

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 4
April 2004

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. 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. Kriegstein, 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
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg
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 Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Dietmar Winkler und Siegfried Kasper, Wien

Escitalopram

97

Carsten Bokemeyer, Jörg Thomas Hartmann und Hans-Peter Lipp,
Tübingen

Chemotherapie-assoziierte Anämie

103

Behandlung mit Darbepoetin alfa

Übersicht

Ralf Stahlmann und Rainard Fuhr, Berlin

Azithromycin

110

Klinisch-pharmakologische Aspekte der oralen und intravenösen
Therapie

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

119

Prophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose: Niedrige INR-Werte reichen nicht
Arteriosklerose-Progression: Aggressives Lipid-Management effektiver
Herzinfarkt: Valsartan ebenso wirksam wie Captopril
Herztransplantation: Everolimus effizienter gegen Transplantat-Vaskulopathie als Azathioprin
Chronisch-myeloische Leukämie: Progressionswahrscheinlichkeit unter Imatinib herabgesetzt
Azol-Antimykotika: Voriconazol bei ZNS-Aspergillose

Aus Forschung und Entwicklung

123

Chronisches Vorhofflimmern: Thromboembolieprophylaxe mit Ximelagatran
Myokardinfarkt: Intrakoronare Stammzelltransplantation verkleinert Infarktareal

Nebenwirkungen

125

Antidepressiva bei Herzpatienten: SSRI sind weitgehend sicher

Therapiehinweise

126

Krebserkrankungen: Epoetin verbessert Lebensqualität bei Fatigue
Multiple Sklerose: Immunglobuline als Alternative bei Kontraindikationen
gegen First-Line-Therapie
HIV-Therapie: Lopinavir/Ritonavir-Kombination seit fünf Jahren ohne Resistenzen

Impressum

128

Escitalopram

Dietmar Winkler und Siegfried Kasper, Wien

Escitalopram (Cipralex®), das neueste Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor), ist das S-Enantiomer der chiralen Substanz Citalopram. Verglichen mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern besitzt Escitalopram die höchste Rezeptor-Spezifität für den Serotonin-Transporter. Es weist eine lineare Pharmakokinetik und ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf. Klinische Studien haben die Wirksamkeit von Escitalopram in der Akuttherapie, aber auch in der Langzeittherapie depressiver Erkrankungen gezeigt. Weiterhin hat sich die Substanz als effektiv in der Therapie der generalisierten Angststörung, der Panikstörung und der sozialen Phobie erwiesen. Escitalopram hat insgesamt ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei sich die Abbruch-Rate aufgrund von Nebenwirkungen in doppelblinden Studien nicht von der unter Plazebo unterscheidet.

Arzneimitteltherapie 2004;22:97-102.

Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen [1]. Die Lebenszeitprävalenz von depressiven Episoden in Stichproben der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 10 bis 25 % für Frauen und 5 bis 10 % für Männer [2, 3]. Depressive Erkrankungen sind meist chronische oder rezidivierende Erkrankungen, die mit erhöhter somatischer (unter anderem kardialer) Morbidität [4–6] und teilweise gravierenden sozialen Konsequenzen [7] verknüpft sind. Unter allen Krankheiten, die ein suizidales Risiko mit sich bringen, steht die Depression mit Abstand an der Spitze [8]. Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation („Global Burden of Disease“) [9] stellen Depressionen eine größere Beeinträchtigung für Erkrankte dar als alle anderen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen, was ihnen auch eine sehr wichtige volkswirtschaftliche Bedeutung zukommen lässt [10].

Während früher eine Langzeittherapie depressiver Erkrankungen aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials trizyklischer Antidepressiva oft problematisch war [11, 12], konnte durch die Entwicklung besser verträglicher, neuerer Sub-

stanzen wie der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer die für eine Rückfallsprophylaxe so wichtige *Compliance* der Patienten entscheidend verbessert werden [13].

Citalopram (Cipramil®, Sepram®) ist eine chirale Verbindung, die als Raze-mat von R- und S-Citalopram (Escitalopram) vorliegt [14]. Citalopram wurde 1989 in die Therapie eingeführt und ist derzeit in 82 Ländern registriert. Über 79 Mio. Menschen wurden seither mit Citalopram behandelt. Dabei hat es sich als ein sicheres, wirksames und gut verträgliches Antidepressivum erwiesen [15–17].

