gruppe 2: Cefuroxim, Cefotiam

Cefuroxim und Cefotiam besitzen gegenüber Cefazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich und eine gute Aktivität gegenüber Staphylokokken (nicht MRSA/MRSE), Streptokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli und Klebsiellen. Bei Enterobacter und Indol-positiven Proteus muss mit einer hohen Resistenzrate gerechnet werden. Cefuroxim und Cefotiam sind unter anderem zugelassen bei Atemwegs- und HNO-Infektionen.

Orale Cephalosporine Gruppe 2:

Cefuroxim-Axetil, Loracarbef

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 2 zeigen im Wesentlichen das Wirkungsspektrum und den Indikationsbereich

der parenteralen Vertreter dieser Gruppe. Gastrointestinale Nebenwirkungen limitieren die Dosierung dieser Cephalosporine. Es werden daher, aber auch auf Grund der Bioverfügbarkeitsdaten, bei der oralen Gabe deutlich geringere Wirkspiegel erreicht als bei der parenteralen Gabe.

Betrachtet man die In-vitro-Aktivität, die Pharmakokinetik und das Verhältnis von Serum- bzw. Gewebekonzentrationen zu den minimalen Hemmkonzentrationen, dann haben die oralen Cephalosporine der Gruppe 2 gegenüber den älteren bei niedrigerer Dosierung und längerem Dosierungsintervall und damit geringerer Substanzbelastung eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit. Cefuroxim-Axetil ist durch eine Esterbindung säurestabil und das Prodrug von Cefuroxim. Nach oraler Einnahme

erfolgt eine rasche Hydrolyse zur Muttersubstanz. Durch die Einnahme zu den Mahlzeiten wird die Bioverfügbarkeit verbessert und liegt dann im günstigsten Fall bei 70 %.

Loracarbef nimmt als Carbacephem-Analogon des Cefaclors eine Sonderstellung ein. Es verfügt im Vergleich zum Cefaclor über eine verbesserte Pharmakokinetik und ein breiteres Wirkungsspektrum, das dem der Cephalosporine der Gruppe 2 annähernd entspricht. Die Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken ist etwas schwächer als bei Cefaclor. Die Substanz wird unabhängig von den Mahlzeiten zu etwa 90 % resorbiert.

Parenterale Cephalosporine Gruppe 3 Gruppe 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon, Gruppe 3b: Ceftazidim

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim haben ein breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien mit Ausnahme von Enterobacter spp. Die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den vorher genannten Cephalosporinen schwächer, die von Ceftazidim unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine daher nicht Mittel der Wahl. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim sind zugelassen bei schweren bakteriellen Erkrankungen unterschiedlicher Lokalisation, so auch Atemwegsinfektionen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von 8 Stunden wird Ceftriaxon nur einmal täglich verabreicht.

Orale Cephalosporine Gruppe 3: Cefpodoxim-Proxetil, Cefetamet-Pivoxil, Ceftibuten, Cefixim

Orale Cephalosporine der Gruppe 3 haben wie die parenteralen Vertreter eine gute Aktivität im gramnegativen Bereich. Gastrointestinale Nebenwir-

kungen limitieren die Dosierung auch dieser Cephalosporine. Neben der Bioverfügbarkeit ist dies der Grund für deutlich geringere Wirkspiegel bei der oralen Gabe im Vergleich zu parenteralen Cephalosporinen.

Die Aktivität der Substanzen im grampositiven Bereich muss differenziert betrachtet werden. Die Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken ist bei fast allen unzureichend, die Wirksamkeit auf Streptokokken unterschiedlich.

Die Aktivität von Cefpodoxim-Proxetil gegenüber Streptokokken einschließlich Pneumokokken ist gut, gegenüber Staphylokokken entspricht sie der der Vertreter der Gruppe 2. Cefpodoxim-Proxetil nimmt somit eine Sonderstellung ein und markiert den Übergangsbereich zwischen den Cephalosporinen der Gruppe 2 und 3.

Die Aktivität von Cefetamet-Pivoxil, Ceftibuten und Cefixim gegen Staphylokokken ist unzureichend. Zudem gibt es Einschränkungen bei der In-vitro-Aktivität gegen Pneumokokken bei Ceftibuten. Orale Cephalosporine der Gruppe 3 besitzen eine Zulassung zur Behandlung respiratorischer Erkrankungen. Wirkungslücken insbesondere bei Pneumokokken, die im Bereich der Atemwege eine wesentliche Rolle spielen, sollten bei einer kalkulierten Initialtherapie berücksichtigt werden.

Die Bioverfügbarkeit von Ceftibuten liegt bei etwa 90 %, von Cefpodoxim-Proxetil, Cefetamet-Pivoxil und Cefixim bei etwa 50 %. Während die enterale Resorption bei Ceftibuten und Cefixim durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird, kann bei den Estern Cefpodoxim-Proxetil und Cefetamet-Pivoxil durch die Einnahme zu den Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit verbessert werden.

Parenterale Cephalosporine Gruppe 4: Cefepim, Cefpirom

Cephalosporine der Gruppe 4 zeigen eine den Cephalosporinen der Gruppe 3 vergleichbare Wirksamkeit auf gramnegative Erreger mit zusätzlich guter Wirksamkeit auf Enterobacter spp. sowie höherer Beta-Lactamase-Stabilität bei Enterobakterien. Cefepim hat eine

dem Ceftazidim vergleichbare Aktivität gegenüber Pseudomonaden. Die Wirksamkeit gegen grampositive Erreger einschließlich Staphylokokken ist gut. Cefepim und Cefpirom können alle 12 Stunden gegeben werden.

Cefpirom ist nur in Österreich im Handel. Cefepim ist für schwere Infektionen unterschiedlicher Lokalisation zugelassen, so auch für schwere Pneumonien ambulanter und nosokomialer Genese. Orale Vertreter dieser Gruppe sind nicht verfügbar.

Parenterale Cephalosporine Gruppe 5: Cefoxitin

Cefoxitin ist auch gegen Anaerobier wirksam. Gegen gramnegative und grampositive Erreger ist die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Cephalosporinen der Gruppe 3 schwächer. Cefoxitin hat eine geringe Penetrationsfähigkeit durch die äußeren Bakterienzellwand-Schichten (Kryptizität) und ist Induktor der Beta-Lactamase-Produktion einiger gramnegativer Erreger. Bei Komedikation mit Antikoagulanzen besteht eine erhöhte Blutungsgefahr. Zugelassene Indikationen sind insbesondere aerob/anaerobe Mischinfektionen, so auch im Bereich der Atemwege.

Orale Vertreter dieser Gruppe sind nicht verfügbar.

Carbapeneme

Carbapeneme sind im Allgemeinen gut verträgliche Substanzen, die auf Grund ihres Wirkungsspektrums in zwei Gruppen eingeteilt werden. Sie zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum im gramnegativen und grampositiven Bereich einschließlich der Anaerobier und eine hohe Beta-Lactamase-Stabilität. Zur Gruppe 1 zählen die älteren Vertreter Imipenem/Cilastatin und Meropenem.

Zur Gruppe 2 zählt das im Jahr 2002 neu eingeführte Ertapenem, das sich von den anderen Carbapenemen durch eine klinisch nicht ausreichende Wirksamkeit gegen Pseudomonas spp. und Acinetobacter spp. unterscheidet. Es zeigt wie Meropenem keine ausreichende Wirkung auf Enterokokken.

Alle Carbapeneme sind mit Ausnahmen von Metallo-Beta-Lactamasen weitestgehend Beta-Lactamase-stabil. Auf Methicillin-resistente Staphylokokken zeigen sie keine Wirkung.

Weitere Unterscheidungsmerkmale sind die pharmakokinetischen Parameter. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,1 l/kg KG (Ertapenem) und 0,2 l/kg KG (Imipenem, Meropenem). Die Proteinbindung wird für Ertapenem mit >90 %, für Imipenem/Cilastatin und Meropenem deutlich niedriger mit 20 % bzw. 2 % angegeben. Alle Carbapeneme werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den älteren Carbapenemen bei 1 Stunde.

Ertapenem zeigt eine längere Halbwertszeit und kann daher 1 x täglich dosiert werden.

Carbapeneme wirken wie alle Beta-Lactam-Antibiotika bakterizid und zeigen eine zeitabhängige Pharmakodynamik. Das Indikationsgebiet liegt im Bereich schwerer Infektionen unterschiedlicher Lokalisation, so auch schwer verlaufende Pneumonien.

Monobactame

Einziges Monobactam ist Aztreonam. Es zeigt ein den Penicillinen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Aztreonam wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der Strukturunterschiede zu Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzresistenz zu rechnen. Die klinische Relevanz dieses Präparats ist gering, es kann als Kombinationspartner für grampositiv wirksame Substanzen eingesetzt werden.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach der Neubewertung der Expertenkommission der Infektlige, die das Erregerspektrum, den klinischen Einsatz und die Dosierung berücksichtigt.

Es sind dies die vorwiegend für Harnwegsinfektionen eingesetzten Fluorchinolone Norfloxacin, Pefloxacin und in niedriger Dosierung Ciprofloxacin und Levofloxacin. Diese Harnwegs-Chinolone werden bei den Empfehlungen zur Therapie respiratorischer Erkrankungen naturgemäß nicht berücksichtigt.

Zu den Fluorchinolonen zur systemischen Anwendung zählen Ciprofloxacin (höhere Dosierung) und die Atemwegs-chinolone Levofloxacin und Moxifloxacin in parenteraler und oraler Form.

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Deshalb haben sie im Vergleich zu den Beta-Lactamen ein hohes relatives Verteilungsvolumen von meist 2 bis 4 l/kg KG und zeigen eine sehr gute Gewebegängigkeit. Die Proteinbindung der verfügbaren parenteralen Vertreter liegt in der Regel unter 40 %. Levofloxacin wird ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin wird neben der renalen Ausscheidung auch hepatisch und intestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird praktisch ausschließlich durch Konjugationsreaktionen eliminiert. Bei den Halbwertszeiten gibt es erhebliche Unterschiede (Ciprofloxacin 3 bis 4 Stunden, Levofloxacin 7 bis 8 Stunden, Moxifloxacin > 10 Stunden), die sich in den Empfehlungen zur Applikationshäufigkeit widerspiegeln. Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Alle parenteralen Fluorchinolone sind säurestabil und daher auch oral verfügbar. Wegen der guten Bioverfügbarkeit kann eine sichere Sequenztherapie durchgeführt werden.

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf, meist als Störung des Magen-Darm-Trakts, als ZNS-Reaktion in Form von Schlaflosigkeit und Benommenheit oder als Hautreaktion. Wegen des phototoxischen Potenzials der Fluorchinolone sollte grundsätzlich bei jeder Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Geringfügige Veränderungen des QT_c-Intervalls können

nach Fluorchinolon-Therapie auftreten, insbesondere bei schneller Infusion. Die Veränderung des QT_c-Intervalls ist innerhalb der Gruppe der Fluorchinolone bei Moxifloxacin am stärksten ausgeprägt. Rupturen der Achilles-Sehne sind möglich, so dass Patienten mit bereits bestehenden Sehnerkrankungen oder -beschwerden in der Anamnese keine Fluorchinolone erhalten sollten. Bei sehr jungen Tieren wurden irreversible Knorpelschäden nach der Anwendung von Fluorchinolonen festgestellt, daher besteht für Kinder im Allgemeinen eine Kontraindikation. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose. Auch bei einer Langzeituntersuchung konnte bei diesen Patienten keine Schädigung des Gelenkknorpels festgestellt werden.

Unter der Fluorchinolon-Therapie können in sehr seltenen Fällen Suizide auftreten.

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae* und eine schwächere Wirkung auf Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie auf die Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist gut. In letzter Zeit wird über einen Anstieg der Resistenz insbesondere bei *Escherichia coli* aber auch *Pseudomonas aeruginosa* berichtet. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen durch nachgewiesene oder vermutete sensible Erreger verschiedener Lokalisation, so z. B. der Atemwege (nicht bei Pneumokokken) und bei akuten Infektionsschüben zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren.

Atemwegs-chinolone: Levofloxacin, Moxifloxacin

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu Ciprofloxacin verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und *Enterococcus faecalis* sowie die „atypischen“ Erreger Legionellen,

Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger und gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist vergleichbar.

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkungsspektrum, es umfasst zahlreiche aerobe gramnegative und grampositive einschließlich der atypischen Erreger. Außerdem wirkt es als einziges Fluorchinolon gegen Anaerobier.

In vitro besitzt es im Vergleich zu Levofloxacin eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, und gegen Anaerobier. Die Wirkung auf Enterokokken ist vergleichbar mit der von Levofloxacin oder Ciprofloxacin. Gegenüber Pseudomonaden besitzt es keine ausreichende Aktivität. In den Alveolarmakrophagen werden wie auch bei Levofloxacin über einen langen Zeitraum hohe Konzentrationen erreicht.

Zugelassene Indikationen für Levofloxacin und Moxifloxacin sind ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade sowie die akute eitrige Sinusitis.

Makrolide/Azalide

Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Zu den Makroliden zählen die älteren Substanzen Erythromycin, Josamycin und Spiramycin, die neueren Substanzen Roxithromycin und Clarithromycin. Den Makroliden nahe verwandt ist das Azalid Azithromycin.

Makrolide und Azalide haben eine gute Wirksamkeit gegenüber Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien sowie Streptokokken einschließlich Makrolid-sensibler Pneumokokken und *Bordetella pertussis*. Die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Makroliden liegt regional unterschiedlich bei 7 % und in Einzelfällen bei bis zu 14 %. Die klinischen Studien zeigen nach wie vor eine gute Effizienz. Es gibt in der Literatur Hinweise auf Therapieversager bei schweren Pneumokokken-Infektionen (positive Blutkulturen unter Therapie). Die Aktivität von Erythromycin gegenüber *Haemophilus influenzae* ist meist nicht ausreichend, die Wirksamkeit von

Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten sowie von Azithromycin ist deutlich besser.

Makrolide werden in der Literatur als bakteriostatisch wirksame Antibiotika beschrieben, jedoch zeigen aktuelle Daten einen bakteriziden Effekt, der konzentrationsabhängig ist. Günstig sind Präparate mit einer hohen Loading-Dosierung wie Clarithromycin.

Makrolide und Azalide verteilen sich intra- und extrazellulär. Neben dem älteren Erythromycin sind Clarithromycin und Azithromycin für die intravenöse und orale Gabe in Deutschland zugelassen, Roxithromycin ist nur in oraler Form im Handel.

Es gibt Hinweise auf eine immunmodulierende Wirkung der Makrolide sowie mukolytische Effekte.

Die älteren oralen Substanzen Josamycin und Spiramycin haben heute keine Bedeutung mehr.

Die pharmakokinetischen Parameter der Makrolide sind abhängig von der Dosis und bei Erythromycin auch von der Art des Derivats. Die Halbwertszeit liegt für Erythromycin unter 2,5 Stunden, für Clarithromycin zwischen 2 und 5 Stunden, für Roxithromycin bei 8 bis 10 Stunden und für Azithromycin über 14 Stunden. Auch bei den Verteilungsvolumina werden erhebliche Unterschiede angegeben: Erythromycin etwa 0,7 l/kg KG, Clarithromycin etwa 4 l/kg KG, Roxithromycin etwa 0,6 l/kg KG, Azithromycin etwa 25 l/kg KG.

Die Bioverfügbarkeit oraler Erythromycin-Zubereitungen ist sehr variabel und abhängig von Dosis und Derivat. Sie liegt zwischen 25 bis 50 %. Die Bioverfügbarkeit der neueren Makrolide und des Azalids unterliegt nicht diesen starken Schwankungen. Folgende Werte werden angegeben: Clarithromycin etwa 50 %, Roxithromycin 60 bis 80 %, Azithromycin etwa 50 %.

Die Makrolide unterliegen einer ausgeprägten Metabolisierung über die Leber und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Makrolide sind gastrointestinale Störungen und der Anstieg der Leberfunktionswerte, die gelegentlich den Ab-

bruch einer Therapie erfordern. Problematisch in der Intensivmedizin ist das hohe Interaktionspotenzial (insbesondere von Erythromycin) mit Arzneimitteln, die hepatisch metabolisiert werden und wie die Makrolide das QT_c-Intervall verlängern können. Aufgrund bisheriger Erfahrungen ist durch das Azalid Azithromycin eine derartige Hemmung der metabolisierenden Enzyme nicht zu erwarten.

Zugelassene Indikationen sind Atemwegsinfektionen (insbesondere durch *Chlamydia pneumoniae*, Legionellen), die Behandlung von Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und HNO-Infektionen.

Ketolide

Telithromycin

Als neue Klasse stellen die Ketolide eine Weiterentwicklung der Makrolide dar. Einziger Vertreter ist bisher Telithromycin, das nur in oraler Form auf dem Markt ist. Die Bioverfügbarkeit der Substanz liegt bei etwa 60 %.

Das Wirkungsspektrum der Ketolide entspricht weitestgehend dem der Makrolide. Darüber hinaus wirkt Telithromycin aber auch gegen Makrolid-resistente grampositive Bakterien. Dies gilt insbesondere für Makrolid-resistente Pneumokokken.

Telithromycin verteilt sich intra- und extrazellulär. Es reichert sich in hohen Konzentrationen insbesondere in den Geweben und Flüssigkeiten der Atemwege und den Alveolarmakrophagen an. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 2 bis 4 l/kg Körpergewicht. Die lange Halbwertszeit von etwa 10 Stunden erlaubt eine 1 x tägliche Gabe. Telithromycin wird in der Leber metabolisiert und überwiegend fäkal eliminiert.

Im Allgemeinen wird Telithromycin gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Zugelassene Indikationen bei Erwachsenen sind die Behandlung akuter Exazerbationen der chronischen Bronchitis, der ambulant erworbenen leichten bis mittelschweren Pneumonie, der akuten Sinusitis, der Tonsillitis und Pharyngitis (bereits ab 12 Jahren).

Glykopeptide

Vancomycin, Teicoplanin

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Clostridium difficile und Diphtherie-Bakterien. Sie wirken auch gegen Methicillin-resistente Staphylokokken und Ampicillin-resistente Enterokokken in der Regel. Eine Glykopeptid-Resistenz ist bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus und bei Enterococcus faecalis bislang nur vereinzelt aufgetreten, bei Methicillin-resistenten Staphylococcus epidermidis gelegentlich. Bei Enterococcus faecium wurden mit lokal unterschiedlicher Häufigkeit Vancomycin- und auch Teicoplanin-resistente Stämme isoliert. Die Glykopeptide sollten daher nur eingesetzt werden, wenn auf Grund der Resistenzsituation oder wegen einer Allergie keine andere Wahl möglich ist. Sie haben in der letzten Zeit als Folge einer starken Zunahme von Hospitalinfektionen und Fremdkörperinfektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken eine große Bedeutung erlangt.

Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Sie verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen wird für Vancomycin mit 0,6 bis 0,9 l/kg KG und die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten mit 6 bis 8 Stunden angegeben. Das relative Verteilungsvolumen für Teicoplanin liegt bei etwa 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist mit 70 bis 100 Stunden lang und ermöglicht die tägliche Einmalgabe.

Beide Substanzen werden hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden, die Proteinbindung liegt bei 55 % für Vancomycin bzw. 90 % für Teicoplanin. Glykopeptide haben ein nephro- und ototoxisches Potenzial, das bei Teicoplanin in der Standarddosierung nicht beobachtet wird. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder ansteigenden Retentionswerten ist insbesondere für Vancomycin ein therapeutisches Drug-Monitoring zur individuellen Dosisanpassung erforderlich. Für Van-

comycin sollten Talspiegel zwischen 7 bis 10 mg/l und Werte zwischen 18 bis 25 mg/l zwei Stunden nach Infusionsende angestrebt werden. Die mittleren Serumspeigel für Teicoplanin sollten bei schweren Infektionen nicht unter 10 mg/l liegen.

Bei der Infusion von Vancomycin ist auf die vorgeschriebene Verdünnung und Infusionszeit zu achten, um einem „Red-Man-Syndrom“ vorzubeugen. Zugelassene Indikationen sind Infektionen durch grampositive Erreger verschiedener Lokalisation.

Aminoglykoside

Streptomycin, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin

Zu den Aminoglykosiden zählen Streptomycin, das nur für die Therapie der Tuberkulose eingesetzt wird und hier deshalb keine Berücksichtigung findet, sowie Amikacin, Gentamicin und Tobramycin. Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobakterien. Die Resistenzmechanismen der Erreger gegenüber Aminoglykosiden greifen unterschiedlich an. Bei Pseudomonas-Infektionen kann der Einsatz von Tobramycin von Vorteil sein. Die Wirkung auf Staphylokokken ist gut, während auf Enterokokken und Streptokokken Wirkungslücken bestehen.

Die Substanzen zeigen eine ausgeprägte, schnell einsetzende Bakterizidie und eine konzentrationsabhängige Tötungskinetik. Der Serum- bzw. Gewebespiegel sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 5fache der MHK_{90} des Erregers überschreiten. Der postantibiotische Effekt der Aminoglykoside kann in Abhängigkeit vom Serumspeigel, dem Kombinationspartner und dem Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Die Wirkung der Aminoglykoside ist abhängig vom pH-Wert, im sauren anaeroben Milieu sind sie unwirksam.

Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg KG mit einer Schwankungsbreite von 0,1 bis 0,8 l/kg KG. Die Halbwertszeit der un-

verändert renal eliminierten Substanzen liegt bei nierengesunden Patienten bei etwa 2 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich höhere Werte erreicht werden. Eine Berücksichtigung der Creatinin-Clearance und ein therapeutisches Drug-Monitoring sind daher erforderlich. Eine 1 x tägliche Gabe der Gesamttagesdosis sollte vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika gegenüber der konventionellen 3 x täglichen Dosierung bevorzugt werden, um einen möglichst hohen Spitzenspiegel zu erreichen. Es gibt Hinweise auf eine geringere Toxizität bei günstigeren klinischen Erfolgen mit der 1 x täglichen Dosierung. Als therapeutische Zielbereiche innerhalb eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls werden Talspiegel von <1 mg/l und (extrapolierte) Spitzenspiegel von 15 bis 20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und etwa 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt.

Aminoglykoside haben ein ausgeprägtes oto- und nephrotoxisches Potenzial und sollten nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Bei sachgerechter Anwendung (1 x täglich, kurze Behandlungsdauer, Drug-Monitoring) sind sie als wertvolle Substanzen mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen. Zugelassene Indikationen sind schwere (nosokomiale) Infektionen durch gramnegative Stäbchen, so auch bei Pseudomonas-Infektionen im Rahmen einer zystischen Fibrose. Aminoglykoside dürfen für diese Behandlungen niemals in Monotherapie gegeben werden. Nach Möglichkeit werden sie mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum kombiniert, um einen additiven Effekt zu erzielen.

In der Regel (außer bei der Behandlung der Endokarditis) werden die Aminoglykoside nur zur Kurzzeittherapie (3 bis 5 Tage) eingesetzt. Wegen ihrer schlechten Gewebegängigkeit in die Lunge (Gewebespiegel etwa 1/3 der Serumspeigel) werden sie heute bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen nur noch in Sonderfällen eingesetzt.

Oxazolidinone

Linezolid

Einziger Vertreter der Oxazolidinone ist Linezolid, das eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken, wie Staphylokokken einschließlich MRSA/MRSE, und Enterokokken einschließlich VRE zeigt. Es besteht ein bakterizider Effekt auf Streptokokken, ein bakteriostatischer auf Staphylokokken und Enterokokken. Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit von Linezolid bei therapieresistenten Tuberkelbakterien.

Die Substanz ist auch oral verfügbar. Die hohe Bioverfügbarkeit ermöglicht eine Sequenztherapie auch bei MRSA oder VRE.

Das relative Verteilungsvolumen wird mit etwa 0,6 l/kg KG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30 %, die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Stunden. Linezolid wird in der Leber metabolisiert ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal.

Der Effekt auf die Wirkung anderer Antibiotika in der Kombinationstherapie ist noch nicht abschließend untersucht. Es wurden meist additive oder indifferente Effekte festgestellt. Linezolid ist zugelassen für die Behandlung ambulant erworbener oder nosokomialer Pneumonien und komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen. Linezolid ist auch wirksam gegen Vancomycin-resistente Enterokokken und Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme. Während der Therapie müssen Blutbildkontrollen wegen einer möglichen Thrombozytopenie durchgeführt werden.

Bei nachgewiesener MRSA-Pneumonie konnte in zwei Studien die Überlegenheit von Linezolid gegenüber Vancomycin gezeigt werden.

Lincosamide

Clindamycin

Zu den Lincosamiden zählen Lincomycin und Clindamycin. Lincomycin kann nicht für die Behandlung respiratorischer Infektionen eingesetzt werden. Daher ist nur Clindamycin in dieser In-

dikation von Bedeutung. Es ist oral und parenteral applizierbar, da Clindamycin säurestabil ist. Die oralen Formen verfügen über eine sehr gute Bioverfügbarkeit, die eine adäquate orale Folgetherapie ermöglicht.