Die Verbesserung eines Medikaments im Sinne einer Isolierung der wirksamen Komponente und der Entfernung der unwirksamen Bestandteile ist eine interessante Entwicklung, die sich in den letzten Jahren in verschiedenen Indikationsgebieten als sinnvoll erwiesen hat [18–20].

Eigenschaften von Escitalopram

Citalopram und Escitalopram (Abb. 1) sind chemisch nicht mit anderen Anti-

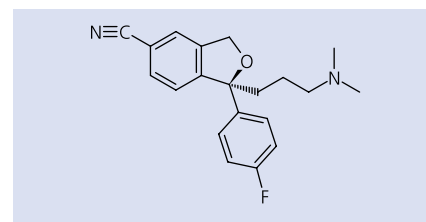


Abb. 1. Escitalopram (Cipralex®)

depressiva verwandt. Im Fertigarzneimittel wird Escitalopram als Oxalat eingesetzt. 1 mg Escitalopram entsprechen 3,1 µmol (1 mg Escitalopram-Oxalat ~ 2,4 µmol). Die Substanz steht derzeit als orale Zubereitung in Filmtabletten mit 5, 10, 15 und 20 mg zur Verfügung.

Pharmakodynamik

Escitalopram ist die therapeutisch wirksame Komponente von Citalopram. Experimente *in vitro* [21, 22] und *in vivo* [23–25] haben gezeigt, dass S-Citalopram eine rund 167fach höhere Affinität

Für die Verfasser:

Dr. med. univ. Dietmar Winkler, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-Mail: dietmar.winkler@akh-wien.ac.at

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Escitalopram nach der Gabe von Escitalopram (20 mg) bzw. Citalopram (40 mg) [nach 37]

Parameter	Escitalopram 20 mg	Citalopram 40 mg
Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	3,0 ± 1,5	3,2 ± 2,4
Maximale Plasmakonzentration C_{max} [ng/ml]	18,8 ± 4,5	21,1 ± 5,5
Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0-\infty}$ [h · nmol/l]	637 ± 356	685 ± 376
Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	26,7 ± 10,9	26,3 ± 10,8
Clearance [l/h]	39,6 ± 18,0	7,9 ± 4,6

tät zum Serotonin-Transporter (SERT, 5-HTT) aufweist als R-Citalopram. In Tiermodellen von Depression [26, 27] und Angst [28, 29] hat sich ebenfalls die S-Form als wirksam im Vergleich zum R-Enantiomer erwiesen. Die zusätzliche Gabe von R-Citalopram scheint dagegen die Wirkung von Escitalopram zu hemmen, was auf Rezeptor- und auf neuronaler Ebene bestätigt werden konnte [30, 31]. Im Gegensatz zu allen anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern besitzt Escitalopram eine *hohe Affinität* zu einer allosterischen Modulationsstelle am SERT, über die die Bindungsstabilität des SSRI-SERT-Komplexes und damit die Rückaufnahmehemmung erhöht wird [32].

Escitalopram weist keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu über 140 Neurotransmitter-Rezeptoren, insbesondere den Dopamin-Rezeptoren D_1 und D_2 , den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, α_1 - und α_2 -Rezeptoren, zum Histamin-H₁-Rezeptor sowie zu den Muscarin-Rezeptoren auf [25]. Die mäßige Affinität von Citalopram zum H₁-Rezeptor ist auf das R-Isomer zurückzuführen. Insgesamt ist die Rezeptorspezifität von Escitalopram in Vergleich zu allen anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern am höchsten [33].

Die Latenzzeit bis zur Wirkung von Escitalopram wurde unter anderem im Tiermodell untersucht. Dazu bediente man sich des CMS-Modells bei Ratten (chronic mild stress – leichter chronischer Stress), womit die Fähigkeit von antidepressiver Therapie zur Verminderung von stressbedingtem Verhalten gemessen wird. Escitalopram war in

der Lage, die verminderte Sucrose-Aufnahme in gleichem Ausmaß wie andere Antidepressiva zu erhöhen, doch war die *Zeit bis zum Wirkungseintritt kürzer*: Die ersten Effekte waren nach einer Woche zu messen [34], bei anderen Substanzen wie beispielsweise Imipramin waren signifikante Resultate erst nach drei bis vier Wochen bemerkbar [35].