Clindamycin zeigt eine vorwiegend bakteriostatische, zeitabhängige Wirkung auf Staphylokokken (Staphylococcus aureus zu 10 %, Koagulase-negative Staphylokokken zu 30 % in Blutkultur-Isolaten resistent), Streptokokken, Bacteroides-Arten (Resistenzrate 10 bis 20 %), Corynebakterien und Mycoplasma pneumoniae. Gegen MRSA/MRSE ist Clindamycin oft nicht wirksam, doch werden sehr große regionale Unterschiede beschrieben.

Clindamycin verteilt sich extra- und intrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen beträgt bei etwa 0,6 l/kg KG, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin wird zu mehr als 80 % metabolisiert.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlungen von Infektionen durch Clindamycin-sensible Erreger, so im HNO-Bereich und bei tiefen Atemwegsinfektionen.

Tetracycline

Doxycyclin

Tetracycline zählen zu den älteren Antibiotika-Klassen, die im ambulanten Bereich in der oralen Form noch immer sehr großzügig wegen ihres sehr breiten Wirkungsspektrums, der guten Bioverfügbarkeit und der sehr niedrigen Tagestherapiekosten verordnet werden. Es ist mit lokal sehr unterschiedlichen Resistenzraten bei grampositiven Erregern (10 bis 30 %) und ungünstiger Resistenzsituation im gramnegativen Bereich zu rechnen. Der Einsatz der parenteralen Form im Klinikbereich ist nur noch von untergeordneter Bedeutung und wird meist nur bei der Behandlung von Infektionen mit „atypischen“ Erregern und Borrelien in Erwägung gezogen. Zur intravenösen und oralen Therapie ist Doxycyclin auf dem Markt.

Doxycyclin wirkt bakteriostatisch. Es reichert sich intrazellulär an und ist gut gewebeängig. Das relative Ver-

teilungsvolumen ist 0,8 l/kg KG, die durchschnittliche Halbwertszeit lang (etwa 10 bis 20 Stunden). Doxycyclin ist zu > 90 % an Eiweiß gebunden. Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin liegt bei > 90 %.

Doxycyclin wird in geringem Umfang metabolisiert und biliär und renal eliminiert. Die zugelassenen Indikationen für Doxycyclin sind sehr allgemein gefasst und beinhalten die Behandlung von Infektionen mit sensiblen Erregern, vorzugsweise im Bereich der von HNO und auch der Atemwege.

Doxycyclin kann nur noch bei leichteren Infektionen durch Chlamydien oder Mykoplasmen empfohlen werden.

Ansamycine

Rifampicin

Rifampicin ist als Kombinationspartner für die Behandlung aller Formen der Tuberkulose bei sensiblen Erregern zugelassen. Da es gut wirksam ist gegen Staphylokokken (einschließlich MRSA), Streptokokken und Enterokokken, wird Rifampicin in der Praxis mit gutem Erfolg bei Infektionen durch diese Erreger in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt. Bei einer Monotherapie ist eine rasche Resistenzentwicklung zu erwarten.

Der Effekt von Rifampicin auf proliferierende Zellen ist stark bakterizid bis bakteriostatisch, je nach Dosierung und Aktivität des Erregers.

Rifampicin ist zu 70 bis 90 % protein-gebunden. Die Substanz hat eine hohe Gewebegängigkeit und reichert sich intrazellulär an. Das relative Verteilungsvolumen ist > 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist abhängig von der Therapiedauer. Bei Langzeitbehandlung werden durch Autoinduktion der Metabolisierung Werte von 2 bis 3 Stunden erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen. Blutbildveränderungen sind möglich. Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom-P450-Enzymsystems und hat somit ein hohes Interaktionspotenzial.

Rifampicin ist in oraler und parenteraler Form im Handel und in hohem Maße bioverfügbar (> 90 %).

Nitroimidazole

Metronidazol

Metronidazol wirkt auf anaerobe Erreger. Es zeigt eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung. Die Substanz besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit (über 90 %) nach oraler Gabe. Eine intravenöse Applikation ist ebenfalls möglich. Das relative Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,5 l/kg KG, die Halbwertszeit 6 bis 8 Stunden (Einmalgabe wird diskutiert). Metronidazol ist zu 10 bis 20 % an Proteine gebunden. Es wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden.

Metronidazol ist zugelassen für die Behandlung nachgewiesener oder vermutter Infektionen mit Anaerobiern unterschiedlicher Lokalisation.

Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika im Rahmen von aerob/anaeroben Mischinfektionen eingesetzt. Bei Clostridium-difficile-Infektionen ist eine orale oder intravenöse Therapie möglich.

Unerwünschte Wirkungen sind seltene periphere und zentrale Neuropathien. Im Tierversuch gab es Hinweise auf kanzerogene Effekte, die beim Menschen nicht nachgewiesen werden konnten. Dennoch sollte die Therapiedauer nur in begründeten Einzelfällen 10 Tage überschreiten.

Sulfonamide

Co-trimoxazol

Sulfonamide besitzen heute in der Klinik nur noch eine untergeordnete Rolle. Das wichtigste Präparat ist das mittellang wirksame Sulfamethoxazol in der Kombination mit einem Benzylpyrimidin-Derivat (Trimethoprim) als Co-trimoxazol, das parenteral und oral mit sehr guter Bioverfügbarkeit (> 90 %) im Handel ist. Es wirkt gegen verschiedene grampositive und gramnegative Erreger. Von Bedeutung ist die Aktivität gegenüber Stenotrophomonas malto-

philia und Pneumocystis jiroveci (vormals Pneumocystis carinii).

Die Substanzen zeigen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten. Das relative Verteilungsvolumen von Sulfamethoxazol beträgt etwa 0,3 l/kg KG, die Halbwertszeit 10 Stunden. Die entsprechenden Werte für Trimethoprim sind 1,1 l/kg KG und 12 Stunden. Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär.

Die Proteinbindung für das Sulfonamid ist sehr viel höher (70 %) als die des Kombinationspartners (45 %). Beide werden teilweise metabolisiert und renal eliminiert.

Klinische Relevanz für die parenterale Applikation haben heute Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie und die Kombinationstherapie bei MRSA-Infektionen.

Das zugelassene Einsatzgebiet umfasst Infektionen durch Co-trimoxazol-sensible Erreger wie akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis, Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie und HNO-Infektionen (Ausnahme Streptokokken-Angina).

Insbesondere bei höherer Dosierung ist mit gastrointestinalen Beschwerden, Kristallurie und Nephritis zu rechnen. In selteneren Fällen können auch schwere Blutbildveränderungen, schwere Dermatitis wie Epidermolysen (Lyell-Syndrom) und Hepatitis auftreten. Ein Folsäuremangel unter der Therapie sollte ausgeglichen werden.

Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika

Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum ganz erheblich verschärften Zulassungsbedingungen, der besonderen Problematik in Deutschland bei Prüfungen von schwierigen Indikationsgebieten und fehlender Zulassungs-

Buchtipps

Friedrich Vogel, Cordula Lebert (Hrsg.).

Infektionen in Klinik und Praxis.

XV, 714 S., 119 s/w Abb., 201 s/w

Tab., gebunden, 98,- €. Stuttgart:

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004.

studien werden neuere Substanzen häufig bei Indikationen eingesetzt, für die sie primär nicht zugelassen sind (Off-Label-Gebrauch).

Eine Leistungspflicht der Krankenkassen besteht bei einer Off-Label-Verordnung, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung
- Therapiealternative nicht verfügbar
- Aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des betreffenden Präparats

Eine positive Datenlage liegt vor, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei einem Off-Label-Einsatz von Medikamenten die Hersteller-Haftung nach dem Arzneimittelgesetz auf den verordnenden Arzt übergeht. Im ambulanten Bereich müssen außerdem die oben genannten Entscheidungskriterien durch den Arzt berücksichtigt und dokumentiert werden, wenn er ein Präparat Off-Label verordnen und einen Regress vermeiden möchte.

Literatur in:

Die Expertenkommission der Infektlogia. Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen. Edition Arzneimitteltherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.

Klinische Studien

ST-Hebungsinfarkt

Clopidogrel verringert das Komplikationsrisiko

Bei instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt gehört Clopidogrel heute zur Standardtherapie. Im Rahmen zweier großer klinischer Studien wurde jetzt die zusätzliche Gabe dieses Thrombozytenfunktionshemmers zur Standardtherapie auch bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt untersucht. Dabei erwies sich Clopidogrel als sicher und effektiv. Die sofortige Gabe eines Betablockers zeigte dagegen keinen günstigen Effekt.

Bereits vor einigen Jahren wurde im Rahmen der CURE-Studie (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt gezeigt, dass die zusätzliche Gabe des Thrombozytenfunktionshemmers Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) zur Standardtherapie die Komplikationsrate und die Prognose dieser Patienten signifikant verbessert, und zwar unabhängig davon, ob diese Patienten primär konservativ oder interventionell behandelt werden. Daraufhin haben sowohl die Europäische als auch die Amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie Clopidogrel in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen. Für Patienten mit einem *ST-Hebungsinfarkt* lagen bisher keine Daten vor. Auch wurde befürchtet, dass die duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) bei primär lysierten Patienten das Risiko einer schwerwiegenden Blutungskomplikation erhöhen könnte.

Deshalb wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel im Rahmen

zweier großer klinischer Studien bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt untersucht.

CLARITY-TIMI-28-Studie

In die CLARITY-TIMI-28-Studie (Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy thrombolysis in myocardial infarction [TIMI 28]) wurden 3491 Patienten in einem Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einem frischen ST-Hebungsinfarkt aufgenommen, die innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptomatik standardmäßig mit einem Thrombolytikum, Acetylsalicylsäure und Heparin behandelt wurden. Anschließend erfolgte die Randomisierung, wobei 1752 Patienten Clopidogrel und 1739 Patienten Placebo erhielten. Die Clopidogrel-Therapie wurde mit einer Initialdosis von 300 mg begonnen und anschließend mit 75 mg täglich fortgeführt. Zwischen dem 2. und 8. Tag wurden alle Patienten koronarangiographiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus Verschlussrate des Koronargefäßes, Tod oder Reinfarkt vor der Koronarangiographie. Für Patienten ohne Koro-

narangiographie galt Tod oder Reinfarkt an Tag 8 oder Krankenhausentlassung als primärer Endpunkt.

Durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel konnte die Häufigkeit des primären Endpunkts signifikant um absolut 6,7 % (relativ 36 %), und zwar von 21,7 % auf 15,0 % gesenkt werden (Tab. 1). Besonders ausgeprägt war die Wirkung von Clopidogrel auf die TIMI-Flussrate und die Senkung der Reinfarkt-Häufigkeit. Die Sterblichkeit wurde dagegen nicht signifikant beeinflusst.

Dieser therapeutische Nutzen wurde nicht durch ein erhöhtes Blutungsrisiko erkauft. Weder bei größeren noch bei kleineren Blutungen fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die klinisch relevante NNT (Number needed to treat) beträgt nach den Ergebnissen dieser Studie 36.

COMMIT/CCS-2-Studie

Die zweite Studie zu diesem Thema war ähnlich konzipiert. Im Rahmen der COMMIT/CCS-2-Studie (Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial) wurden in 1250 Zentren in China über 45000 Patienten mit einem Myokardinfarkt mit ST-Hebung oder neu aufgetretenem Linksschenkelblock randomisiert innerhalb von 24 Stunden mit 75 mg Clopidogrel (n = 22960) oder Placebo (n = 22891) jeweils zusätzlich zu Acetylsalicylsäure behandelt. Primärer Endpunkt der Studie waren Tod und die Kombination aus Tod, Reinfarkt und Schlaganfall innerhalb von vier Wochen oder während des Krankenhausaufenthalts.

Auch in dieser Studie konnte durch die duale Thrombozytenfunktionshemmung das Komplikationsrisiko signifikant von 10,1 % auf 9,3 % gesenkt werden. Während in der Placebo-Gruppe 2311 Ereignisse auftraten, waren es in der Clopidogrel-Gruppe nur 2125. Das Le-

Tab. 1. Wirkungen von Clopidogrel auf den primären Endpunkt in der CLARITY-TIMI-28-Studie

	Clopidogrel (n = 1752)	Placebo (n = 1739)	Odds-Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt (Kombination)	262 (15,0 %)	377 (21,7 %)	0,64 (0,53–0,76)	<0,001
TIMI-Fluss Grad 0 oder 1	192 (11,7 %)	301 (18,4)	0,59 (0,48–0,72)	<0,001
Tod	45 (2,6 %)	38 (2,2 %)	1,17 (0,75–1,82)	0,49
Reinfarkt	44 (2,5 %)	62 (3,6 %)	0,70 (0,47–1,04)	0,08

talitätsrisiko wurde um relativ 7 %, das Reinfarktisiko um relativ 13 % und das Schlaganfallrisiko um relativ 14 % gesenkt. Auch in dieser Studie erwies sich Clopidogrel als ein sicheres Therapieprinzip, da die Zahl größerer Blutungen nicht zunahm. Sie betrug in der Placebo-Gruppe 0,54 % und in der Clopidogrel-Gruppe 0,58 %.

Betablocker erst, wenn der Patient stabil ist

Im Rahmen der COMMIT/CCS-2-Studie wurde in einem zweiten Studienarm auch die Gabe eines Betablockers, nämlich Metoprolol bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt (n = 22 927) Placebo-kontrolliert untersucht. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem kardiogenen Schock, das heißt

einem systolischen Blutdruck unter 100 mm Hg, einer Bradykardie mit einer Frequenz <50 Schläge/min oder einem AV-Block II./III. Grades. Die Metoprolol-Therapie wurde mit 15 mg i. v. über 15 Minuten begonnen und anschließend mit 200 mg oral täglich fortgeführt.

Durch die zusätzliche Gabe des Betablockers konnte zwar das absolute Risiko für einen Reinfarkt signifikant reduziert werden, und zwar bei 5 von 1000 Patienten. Auch die Rate für Kammerflimmern wurde gesenkt. Doch diese günstige Wirkung wurde vollständig neutralisiert, da unter dem Betablocker signifikant häufiger ein *kardiogener Schock* mit tödlichem Ausgang eintrat, nämlich bei 11 von 1000 Patienten. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zu den bisherigen Empfeh-

lungen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass es besser ist, mit dem Betablocker erst dann zu beginnen, wenn der Patient stabil ist, also am zweiten oder dritten Tag nach dem Infarkt.

Quellen

- Sabatine MS. CLARITY-TIMI 28 Studie: Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy thrombolysis in myocardial infarction (TIMI). 28. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 9. März, 2005.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–82.
- Chen ZM, Collins R. COMMIT/CCS-2-Studie: Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial. 28. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 8. März 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Niedrig dosierte vs. hoch dosierte Atorvastatin-Therapie

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse, jedoch keine Abnahme der Letalität

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde eine niedrig dosierte CSE-Hemmer-Therapie (10 mg Atorvastatin) mit einer hoch dosierten (80 mg Atorvastatin) verglichen. Unter der höheren Dosierung wurde ein signifikant geringeres Risiko für ein kardio-zerebrovaskuläres Risiko dokumentiert. Die Sterblichkeit war jedoch gleich.

Klinische Erfahrungen sprachen bereits dafür, dass ein LDL-Cholesterol-Wert von 100 mg/dl bei Hochrisiko-Patienten noch nicht das optimale Therapieziel darstellt. Im Rahmen der TNT-Studie (Treating to new targets) konnte gezeigt werden, dass eine weitere Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels auf 70 mg/dl für das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko vorteilhaft ist. Im Rahmen dieser Studie wurden 15 464 Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit einem LDL-Cholesterol-Wert zwischen 130 mg/dl und 250 mg/dl zunächst über 8 Wochen mit 10 mg Atorvastatin behandelt. Anschließend wurden 10 001 Patienten mit einem inzwischen auf unter 130 mg/dl gesunkenen LDL-Cholesterol-Wert randomisiert entweder mit 10 mg oder 80 mg Atorvastatin täglich behandelt. Endpunkt der Studie war ein

größeres kardiovaskuläres Ereignis: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand und tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 4,9 Jahre.

Unter der niedrigen Dosierung mit 10 mg Atorvastatin konnte der LDL-Cholesterol-Wert durchschnittlich auf 101 mg/dl gesenkt werden, mit der 80-mg-Dosis dagegen auf 77 mg/dl. Dies führte zu einer signifikanten Abnahme des kombinierten Endpunkts um relativ 22 % (absolut: 2,2 %), das Schlaganfallrisiko wurde um relativ 25 % gesenkt (absolut: 0,8 %). Die *Gesamtletalität* war jedoch nicht unterschiedlich. Von 1000 Patienten, die 10 mg Atorvastatin erhielten, verstarben 31 an einer kardiovaskulären Ursache und 25 an einer anderen Erkrankung. Unter der 80-mg-

TNT-Studie: Pro und Contra

- + Die Hochdosistherapie mit 80 mg Atorvastatin senkt im Vergleich zu 10 mg Atorvastatin kardiovaskuläre Komplikationen bei stabiler koronarer Herzkrankheit signifikant. Die absolute Risikoreduktion beträgt 2,2 %.
- + Doppelblinde, randomisierte Studie
- + Hohe Patientenzahl (> 10 000 Patienten)
- Die Gesamtsterblichkeit wird nicht reduziert.
- Die Ursache für die signifikante Zunahme nicht kardiovaskulärer Todesursachen ist unklar.

Atorvastatin-Therapie starben 25, also 6 weniger an einer vaskulären Komplikation, dafür jedoch 32 Patienten, also 7 mehr, an einer anderen Erkrankung. Eine ursächliche Erklärung dafür gibt es bisher nicht.

Quelle

- LaRosa J. TNT-Studie: Treating to new targets. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 8. März 2005.
- Arzneitelegramm. Mehr ist nicht besser: TNT-Studie mit Atorvastatin (Sortis). blitz-a-t, vom 11. März 2005.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

RIO-Diabetes-Studie

Rimonabant senkt Körpergewicht und Blutzucker

Der Endocannabinoid-Rezeptorantagonist Rimonabant (Acomplia™, noch nicht im Handel) senkte bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Körpergewicht und Taillenumfang signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Triglycerid-Werte und Hämoglobin-A_{1c}-Werte werden im Vergleich zu Placebo signifikant vermindert, die HDL-Cholesterolkonzentration signifikant erhöht. Dies ergab die doppelblinde, multizentrische RIO-Diabetes-Studie mit über 1000 Patienten.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen oft zusätzlich zu ihrer Stoffwechselstörung zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Durch die derzeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten zur Senkung des erhöhten Blutzuckerspiegels wird zudem häufig gleichzeitig das Körpergewicht (weiter) erhöht, was sich ebenfalls auf das kardiovaskuläre Risiko negativ auswirkt.

Mit Rimonabant befindet sich ein selektiver Endocannabinoid-Rezeptorantagonist in klinischer Prüfung, der bei Übergewicht und metabolischen Risikofaktoren günstig wirken und darüber hinaus die Tabakentwöhnung erleichtern soll.

Das Endocannabinoid-System ist ein physiologisches System, das vermut-

lich eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Körpergewichts, des Glucose- und des Lipidstoffwechsels spielt. Außerdem ist es an der Kontrolle der Tabakabhängigkeit beteiligt. Natürliche Endocannabinoide sind beispielsweise Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol, die ihre Wirkungen über Cannabinoid-1- und Cannabinoid-2-Rezeptoren vermitteln. Rimonabant (Abb. 1) wirkt an CB-1-Rezeptoren antagonistisch und ruft dadurch unter anderem die in Tabelle 1 aufgelisteten Wirkungen hervor. Im RIO-Programm (Rimonabant in obesity) wurden über 6620 Patienten mit Übergewicht in vier Phase-III-Studien untersucht, die alle ähnlich aufgebaut sind:

- RIO-North America (Rio-NA)
- RIO-Europe
- RIO-Lipids
- RIO-Diabetes

In RIO-Europe und RIO-North America wurde die Wirkung von Rimonabant auf Gewichtsreduktion und -stabilisierung bei adipösen Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen untersucht. In

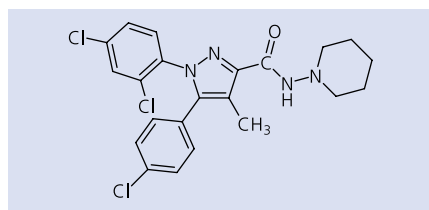


Abb. 1. Rimonabant

Tab. 1. Lokalisierung von CB-1-Rezeptoren und Wirkungen einer CB-1-Blockade bei Gabe von Rimonabant

Rezeptor-lokalisierung	Folgen der Rezeptorblockade	Wirkung auf
Hypothalamas, Nucleus accumbens	Verminderte Nahrungsaufnahme	Körpergewicht, intraabdominale Adipositas
Fettgewebe	Erhöhte Adiponectin-Produktion Verminderte Lipogenese	Dyslipidämie, Insulinresistenz
Muskel	Erhöhte Glucose-Aufnahme	Insulinresistenz
Leber	Verminderte Lipogenese	Dyslipidämie, Insulinresistenz
Magen-Darm-Trakt	Verstärkte Sättigungssignale	Körpergewicht, intraabdominale Adipositas

RIO-Lipids wurden Patienten mit unbehandelten Fettstoffwechselstörungen, in RIO-Diabetes wurden übergewichtige Patienten mit einem Typ-2-Diabetes aufgenommen (siehe auch Arzneimitteltherapie 2004;22:286 und 2005;23:100). Mit der Präsentation der Ergebnisse von RIO-Diabetes im Rahmen der 65. Jahrestagung der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft im Juni 2005 in San Diego liegen nun die Daten aller RIO-Studien vor.

RIO-Diabetes ist eine multizentrische, Placebo-kontrollierte doppelblind durchgeführte Studie, an der 151 Zentren in 11 Ländern beteiligt waren. In die Studie wurden 1045 Männer und Frauen aufgenommen, die einen Körpermassenindex zwischen 27 und 40 kg/m² hatten und unter einem Diabetes mellitus Typ 2 litten, der seit mindestens 6 Monaten mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff in Monotherapie behandelt wurde. Die HbA_{1c}-Werte mussten zwischen 6,5 % und 10 %, die Nüchtern-Blutzuckerspiegel zwischen 100 und 271 mg/dl liegen. Das Körpergewicht sollte während der letzten drei Monate um nicht mehr als 5 kg geschwankt haben. Alle Patienten sollten den Energiegehalt ihrer Ernährung um 600 kcal reduzieren.

Nach einer einfachblinden Run-in-Phase mit kalorienreduzierter Ernährung und Placebo wurden die Patienten in drei Gruppen randomisiert und mit

- Rimonabant 5 mg/Tag (n = 358),
- Rimonabant 20 mg/Tag (n = 339) oder
- Placebo (n = 348)

behandelt. *Primärer Endpunkt* der Studie war die absolute Änderung des Gewichts nach einem Jahr im Vergleich zum Ausgangswert. *Sekundäre Endpunkte* waren Änderungen des HbA_{1c}-Werts, der Triglycerid- und HDL-Konzentration, des Taillenumfangs und der Prävalenz des metabolischen Syndroms.

Ergebnisse

Die *demographischen Daten* der Patienten in allen drei Gruppen waren vergleichbar. Etwa 50 % waren Frauen bzw.

Tab. 2. Wirkungen von Rimonabant auf sekundäre Endpunkte in der RIO-Diabetes (Intention-to-treat-Analyse) (*Unterschied zwischen der Veränderung Ausgangswert – Wert nach 1 Jahr)

Endpunkt	Plazebo (n = 317)	Rimonabant 5 mg (n = 330)	Rimonabant 20 mg (n = 315)	Unterschied* Plazebo- Rimonabant 20 mg [%]	p-Wert
HbA _{1c} [%]	7,3 ± 1,1	7,2 ± 1,1	6,7 ± 0,9	0,7 ± 0,1	< 0,001
HDL-Cholesterol [mg/dl]	48 ± 11	49 ± 13	51 ± 12	8,4 ± 1,2	< 0,001
Triglyceride [mg/dl]	175 ± 107	170 ± 112	157 ± 99	16,4 ± 3,3	< 0,001
Systolischer Blutdruck [mm Hg]	130,3 ± 14,3	130,4 ± 14,5	129,5 ± 12,9		

Männer, das mittlere Alter lag bei rund 55 Jahren. Sie hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 98 kg und einen Taillenumfang von rund 110 cm. Der HbA_{1c}-Wert lag bei 7,5 %. Die Patienten waren seit etwa 5 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. 65 % wurden mit Metformin, 35 % mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. 60 % hatten eine Hypertonie, 55 % eine Fettstoffwechselstörung und bei fast 80 % lag ein metabolisches Syndrom vor.

Wie in den anderen Studien des RIO-Programms wurden signifikante Wirkungen mit der 5-mg-Dosierung von Rimonabant nicht nachgewiesen.