Pharmakokinetik

Escitalopram wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (t_{max}) werden nach etwa 3 Stunden erreicht; in einem Dosisbereich zwischen 10 bis 30 mg besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Dosis und Plasmakonzentration. Die Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt rund 30 Stunden, was eine tägliche Einmaldosierung erlaubt [36, 37] (Tab. 1). Die Lipophilie von Escitalopram bestimmt (wie bei Citalopram) dessen Verteilung im Gewebe: Das Verteilungsvolumen beträgt 10 bis 25 l/kg, was höhere Konzentrationen im Gewebe als im Plasma erwarten lässt. Verteilungswerte von ¹⁴C-Citalopram legen eine Anreicherung hauptsächlich in den Ausscheidungsorganen und in der Lunge mit relativ geringen Konzentrationen im Gehirn nahe. Im Tierversuch wird Escitalopram innerhalb von 24 Stunden nach Einmalgabe der Substanz nahezu vollständig aus dem ZNS eliminiert. Citalopram passiert die Blut-Plazenta-Schranke und wird in geringem Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden [38]. Ähnliche Resultate können für Escitalopram angenommen werden.

Escitalopram wird hauptsächlich hepatisch, aber auch renal eliminiert [39]. Der Abbau der Substanz im menschlichen Gehirn und im Rattenhirn vollzieht sich vorwiegend über die Monoaminoxidase (MAO) [40]. In-vitro-Analysen an Lebermikrosomen haben ergeben, dass Escitalopram in der Leber parallel über die P450-Isoenzyme *CYP3A4*, *CYP2C19* und *CYP2D6* zu seinem Hauptmetaboliten S-DCT (S-Desmethylycitalopram) umgewandelt wird [41, 42]. Eine weitere Demethylierung von S-DCT durch *CYP2D6* führt beim Menschen zum Nebenmetaboliten S-DDCT (S-Didesmethylycitalopram). Sowohl S-DCT als auch S-DDCT zeigen eine gewisse biologische Aktivität durch geringe Affinität zum SERT, die aber klinisch nicht ins Gewicht fällt. Durch parallele Metabolisierung über drei verschiedene Isoenzymformen soll die Wahrscheinlichkeit sinken, dass Escitalopram durch einen genetischen Polymorphismus des P450-Systems kumulieren kann. Lediglich bei Patienten, die als *Poor Metabolizer* über *CYP2C19* bekannt sind, sollte aus Sicherheitsgründen mit der halben Initialdosis begonnen werden. Die Substanz scheint die restlichen P450-Isozyme kaum zu beeinflussen, was das Risiko für Arzneimittelinteraktionen minimiert [43]. Besonders wichtig erscheint auch darauf hinzuweisen, dass eine *Interkonversion*, also ein Umbau vom S- zum R-Enantiomer (und somit die Entstehung des Razemats) wie von anderen Substanzen bekannt, in vivo nicht erfolgt.

Klinische Wirksamkeit

Seit der Markteinführung wurden insgesamt mehr als 5,7 Mio. Patienten mit Escitalopram behandelt. Mittlerweile ist die Substanz in 37 Ländern registriert. In einer Reihe von methodisch hochwertigen Untersuchungen wurden Wirkungen und Verträglichkeit der Substanz in verschiedenen Indikationen untersucht. Auch in offenen Studien an gemischten Patientenpopulationen mit Depression und Angststörungen hat sich Escitalopram bewährt [44].

Akuttherapie depressiver Störungen

Die Wirksamkeit von Escitalopram in der Akuttherapie depressiver Episoden wurde in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit einer festen Dosis von 10 mg/Tag überprüft [45]: Während der achtwöchigen Behandlung erhielten die Patienten entweder 10 mg Escitalopram oder Placebo. Escitalopram übertraf die Wirksamkeit von Placebo ab Woche 1 statistisch signifikant auf der Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI-I), ab Woche 2 auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) und ab Woche 3 auf der Clinical Global Impression of Severity Scale (CGI-S).