Die 20-mg-Dosis war im primären und in den sekundären Endpunkten aber signifikant wirksam. 20 mg Rimonabant senkten Körpergewicht und Taillenumfang im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant um 5,3 ± 0,3 kg und 5,2 ± 0,3 cm. In der Intention-to-treat-Auswertung konnte mit 20 mg Rimo-

nabant das Körpergewicht bei 49,4 % der Patienten um 5 % oder mehr (Plazebo 14,5 %) und bei 16,4 % der Patienten um 10 % oder mehr (Plazebo 2,0 %) gesenkt werden. Um das besonders unerwünschte viszerale Fettgewebe zu aktivieren, ist eine mindestens 10 %ige Verringerung des Körpergewichts sinnvoll.

Der HbA_{1c}-Wert sank in der 20-mg-Rimonabant-Gruppe von 7,3 % auf 6,7 % und war damit im Vergleich zur Plazebo-Gruppe um 0,7 % stärker gesenkt (p < 0,001) (Tab. 2). Diese Wirkung war bei den mit Metformin und den mit einem Sulfonylharnstoff behandelten Patienten vergleichbar gut. 42,9 % der Patienten wiesen nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % auf (Plazebo-Gruppe 21 %).

In einer „ausgeklügelten“ Kovarianzanalyse wurde errechnet, dass 0,3 % Senkung des HbA_{1c}-Werts dem Gewichtsverlust zugeschrieben werden können, 0,4 % sollen jedoch auf einer Eigenwirkung von Rimonabant beruhen.

Im Vergleich zu Plazebo stieg der HDL-Cholesterol-Wert in der 20-mg-Rimonabant-Gruppe um 8,4 % (p < 0,001) von 45 auf 51 mg/dl, Triglycerid-Werte sanken um 16,4 % (< 0,001) von 188 auf 157 mg/dl.

Auch der systolische Blutdruck nahm signifikant im Vergleich zur Plazebo-Gruppe ab.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wurde in der Plazebo-Gruppe um 7,6 %, in der Rimonabant-Gruppe um 18,9 % vermindert, der Unterschied war ebenfalls signifikant (p = 0,007).

In allen vier RIO-Studien wurden die Parameter des metabolischen Syndroms durch die Behandlung mit Rimonabant in ähnlicher Größenordnung beeinflusst, die Daten sind damit sehr konsistent.

Nebenwirkungen

In der RIO-Diabetes wurden ähnliche Nebenwirkungen in vergleichbarer Häufigkeit wie in den anderen RIO-Studien gefunden: Übelkeit, Benommenheit, Gelenkschmerzen, Durchfall, Rückenschmerzen, Erbrechen und Müdigkeit wurden am häufigsten genannt. Angst und Depression waren nicht auffällig vermehrt.

5,5 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe und 15,0 % in der 20-mg-Rimonabant-Gruppe brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Fazit

Mit den Ergebnissen der RIO-Diabetes liegen nun alle Daten des RIO-Programms vor. Auch die RIO-Diabetes hat wie die anderen Studien gezeigt, dass Rimonabant bei übergewichtigen Patienten das Körpergewicht und den Taillenumfang vermindert, HDL-Cholesterol-Werte erhöht, Triglycerid-Werte senkt und die Prävalenz des metabolischen Syndroms verringert. Zusätzlich wirkt Rimonabant bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf die Hyperglykämie, d. h., der HbA_{1c}-Wert wird verringert, wobei dieser Effekt nicht nur auf die Verminderung des Körpergewichts zurückzuführen sein soll. Rimonabant bietet somit eine Möglichkeit, das stark erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei dieser Patientengruppe zu verringern.

Quellen

- Scheen AJ. Rimonabant in patients with type 2 diabetes: Results from the RIO-Diabetes-Trial. 65th Scientific Sessions der American Diabetes Association, San Diego, 12. Juni 2005.
 Prof. Dr. L. Aronne, New York, Prof. Dr. Christie Ballantyne, Houston, Prof. Dr. André Scheen, Liège, Pressekonferenz "RIO-Diabetes" veranstaltet von sanofi aventis im Rahmen 65th Scientific Sessions der American Diabetes Association, San Diego, 12. Juni 2005.

RIO-Diabetes

- ✦ Doppelblinde, randomisierte, multizentrische multinationale Studie mit über 1 000 Patienten
- ✦ Umfangreiches Studienprogramm mit über 6 000 Patienten
- ✦ Neues Therapieprinzip, das vorhandene Prinzipien ergänzen kann
- ✦ Wirkung auf Zuckerstoffwechsel, der zum Teil substanzspezifisch sein soll
- Zentraler Angriffspunkt birgt Risiken für unerwartete Nebenwirkungen
- Komplexe Pharmakokinetik der Substanz mit noch unbekannten Parametern
- ❓ Wie wirkt Rimonabant bei Patienten, die mit Insulin und/oder weiteren oralen Antidiabetika (z. B. Thiazolidindione) behandelt werden?

Antiatherogene Wirkung

Pioglitazon verringert Restenose-Risiko bei Stoffwechselgesunden

Für Thiazolidindione („Glitazone“) wird neben ihrer Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel auch ein direkter antiatherogener Effekt diskutiert. Im Rahmen einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon bei Stoffwechselgesunden die Restenose-Rate nach einer Ballondilatation signifikant verringert.

Thiazolidindione („Glitazone“) sind Substanzen, die die Insulinsensitivität verbessern. In großen klinischen Studien wurde ihre Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel gezeigt. Darüber hinaus wird diskutiert, ob sie auch unabhängig davon antiatherogene Wirkungen haben.

Im Rahmen einer doppelblinden klinischen Studie wurden 50 stoffwechsel-

gesunde Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen eine Ballondilatation mit Stent-Implantation durchgeführt wurde, randomisiert, entweder mit 30 mg Pioglitazon (Actos®) täglich oder Placebo behandelt. Nach 6 Monaten erfolgte eine Kontrolluntersuchung, wobei der „gestentete“ Gefäßbezirk mit Ultraschall beurteilt wurde.

Patienten, die Pioglitazon erhalten hatten, zeigten eine signifikant geringere neointimale Hyperplasie und auch das Plaquevolumen war signifikant geringer. Darüber hinaus wurde auch die Restenose-Rate günstig beeinflusst. Während in der Pioglitazon-Gruppe bei 3,4 % der Patienten eine Restenose auftrat, war dies in der Placebo-Gruppe bei 32,3 % der Fall. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Pioglitazon direkte antiatherosklerotische Wirkungen an der Gefäßwand entfaltet, und zwar unabhängig von seiner Stoffwechselwirkung.

Quelle

Marx N. A randomized placebo-controlled, double-blind trial in non-diabetic patients. 28. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 8. März 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Antidepressiva

Venlafaxin zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

Venlafaxin in retardierter Form ist bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wirksamer als Placebo und wird relativ gut vertragen.

Bis zu 20 % aller Patienten mit Diabetes mellitus leiden unter einer schmerzhaften Polyneuropathie. In der Langzeittherapie belegt ist bisher die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin (z.B. Saroten®) und Imipramin (z.B. Tofranil®) sowie der Einsatz retardierter Opioide. Die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva ist hierbei nicht mit der antidepressiven Wirkung korreliert. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind unwirksam. Venlafaxin (Trevilor®) ist ein selektiver Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der zur Behandlung von Depressionen und Angsterkrankungen zugelassen ist. In kleineren Studien zeigte sich eine Wirksamkeit der Substanz bei neuropathischen Schmerzen, bislang fehlten aber Daten aus größeren Studien zum Einsatz von Venlafaxin in

der Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie.

In eine multizentrische doppelblinde randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie wurden nun 244 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eingeschlossen, die unter einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie litten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen entweder mit Venlafaxin oder Placebo behandelt. Die Initialdosis betrug 37,5 mg Venlafaxin. Im Abstand von einer Woche wurde diese Dosis um jeweils 37,5 mg erhöht, bis in einer Patienten-Gruppe eine Dosis von 75 mg/Tag und in der anderen Gruppe eine Dosis von 150 mg/Tag erreicht wurde. Bei guter Verträglichkeit konnte die Dosis bis 250 mg/Tag erhöht werden. Die übrigen Patienten erhielten Placebo.

Die primären Endpunkte dieser Studie waren die Schmerzintensität auf einer 100 mm visuellen Analog-Schmerzskala sowie Ergebnisse anderer Schmerzskalen, welche die Schmerzlinderung erfassten.

Zu Beginn der Studie betrug die mittlere Schmerzintensität auf der visuellen Analog-Schmerzskala 68,7 mm. Die prozentuale Reduktion der Schmerzintensität nach 6 Wochen betrug in der Placebo-Gruppe 27 % und in der Venlafaxin-Gruppe 32 % bei der Gabe von 75 mg sowie 50 % bei der Gabe von 150–225 mg Venlafaxin. Der Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Gruppe, die die höhere Venlafaxin-Dosis erhielt, war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Auch für die sekundären Endpunkte dieser Studie – Bewertung der Wirksamkeit anhand weiterer Skalen (z.B. Clinical Global Impression of Improvement Scale) – ergab sich eine Überlegenheit der Therapie mit Venlafaxin gegenüber Placebo.

Die NNT (Number needed to treat), um eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion nach 6 Wochen zu erhalten, betrug für die Venlafaxin-Gruppe mit der höheren Dosis (150–225 mg) 4,5.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Gabe von Venlafaxin waren Übelkeit, Müdigkeit und Benommenheit. Erwartungsgemäß waren die Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe, die die höhere Venlafaxin-Dosis (150–225 mg) erhielt, häufiger als bei Gabe der niedrigeren Dosis von 75 mg/Tag.

Kommentar

Diese relativ umfangreiche Studie belegt die Wirksamkeit von retardiertem Venlafaxin, einem selektiven Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, in der Behandlung der diabetischen Poly-

neuropathie, die mit Schmerzen einhergeht. In der vorliegenden Studie war allerdings nur die höhere Dosis mit Tagesdosen zwischen 150 und 225 mg Venlafaxin eindeutig wirksam, wobei hier auch mehr Nebenwirkungen zu beobachten waren. Leider ist die Beobachtungszeit von 6 Wochen relativ gering, so dass keine Aussage über die Langzeitwirksamkeit über mehrere Monate hinweg gemacht werden kann. Damit ist es auch nicht möglich, über längere Zeiträume eine vernünftige Abschätzung von Wirkungs-/Nebenwirkungsprofilen zu erfassen.

Die NNT liegt mit 4,5 etwa in dem Bereich, in dem auch die NNT für die Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit trizyklischen Antidepressiva liegt.

Quelle

Rowbotham MC, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung & Entwicklung

COPD

Entzündliche Lungen- und Systemerkrankung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist nicht auf die Atemwege beschränkt, sondern ist eine Systemerkrankung, die mit Mangelernährung und Gewichtsverlust, Atrophie und Schwäche der Skelettmuskulatur sowie mit Osteoporose einhergeht. Auch kardiovaskuläre Störungen sind mit der COPD assoziiert. Ein neuer Therapieansatz bietet sich möglicherweise mit PDE-4-Hemmern wie Cilomilast und Roflumilast.

Die COPD gilt als Volkskrankheit, die enorme Kosten von etwa 8 bis 12 Milliarden Euro pro Jahr produziert und die die Lebensqualität der Erkrankten massiv beeinträchtigt. Mit den kardiovaskulären Erkrankungen teilt die COPD die Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen, die Prädisposition für ein höheres Lebensalter und die Bevorzugung von Männern.

Die COPD ist eine *Systemerkrankung*, die mit Mangelernährung und Gewichtsverlust verknüpft ist. Ferner wird bei COPD-Patienten gehäuft eine Atrophie oder Schwäche der *Skelettmuskulatur* beobachtet. Darüber hinaus leiden COPD-Patienten deutlich häufiger

an Osteoporose und Osteopenie als ansonsten gesunde Menschen.

Die Werte von C-reaktivem Protein (CRP) sind bei COPD-Patienten häufig erhöht. Erhöhte CRP-Werte wiederum steigern die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität. Darüber hinaus konnten bei COPD-Patienten erhöhte Spiegel von Interleukin-6 und Interleukin-8, von Fibrinogen und Tumornekrosefaktor alpha nachgewiesen werden.

Geschätzt wird, dass in Deutschland etwa zwei Millionen Patienten gleichzeitig an einer COPD und an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden. Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung zeigen, dass bei Pati-

enten mit Herzinfarkt die COPD nach Bluthochdruck und Diabetes mellitus die dritthäufigste Begleiterkrankung ist. Darüber hinaus ist aus verschiedenen Untersuchungen bekannt, dass Patienten mit leichteren Formen der COPD in erster Linie an kardiovaskulären Erkrankungen sterben. Kardiovaskuläre Ereignisse werden heute unter anderem auch im Zusammenhang mit systemischen entzündlichen Vorgängen gesehen, beispielsweise konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter CRP-Wert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Dieser Zusammenhang ist eindeutiger als die Abhängig-

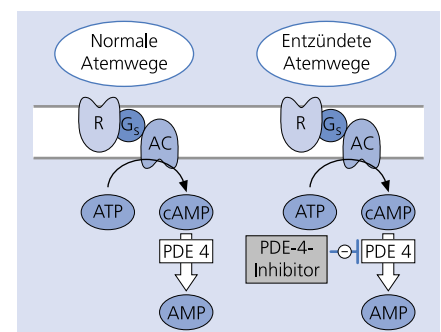


Abb. 1. Wirkungsmechanismus der PDE-4-Hemmung

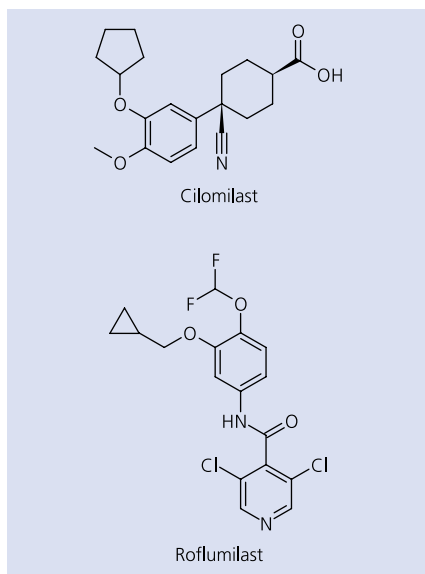


Abb. 2. Cilomilast und Roflumilast

keit des kardiovaskulären Risikos vom LDL-Cholesterol-Spiegel. Interessant sind in diesem Zusammenhang Studienergebnisse, nach denen inhalierbare Glucocorticoide bei COPD-Patienten die Sterblichkeit verringern könnten. Ein wichtiger Regulationsmechanismus bei der Bildung von Entzündungsmediatoren ist das *Adenylatcyclase-cAMP-System* (Abb. 1). Das Enzym Adenylatcyclase katalysiert die Bildung des zweiten Botenstoffes cAMP aus ATP, der wiederum durch Aktivierung weiterer Enzymsysteme unter anderem die Freisetzung von Entzündungsmediatoren stimuliert, die Genexpression für TNF alpha aktiviert, die Proliferation verschiedener anderer Zellen anregt und die Bronchien verengt. cAMP wird im Organismus durch Phosphodiesterasen (PDE) rasch wieder abgebaut. Unspezifische PDE-Hemmer sind beispielsweise Theophyllin und Coffein.

Derzeit sind elf Isofamilien der Phosphodiesterase bekannt. Eine Isoform ist die PDE 4, die durch PDE-4-Hemmer wie Cilomilast und Roflumilast (Abb. 2) gehemmt wird.

Roflumilast befindet sich für die Behandlung von COPD und Asthma bronchiale in Phase III der klinischen Prüfungen. Das Prüfprogramm von Cilomilast bei Asthma bronchiale wurde in Phase II wegen schlechter Wirksam-

keit abgebrochen, Cilomilast wird derzeit noch bei COPD geprüft.

Konsequenzen der PDE-4-Hemmung im Organismus sind:

- Hemmung von Proliferation und Infiltration von Entzündungszellen
- Hemmung der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren
- Hemmung der Proliferation glatter Muskulatur
- Bronchodilatation
- Vermehrte Freisetzung antientzündlich wirkender Mediatoren

Der selektive PDE-4-Hemmer Roflumilast wird in einer Dosierung von etwa 500 µg einmal täglich oral eingenommen, die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe liegt bei 80 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder Rauchen nicht beeinträchtigt. Roflumilast und sein wichtigster Metabolit Roflumilast-N-Oxid hemmen die PDE 4 etwa gleich stark, maximale Plasmakonzentrationen von Roflumilast sind nach 1,5 Stunden und von Roflumilast-N-Oxid nach 12 Stunden erreicht, die Eliminationshalbwertszeiten liegen bei 10 und 20 Stunden.

In einer sechs Monate dauernden, randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrollierten durchgeführten Phase-III-Studie mit 516 COPD-Patienten zeigte sich eine zwar geringe, jedoch signifikante Verbesserung des FEV₁ im Vergleich zu Placebo und im Spitzenaussatmungswert am Morgen. Die klinische Bedeutung dieser Änderungen ist allerdings noch unklar. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Durchfall waren selten, meist leicht bis mäßig schwer und von kurzer Dauer.

Vorläufige Daten einer weiteren doppelblind durchgeführten, Placebo-kontrollierten Studie mit 250 und 500 µg Roflumilast über sechs Monate ergaben ebenfalls eine geringe aber signifikante Verbesserung in den FEV₁-Werten im Vergleich zu Placebo und zudem eine signifikante Verringerung der durchschnittlichen Exazerbationen pro Patient. Untersuchungen zur Lebensqualität zeigten eine Verbesserung mit dem PDE-4-Hemmer im Vergleich zu Placebo. Als Nebenwirkungen traten am häufigsten Durchfall (2 % mit

Buchtipps

Xaver Baur, Alexandra Preisser.

Asthma bronchiale und COPD.

2. Auflage 2005. XIV, 154 S., 10 s/w Abb., 28 s/w Tab., kartoniert, 19,80 €, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005.

250 µg und 6 % mit 500 µg), Übelkeit (1 und 3 %), Gewichtsverlust (1 und 2 %), Kopfschmerzen (1 und 2 %) sowie Benommenheit (0 und 2 %) auf. Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig schwer. Sie wurden bevorzugt bei jüngeren Patienten mit Asthma bronchiale registriert.

Weitere Untersuchungen werden in den nächsten Monaten und Jahren zeigen müssen, wo künftig der Platz der PDE-4-Hemmer bei der Behandlung von Patienten mit COPD und Asthma bronchiale sein wird. Sie könnten sich als Bestandteil eines Kombinationstherapieregimes sinnvoll erweisen. Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus erscheinen sie für eine Akuttherapie weniger sinnvoll. Ob durchschlagende Vorteile im Vergleich zur kostengünstigen, aber nicht immer einfach zu führenden Theophyllin-Therapie erreicht werden können, muss ebenfalls noch gezeigt werden.

Quellen

Prof. Dr. R. Buhl, Mainz, Prof. Dr. C. Vogelmeier, Marburg, Prof. Dr. K. F. Rabe, Leiden, Satellitensymposium „COPD – eine entzündliche Lungen- und Systemerkrankung. Betroffene Organsysteme, klinische Indikatoren und die mögliche Rolle von PDE4-Hemmern“, veranstaltet von Altana Pharma und Pfizer GmbH im Rahmen des 46. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Berlin, 17. März 2005.

Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2005;365:167–75.

sh

Die Arzneimitteltherapie im Internet:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Therapiehinweise

Second-Line-Therapie bei NSCLC

EGFR-Hemmer Erlotinib verlängert Überleben

Erlotinib verlängerte bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom das Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant um zwei Monate. Die Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden auf einem Presseseminar der Firma Hoffmann-La Roche im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie diskutiert.

Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), bei denen nach Operation und/oder Bestrahlung sowie einer First-Line-Chemotherapie ein Rezidiv auftritt, sollten in Abhängigkeit von Lebensalter und Allgemeinzustand eine Second-Line-Chemotherapie erhalten. Eine Aussicht auf Heilung besteht zwar nicht, aber auf Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität. Erste zugelassene Substanz in dieser Indikation war Docetaxel (Taxotere®). Dann konnte für Pemetrexed (Alimta®) bei gleicher Wirkung eine geringere, vor allem hämatologische Toxizität gezeigt werden.

Erlotinib (Tarceva®), ein Inhibitor des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) erweitert nun die Möglichkeiten der Second-Line-Chemotherapie. Es kann im Gegensatz zu den anderen Substanzen oral eingenommen werden. Erlotinib gehört zu den so genannten „kleinen Molekülen“ (Abb. 1) und besetzt selektiv und reversibel die Adenosintriphosphat-(ATP-)Bindungsstelle der intrazellulären Tyrosinkinase-(TK-) Domäne des EGF-Rezeptors. Damit wird die Phosphorylierung gehemmt und die Weiterleitung von Signalen unterbrochen.

So werden Zellproliferation, Angiogenese und Apoptose beeinflusst. Erlotinib ist in den USA zugelassen zur Second- und Third-Line-Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. In Europa wird die Zulassung Ende 2005 erwartet – im März 2005 wurde es in der Schweiz zugelassen. Zulassungsgrundlage ist unter anderem eine doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit 731 Lungenkrebspatienten im Stadium IIIB oder IV, die im Verhältnis 2 : 1 randomisiert entweder einmal täglich 150 mg Erlotinib oder Placebo bekamen. Die Patienten hatten zuvor bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten. Da zu Beginn der Studie weder Docetaxel noch Pemetrexed in der Indikation zugelassen war, wurde mit Placebo oder besser „best supportive care“ verglichen. Primärer Endpunkt war die Überlebensrate. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Dauer der Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Erkrankung, Dauer bis zur Verschlechterung der Symptomatik, Ansprechrate und Verträglichkeit.

Die mediane Überlebenszeit war in der Erlotinib-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (6,7 vs. 4,7 Monate, $p = 0,001$). Auch das progressionsfreie Überleben war mit 9,7 im Vergleich zu 8,0 Wochen bei den mit Erlotinib behandelten Patienten länger ($p < 0,001$). Außerdem war die Zeit, bis sich Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerz verschlechterten, in

der Verum-Gruppe signifikant länger (Husten: 28 vs. 15 Wochen, Dyspnoe: 20 vs. 12 Wochen, Schmerz: 12 vs. 8 Wochen).

Die Gesamtansprechrate (8 % partielles plus 1 % komplettes Ansprechen) betrug 8,9 %, das Ansprechen hielt im Median etwa 34 Wochen an. Signifikant höhere Ansprechraten waren in folgenden Untergruppen zu beobachten:

- Frauen (14,4 % vs. 6,0 % bei Männern)
- Adenokarzinome (13,9 % vs. 3,8 und 4,5 % bei anderen histologischen Befunden)
- Personen, die nie geraucht haben (24,7 % vs. 3,9 %)

Die höheren Ansprechraten schlugen sich allerdings nicht in längeren Überlebensraten nieder, so dass anzunehmen ist, dass auch Patienten von der Therapie profitieren, die objektiv nicht ansprechen, bei denen also keine Verkleinerung des Tumors beobachtet werden kann. Sie profitieren möglicherweise durch ein längeres Erhalten des Status quo.

Häufigste unerwünschte Wirkungen in der Erlotinib-Gruppe waren Akne-ähnlicher Hautausschlag, so genannter „Rash“, und Durchfälle. Rash trat bei

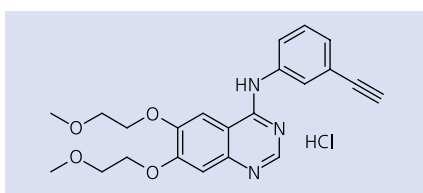


Abb. 1. Erlotinib

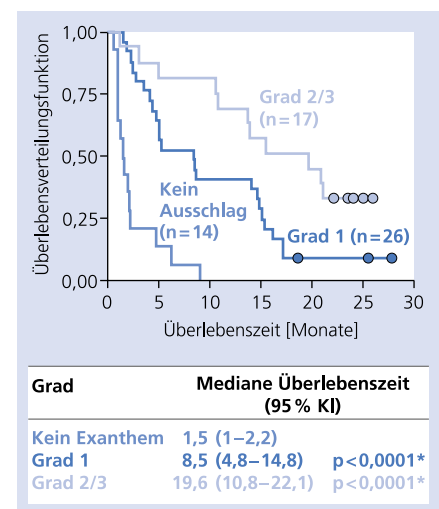


Abb. 2. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ausschlags * vs. kein Ausschlag

75 % der Patienten in der Verum-Gruppe auf, bei 9 % entsprach die Ausprägung Grad 3 oder 4. Durchfälle kamen bei 54 % der Patienten, die mit Erlotinib behandelt wurden, vor, bei 6 % als Grad 3 oder 4. In der Placebo-Gruppe waren diese unerwünschten Wirkungen signifikant seltener (Rash: 17 %, 0 % Grad 3/4; Diarrhö: 18 %, <1 % Grad 3/4).

Interessant ist die Beobachtung in einer Phase-II-Studie, dass Patienten, bei denen ein Rash Grad 2 oder schlimmer aufgetreten ist, im Vergleich zu Patienten ohne oder mit leichtem Hautausschlag signifikant längere Überlebenszeiten hatten (Abb. 2). Der Zusammenhang wird derzeit weiter untersucht.