In einer weiteren Studie [46] mit fester Dosierung wurde die klinische Wirksamkeit von Escitalopram 10 oder 20 mg, Citalopram 40 mg pro Tag und Placebo verglichen (Abb. 2 und 3). Die Therapie mit Verum war dem Placebo statistisch signifikant bei allen verwendeten Messinstrumenten (Hamilton Depression Rating Scale [HAMD], CGI-Scales, Hamilton Anxiety Scale [HAMA]) überlegen. Die Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram unterschied sich in dieser Studie nicht statistisch signifikant, doch waren 10 mg Escitalopram mindestens so wirksam wie 40 mg Citalopram und eine Therapie mit 20 mg Escitalopram zeigte eine höhere Wirksamkeit als 40 mg Citalopram.

Bisher wurden auch zwei doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer [47] bzw. schwerer Depression [48] mit Escitalopram in flexibler Dosierung durchgeführt, was den Erfordernissen des klinischen Alltags näher kommt. In diesen Untersuchungen konnte bei vergleichbarer Methode die bessere Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Placebo im MADRS bzw. HAMD nachgewiesen werden. Lepola et al. [47] benutzten Citalopram als aktive Vergleichssubstanz, wobei sich ein *früherer Wirkungsbeginn* von Escitalopram gegenüber Citalopram in allen Zielvariablen zeigte. Die mittlere tägliche Dosis in dieser Untersuchung betrug 12,6 mg/Tag für Escitalopram und 25,5 mg/Tag für Citalopram.

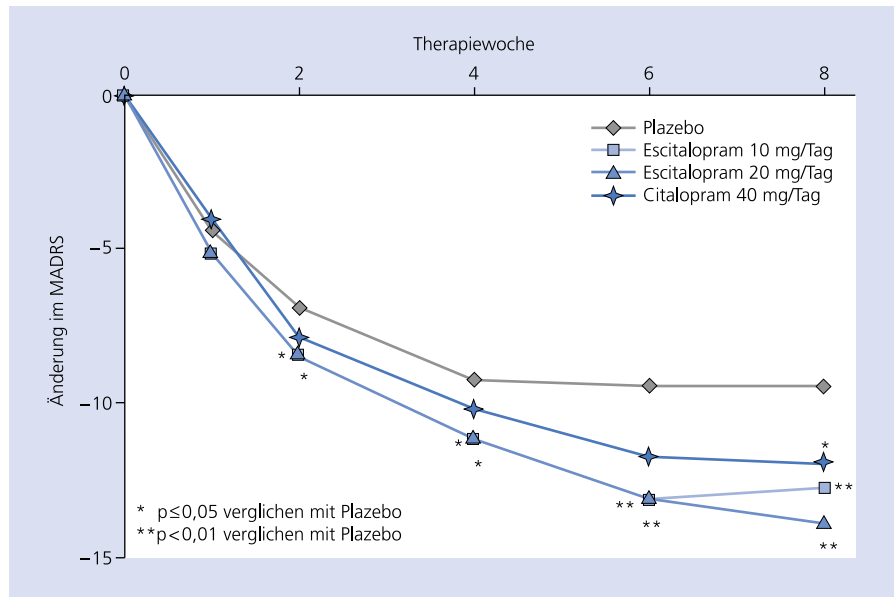


Abb. 2. Verbesserung auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bei depressiven Patienten unter Escitalopram (10–20 mg/Tag), Citalopram (40 mg/Tag) oder Placebo [nach 46]