Bei einer Therapiepause von zum Beispiel einer Woche geht der Hautausschlag prompt zurück, eine Reexposition mit einer niedrigeren oder auch der gleichen Dosierung muss nicht er-

neut zu Rash führen. Auch spontane Remissionen unter anhaltender Therapie werden berichtet – eine individuelle Entscheidung in enger Abstimmung zwischen Arzt und Patient ist an dieser Stelle gefragt. Rash wurde auch bei anderen Tyrosinkinase-Hemmern, zum Beispiel Gefitinib beobachtet.

Ausblick

In Zukunft dürften also in der Second-Line-Therapie des NSCLC Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib zur Verfügung stehen. Pemetrexed war in Studien bei gleicher Wirksamkeit besser verträglich als Docetaxel. Direkte Vergleichstudien zwischen Pemetrexed und Erlotinib gibt es leider nicht, ein Vorteil von Erlotinib ist die Möglichkeit der oralen Applikation. Denkbar ist auch, dass bei Tumorprogression nach Se-

cond-Line-Therapie mit der einen Substanz, eine Third-Line-Therapie mit der anderen Substanz versucht werden kann.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian Manegold, Mannheim, Dr. med. Martin Reck, Großhansdorf, Presse-seminar „Neue Therapie für Lungenkrebspatienten: EGFR-Hemmer Erlotinib verlängert signifikant das Überleben“, veranstaltet von Hoffmann-La Roche anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Berlin, 18. März 2005.

Shepard FA, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. ASCO Annual Meeting, 2004.

Bettina Polk,
Stuttgart

Chronisch lymphatische Leukämie

Monoklonale Antikörper verbessern die Therapieergebnisse

Monoklonale Antikörper können entsprechend erster Studienergebnisse die Therapieergebnisse der Erstlinienbehandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) verbessern. Standard der CLL-Erstlinienbehandlung ist derzeit die Kombinationstherapie mit Fludarabin (Fludara®) plus Cyclophosphamid (Endoxan®).

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform in westlichen Industrienationen: Maligne B-Lymphozyten mit geringer Teilungsrate und zugleich verlängerter Überlebenszeit akkumulieren langsam. In den letzten Jahren wurden verschiedene Prognosefaktoren für die CLL identifiziert. Diskutiert werden zwei Krankheitsformen:

- *CLL mit aggressivem Verlauf* (ungünstige Prognose): keine Mutation des IgVh-Gens („Immunoglobulin heavy-chain variable-region gene“), Expression der Tyrosinkinase ZAP-70 (Funktion noch nicht geklärt, Expression korreliert mit Mutationsstatus des IgVh-Gens)

- *CLL mit langsamem Verlauf* (günstige Prognose): Mutation des IgVh-Gens

Als weitere Parameter werden unter anderem Oberflächenmarker der Zellen (z. B. CD38 [„cluster of differentiation“) und beispielsweise die Aktivität der Lipoprotein-Lipase für die Prognose der CLL betrachtet. Die beobachteten Veränderungen korrelieren auch hier mit Veränderungen des IgVh-Gens.

Erstlinienbehandlung

Bei 278 Patienten mit bisher unbehandelten CLL wurden zwei verschiedene Erstlinienbehandlungen miteinander verglichen: eine Fludarabin-Monotherapie (25 mg/m² Tag 1–5, Wiederholung Tag 28) wurde mit der Kombinati-

onstherapie *Fludarabin* (20 mg/m² Tag 1–5, Wiederholung Tag 28) *plus Cyclophosphamid* (500 mg/m² Tag 1) verglichen. Mit der *Kombinationstherapie* konnte ein *deutlich verbessertes Gesamtansprechen* (74 % unter Kombinationstherapie versus 54 % unter Fludarabin-Monotherapie) und ein signifikant *verlängertes progressionsfreies Überleben* (41 Monate unter Kombinationstherapie versus 17,7 Monate unter Fludarabin-Monotherapie) erreicht werden. In dieser Studie erhielten Patienten der Kombinationstherapie-Gruppe als Begleitmedikation G-CSF-stimulierenden Faktor sowie eine antibiotische Prophylaxe. Schwere Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie, der LRF CLL4-Studie, in die 730 CLL-Patienten eingeschlossen wurden, liegen noch nicht vor. Im Rahmen dieser Studie werden drei Behandlungsstrategien miteinander verglichen: eine Chloarambucil-Monotherapie (Leukeran®), eine Fludarabin-Monotherapie und die *Kombinationstherapie Fludarabin plus Cyclophosphamid*. Erste Studienanalysen zeigen, dass die Hälfte der

Patienten mit Verlust genetischen Materials von Chromosom 17 (17p-Deletion, betrifft das Tumorsuppressorgen p53, was zu einer Deregulation des Zellzyklus führt) auf eine solche Therapie überhaupt nicht ansprechen, oder die Krankheit trotz Therapie progredient verläuft. Patienten mit einer 17p-Deletion zeigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 67 %, bei Patienten ohne solche Veränderungen beträgt sie dagegen 87 %. Insgesamt *korreliert* das Ansprechen auf die Therapie *invers* mit der Zahl der Zellen mit 17p-Deletion (kritische Schwelle liegt bei 20 % 17p-deletierter B-Lymphozyten).

Ein besonderes Problem bei der Therapie von CLL-Patienten ist die *autoimmunhämolytische Anämie*. In der LRF CLL4-Studie lag die Inzidenz dieser Komplikation bei 9,2 % (12,7 % unter Chlorambucil- und 9,9 % unter Fludarabin-Monotherapie sowie 2,7 % unter der Kombinationstherapie Fludarabin plus Cyclophosphamid). Fludarabin induzierte eine autoimmunhämolytische Anämie seltener; wenn jedoch eine solche Komplikation auftrat, verlief sie schwerwiegender. Insgesamt zeigten Patienten mit einer autoimmunhämolytischen Anämie einen ungünstigeren Verlauf und somit eine schlechtere Prognose.

Erste Erfahrungen gibt es auch in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit *monoklonalen Antikörpern*. So wurde in einer klinischen Studie die Dreifach-Kombinationstherapie Rituximab (MabThera®: 375 mg/m² Tag 1) plus Pentostatin (Nipent®: 2 mg/m², Tag 1) plus Cyclophosphamid (Endoxan®: 600 mg/m², Tag 1) alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen eingesetzt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Granulozyten-stimulierenden Faktor und Aciclovir-Prophylaxe. Die Gesamtansprechrate betrug 100 %, wobei 39 % der Patienten eine komplette Remission und 61 % eine partielle Remission zeigten. Bei jedem dritten Patienten entwickelte sich eine Neutropenie.

Im Rahmen anderer Studien werden derzeit auch monoklonale Antikörper wie *Rituximab* (MabThera®) und *Alemtuzumab* (MabCampath®) als Alternati-

ve oder Kombinationspartner zusammen mit Fludarabin plus Cyclophosphamid eingesetzt. Ob diese Kombinationstherapien zu einer weiteren Verbesserung des Behandlungserfolgs führen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Jedoch traten unter Gabe von Alemtuzumab häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auf als unter Gabe von Chlorambucil, insbesondere fanden sich häufiger symptomatische Reaktivierungen einer Infektion mit Cytomegalie-Viren, die jedoch alle auf eine Therapie mit Ganciclovir ansprachen.

Konsolidierungstherapie

Die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers *Alemtuzumab* in der Konsolidierungstherapie wurde in einer Studie nachgewiesen. Unabhängig davon, ob die Erstlinientherapie mit Fludarabin allein oder mit der Kombinationstherapie Fludarabin plus Cyclophosphamid durchgeführt wurde, führte Alemtuzumab zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Rezidivtherapie

Eine neue therapeutische Option zur Behandlung des CLL-Rezidivs ist das *Antisense-Oligonukleotid* Oblimersen (vorgesehener Handelsname Genasense®), das an die mRNA für das antiapoptotische Protein bcl-2 bindet und damit die Bildung von bcl-2 hemmt, wodurch die Tumorzellen für Apoptosesignale wieder empfindlicher werden. In einer klinischen Studie wurde diese Substanz zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Fludarabin plus Cyclophosphamid bei Patienten mit einem Rezidiv eingesetzt. Dadurch konnte zwar die *Remissionsrate* signifikant von 7 % auf 16 % *gesteigert* werden, aber das Gesamtansprechen und das progressionsfreie Überleben wurden nicht verbessert.

Dagegen konnte durch die subkutane Gabe von Alemtuzumab bei Patienten mit einem Rezidiv eine günstige Wirkung, und zwar unabhängig vom Risikoprofil der Patienten, also auch bei Hochrisiko-Patienten mit genetischer Veränderung nachgewiesen werden. Insgesamt sprachen 48 % der Patienten

auf dieses Therapieprinzip an. Ähnlich sind die Ergebnisse der *Vierfach-Kombinationstherapie* (Cyclophosphamid, Fludarabin, Alemtuzumab und Rituximab). Insgesamt konnte durch diese Vierfach-Kombinationstherapie bei 58 % der Patienten mit rezidivierter refraktärer CLL Wirksamkeit beobachtet werden, wobei 23 % der Patienten eine komplette und 35 % eine partielle Remission zeigten.

Eine weitere neue Option für die Behandlung eines CLL-Rezidivs ist *Flavopiridol*. Diese Substanz hemmt Cyclin-abhängige Kinasen, die für das Fortschreiten des Zellzyklus wichtig sind, und zeigt wachstumshemmende aber auch Apoptose-begünstigende Wirkung. In einer ersten Studie mit dieser Substanz bei 23 vorbehandelten Patienten konnte bei 43 % eine partielle Remission erreicht werden. Die Toxizität scheint allerdings recht hoch zu sein. Auch hier war das Ansprechen unabhängig von Prognosefaktoren.

Autologe Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation ist bei *Hochrisiko-Patienten* mit CLL eine *therapeutische Option*, die bei einer Sterblichkeit von 5 % zu einem ereignisfreien Überleben von etwa 5 Jahren führt. Ob diese Therapieoption effektiver ist als die neue Standardtherapie Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. C. Wendtner, Köln, Post-Meeting der Jahrestagung 2004 der „American Society of Hematology“ (ASH) in San Diego, „Breaking News“, CLL, Köln, 2. Februar 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Multiples Myelom

Thalidomid ist wirksam – zugleich aber toxisch

Thalidomid steigerte sowohl den Anteil kompletter Remissionen als auch das durchschnittliche progressionsfreie Überleben von Patienten mit multiplem Myelom deutlich; verglichen wurde die etablierte Therapie (Melphalan und Prednison) mit der Therapie plus zusätzlich Thalidomid. Gleichzeitig stieg allerdings auch die Toxizität der Therapie deutlich.

Derzeit ist die Standardtherapie von Patienten mit multiplem Myelom altersabhängig:

- Bei über 70-Jährigen: Kombinationstherapie mit Melphalan (Alkeran®) und Prednison (Decortin®)
- Bei unter 70-Jährigen: Induktionstherapie mit Hochdosis-Chemotherapie: Melphalan, Doxorubicin (Adriblastin®), Prednison und Bendamustin (Ribomustin®) sowie autologe Stammzelltherapie

Gegenstand aktueller klinischer Studien sind neue effektivere Strategien für die Induktions-, Konsolidierungs-, Erhaltung- und Rezidivtherapie des multiplen Myeloms.

Induktionstherapie

Die Therapie mit *Thalidomid* ist ein neuer vielversprechender Ansatz: Bei 177 Patienten (65 bis 85 Jahre alt) wurde die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (100 mg täglich) mit der etablierten Therapie Melphalan (4 mg/m² über 7 Tage) und Prednison (40 mg/m²) verglichen. Durch die zusätzliche Gabe von Thalidomid konnte die Rate an *kompletten Remissionen* von 5,4 % auf 27,7 % gesteigert und das *durchschnittliche progressionsfreie Überleben* der Patienten von 13,7 auf 25,2 Monate verlängert werden.

Die starke Zunahme schwerer Nebenwirkungen bei der Therapie mit Thalidomid ist jedoch ein Problem: So stieg die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen von 4 % auf 19 % und von Neuropathien von 11 % auf 41 %.

Die Therapie mit Thalidomid wurde auch bei jüngeren Patienten in einer klinischen Studie getestet. Die Kombination von Thalidomid mit Dexamethason (Dexamethason Jenapharm®) wurde mit einer Dexamethason-Monotherapie ver-

glichen. Auch hier führte Thalidomid zu besseren Therapieergebnissen: Die Gesamtansprechrate konnte von 59 % auf 73 % und die Rate kompletter Remissionen von 0 % auf 4 % gesteigert werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten auch in dieser Studie häufiger unter der Therapie mit Thalidomid auf. Ein deutlich *geringeres Nebenwirkungspotenzial* zeigte dagegen bisher in tierexperimentellen Untersuchungen das *Thalidomid-Derivat* Lenalidomid, das zugleich 10 000- bis 50 000fach stärkere Wirkung als Thalidomid besitzt. In einer ersten klinischen Studie wurde diese Substanz in Kombination mit Dexamethason eingesetzt. Bereits nach dem ersten Zyklus zeigte sich bei 83 % der Patienten eine *partielle Remission*. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen, insbesondere Neutropenie und Neuropathie war deutlich geringer als unter der Therapie mit Thalidomid. Kein Patient entwickelte in dieser Studie eine tiefe Beinvenenthrombose.

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Die Effektivität einmaliger oder zweimaliger *Stammzelltransplantation* in der Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie wird derzeit kontrovers beurteilt. Entsprechend neuer Studienergebnisse ist eine zweite Stammzelltransplantation nur dann vorteilhaft, wenn keine komplette Remission nach der ersten Transplantation erreicht wurde. Eine dritte Transplantation dürfte nur nach einem langen transplantationsfreien Intervall sinnvoll sein.

Der Stellenwert einer Therapie mit *Alpha-Interferon* im Rahmen der Erhaltungstherapie wurde in einer klinischen Studie untersucht. Dabei ergab sich kein Vorteil nach Gabe von Alpha-Interferon

– in der Erhaltungstherapie zeigte Alpha-Interferon keine Wirkung.

Das *Bisphosphonat Pamidronsäure* (Aredia®) hat dagegen einen wichtigen Stellenwert in der Erhaltungstherapie zur Vermeidung von Frakturen und Knochenschmerzen. Wird Pamidronsäure mit Thalidomid kombiniert, so kann dadurch die protektive Wirkung auf ossäre Komplikationen nicht verbessert werden. Allerdings wurde durch die zusätzliche Gabe von Thalidomid das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren von 37 % auf 56 % gesteigert.

Rezidivtherapie

Eine schwierige Situation ist die Behandlung eines Rezidivs. Eine neue vielversprechende therapeutische Option zur Behandlung eines Rezidivs ist *Bortezomib* (Velcade®). Bei dieser Substanz handelt es sich um den ersten zugelassenen Proteasom-Inhibitor. Proteasome sind Enzymkomplexe, die den Abbau von Signalproteinen steuern, die für das Überleben der Tumorzellen, also für die Zellvermehrung, Zelladhäsion und Angiogenese wichtig sind. Die Hemmung der Proteasomen verhindert den intrazellulären Proteinabbau; durch die intrazelluläre Anreicherung nicht abgebauter Proteinen wird eine Vielzahl von Signalkaskaden in der Tumorzelle unterbrochen. Dies führt zu einer Hemmung des Tumorwachstums, der Angiogenese, der Interaktion von Tumorzellen mit gesunden Zellen des Knochenmarks und zu einer gesteigerten Apoptoserate der Tumorzellen. In einer ersten vergleichenden Studie wurde Bortezomib mit Dexamethason bei Patienten mit rezidierten multiplen Myelom verglichen; es ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Bortezomib-Gruppe – das progressionsfreie Intervall konnte um 58 % verlängert werden.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Peter Borchmann, Köln, Post-Meeting der Jahrestagung 2004 der „American Society of Hematology“ (ASH) in San Diego, „Breaking News“, Multiples Myelom, Köln, 2. Februar 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Topotecan wöchentlich zur Rezidivtherapie

Zur Rezidivtherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird Topotecan (Hycamtin®) üblicherweise an fünf aufeinander folgenden Tagen als Bolus-Injektion verabreicht. Erste viel versprechende Ergebnisse liegen mittlerweile auch mit der wöchentlichen Gabe von Topotecan vor. Sie erwies sich in Phase-I/II-Studien als gut verträglich, ohne dass die antineoplastische Wirksamkeit gegenüber der 5-tägigen Applikation reduziert war. Die wöchentliche Gabe von Topotecan wird derzeit in randomisierten Studien überprüft.

Der Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan gilt als wirksame und sichere Rezidivtherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Klassischerweise wird Topotecan an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Eine einmal wöchentliche Gabe würde die Therapie erleichtern, da die Patientin nur einmal pro Woche zum Arzt muss. Im Rahmen der bislang durchgeführten Phase-I/II-Studien vertrugen die Patientinnen die wöchentliche Therapie mit Topotecan gut, ohne dass die Wirksamkeit der Behandlung im Vergleich zur 5-tägigen Gabe reduziert war. In einer multizentrischen US-amerikanischen Phase-II-Studie [Morris et al., Proc ASCO 2002;21:173b; Update ASCO 2003] wurden 26 rezidierte Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Platin/Taxan-haltiger Vorbehandlung mit 4,0 mg/m² Topotecan pro Woche behandelt. Die Patientinnen galten als Platin-sensibel, da sie nach Platin/Paclitaxel mindestens sechs Monate rezidivfrei gewesen waren. Sieben der 26 Patientinnen (28 %) erreichten eine objektive Remission (Tumorrückbildung > 50 %). Die Patientinnen mit objektiver Remission blieben im Median sieben Monate (28,3 Wochen) ohne erneutes Tumorwachstum. Bei sechs weiteren Patientinnen wurde eine vorübergehende Stabilisierung ihrer Erkrankung erreicht; sie blieben bis zu 32 Wochen ohne erneute Tumorprogression (Spanne: 5–32). Mit im Median sieben Wochen bis zum maximalen Therapieerfolg sprachen die Patientinnen vergleichsweise schnell auf die Behandlung an.

Vergleichbare antineoplastische Wirksamkeit

Dies entspricht den Ergebnissen, die von der klassischen 5-tägigen Gabe von Topotecan bei Platin-sensiblen Patientinnen bekannt sind. Damit erreicht etwa ein Drittel der Patientinnen eine objektive Tumorrückbildung; bei bis zu 50 % der Patientinnen kommt es vorübergehend zum Wachstumsstillstand des Tumors. Die Ansprechrate mit Topotecan liegt damit höher als bei den meisten anderen Substanzen, die im Rahmen der Rezidivtherapie eingesetzt werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit Topotecan versus Treosulfan (Ovastat®) zeigte sich dies auch in einem signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der mit Topotecan behandelten Patientinnen. Letztere überlebten im Median zwei Monate länger (13 versus 11 Monate; $p=0,0235$; AGO-Ovar 2.3-Studie).

Wöchentliche Gabe gut verträglich

Die bislang vorliegenden Daten deuten auf eine gute, möglicherweise sogar verbesserte Verträglichkeit der wöchentlichen Therapie mit Topotecan hin. Therapieverzögerungen waren in 13 % aller Behandlungszyklen notwendig, dabei 9 % wegen hämatologischer Ereignisse. Die Myelosuppression ist die Hauptnebenwirkung von Topotecan. Ihre Inzidenz liegt bei 5-tägiger Gabe relativ hoch, wenngleich sie in der Regel klinisch nicht relevant ist und subjektiv von den Patientinnen nicht oder kaum wahrgenommen wird. Febrile Neutropenien oder Infektionen sind selten. Bei wöchentlicher Therapie mit Topotecan war die Inzidenz der Myelosuppressi-

on niedrig. Es traten keine Grad-3/4-Thrombozytopenien und keine Grad-4-Anämien auf. Nur eine Patientin entwickelte eine Grad-4-Neutropenie. Schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren ebenfalls selten: Zwei Patientinnen entwickelten eine Grad-3-Fatigue und eine Patientin hatte gastrointestinale Probleme (Grad 3).

Laufende Studien

Derzeit haben die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) und die amerikanische gynäkologisch-onkologische Gesellschaft (GOG) jeweils eine randomisierte Studie mit wöchentlicher Gabe von Topotecan initiiert. Die NOGGO vergleicht im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie die wöchentliche Infusion von 4,0 mg/m² Topotecan (Tag 1, 8, 15; alle 28 Tage) mit der klassischen 5-tägigen Gabe von 1,25 mg/m² Topotecan (alle 21 Tage). Aufgenommen werden *Platin-resistente Patientinnen* (Rezidiv ≤ 6 Monate nach Ende der Primärtherapie mit Platin/Taxan) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Diese Frauen haben eine besonders ungünstige Prognose, so dass der Verträglichkeit der Behandlung und der damit einhergehenden Lebensqualität der Patientinnen eine besondere Bedeutung zukommt.

Die GOG untersucht das wöchentliche Schema mit Topotecan bei rezidierten Patientinnen mit *Platin-sensiblen Ovarialkarzinom*, so dass sich beide Studiergebnisse in ihrer Aussage ergänzen können. Die Ergebnisse dienen nicht nur dazu, Wirksamkeit und Verträglichkeit der wöchentlichen Gabe von Topotecan zu validieren; weitere potenzielle Vorteile könnten eine verbesserte Compliance und Lebensqualität der Patientinnen sowie die einfachere Kombination mit anderen Zytostatika sein.

Quelle

Prof. Dr. med. Thomas Herzog, New York (USA), Dr. med. Gülsen Oskay-Özcelik, Berlin, NOGGO-GSK Symposium „Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms: Möglichkeiten und Grenzen im Jahr 2005“, Hamburg, 23. April 2005.

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Osteoporose

Ibandronsäure – nur noch einmal monatlich

Die monatliche Einnahme von Ibandronsäure ist ebenso effektiv wie die tägliche Gabe, dies dürfte zu einer Verbesserung der Compliance führen. Auf einer Pressekonferenz von Hoffmann La-Roche und GlaxoSmith Kline im Rahmen des Kongresses Osteologie 2005 in Basel wurden Vergleichstudien vorgestellt.

Voraussetzung für eine Reduktion der Frakturrate bei Frauen mit Osteoporose durch Bisphosphonate ist die tatsächliche Einnahme der Wirkstoffe. Allerdings ist die Compliance oft schlecht, was in erster Linie an den komplexen Einnahmeregeln liegen dürfte. Verbessert hat sich die Therapietreue, seitdem Bisphosphonate nur noch einmal pro Woche eingenommen werden müssen. Eine weitere Verbesserung wird erwartet, wenn die Tabletteneinnahme nur noch einmal monatlich nötig ist.

Ibandronsäure hat sich in höherer Dosierung bereits bei der Behandlung von Knochenmetastasen bewährt, wurde aber auch bei Osteoporose untersucht. Mit dem Bisphosphonat wurden in der BONE-Studie (Ibandronat osteoporosis trial in North America and Europe) doppelblind randomisiert 2946 Frauen (Knochendichte T-Score unter 2,0

in mindestens einem Wirbelkörper) im Alter von 55 bis 80 Jahren behandelt, und zwar Placebo-kontrolliert mit täglich 2,5 mg Ibandronsäure oral oder intermittierend jeden zweiten Tag mit 20 mg Ibandronsäure 12-mal alle drei Monate. Parallel erhielten die Frauen Calciumsalz und Vitamin D. Während die Knochendichte in der Placebo-Gruppe um 1,3 % zunahm, stieg sie bei täglicher Einnahme von Ibandronsäure innerhalb der drei Studienjahre um 6,5 %. Parallel dazu wurde eine relative Reduktion der neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen um 62 % und eine um 69 % verminderte Rate nichtvertebraler Frakturen registriert. Die Verträglichkeit war gut mit einer Nebenwirkungsrate auf Placebo-Niveau.

Ob die monatliche Gabe der täglichen Einnahme ebenbürtig ist, wurde in der MOBILE-Studie (Monthly oral ibandro-

nat in ladies) geprüft, einer randomisierten Doppelblind-Studie, die über zwei Jahre läuft und deren Ein-Jahres-Daten bereits vorliegen. 1277 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (T-Score unter 2,5) wurden mit Ibandronsäure behandelt, und zwar entweder mit einer Dosis von 2,5 mg täglich, 150 mg monatlich oder einer monatlichen Dosis von 100 mg, die außerdem in einer weiteren Gruppe auf zwei Einzeldosen an zwei aufeinander folgenden Tagen aufgeteilt wurde. Primärer Endpunkt der Studie war die Knochendichte. In allen untersuchten Gruppen zeigte sich ein vergleichbarer Anstieg der Knochendichte im ersten Behandlungsjahr. Auch in der MOBILE-Studie zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Ibandronsäure ohne Unterschied in allen Studienarmen.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. P. Hadji, Marburg, Priv.-Doz. Dr. Marius Kraenzlin, Basel, Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin, Pressekonferenz „Postmenopausale Osteoporose: Ibandronat bald als Monatstablette“ veranstaltet von Hoffmann La-Roche und GlaxoSmith Kline anlässlich des Kongresses „Osteologie 2005“, Basel, 4. März 2005.

Christine Vetter,
Köln

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. 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, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 928-28, Fax (083 95) 76 44.

Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 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 € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. 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. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 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.

Hinweis

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



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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