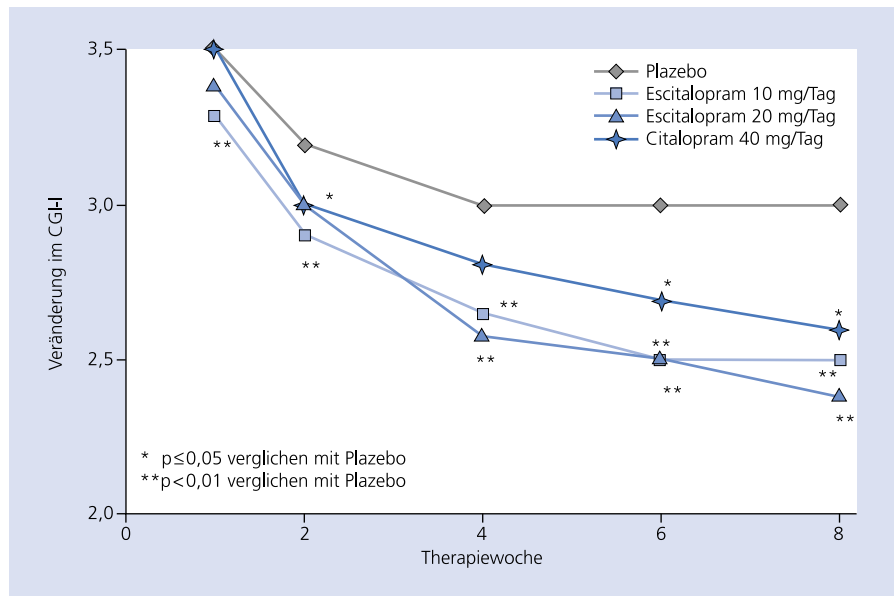


Abb. 3. Veränderung der Werte auf der Clinical Global Impressions of Improvement Scale (CGI-I) bei depressiven Patienten unter Escitalopram (10–20 mg/Tag), Citalopram (40 mg) oder Placebo [nach 46]

Keine der oben beschriebenen Studien wies allerdings eine ausreichende statistische Power auf, um einen Wirkungsunterschied zwischen Citalopram und Escitalopram zu beweisen. Gorman et al. [49] konnten jedoch drei Studien mit vergleichbarer Methode und einer Gesamtzahl von 1 321 Patienten in einer Metaanalyse zusammenfassen. Für jeden Patienten wurde zumindest eine MADRS-Messung nach der ersten Visite durchgeführt. Zielvariablen waren

MADRS, der Punkt 3 („Innere Unruhe“) dieser Skala und CGI-I. Auf diesen Rating-Skalen kam es für Escitalopram zu statistisch signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebo nach ein bis zwei Wochen. Mit Citalopram kam es erst nach vier Wochen zu statistisch signifikanten Unterschieden im Vergleich zu Placebo. Eine derartige Latenzzeit ist auch typisch für die meisten anderen Antidepressiva. Im direkten Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram

ergab sich eine statistisch signifikant höhere Wirksamkeit für Escitalopram für die Wochen 1, 6 und 8.

Interessant ist auch, dass es mit Escitalopram zu einer schnelleren Reduktion der MADRS-Werte für „Innere Unruhe“ kam als mit Citalopram: Während statistisch signifikante Unterschiede zu Placebo in der Escitalopram-Gruppe schon nach einer Woche messbar waren, wurde mit Citalopram dieser Therapieerfolg erst nach vier Wochen erreicht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Escitalopram *Angstsymptome* im Rahmen von Depressionen *schneller vermindert* als Citalopram.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen zwei Untersuchungen, in denen Escitalopram mit Venlafaxin XR (XR = extended release = retard) verglichen wurde: Montgomery et al. [50] führten eine doppelblinde randomisierte Studie mit 293 Patienten durch, die eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Antidepressiva nach acht Wochen ergab, wobei Escitalopram (10/20 mg) in Bezug auf Therapieabbrüche durch Nebenwirkungen (8 % vs. 11 %) oder Absetzphänomene (15 % vs. 31 %) besser verträglich war als Venlafaxin XR (75/150 mg). Eine jüngst durchgeführte Untersuchung von Bielski et al. [51] mit 195 Patienten (Escitalopram 20 mg bzw. Venlafaxin 225 mg pro Tag in fixer Dosierung nach initialem Hochtitrieren) ergab ein signifikant besseres Ansprechen in der Subgruppe von Patienten mit schwerer Depression im Escitalopram-Arm.

Langzeittherapie der Depression

Die Wirksamkeit von Escitalopram in der Rückfallsprophylaxe depressiver Störungen konnte in einer offenen 12-Monats-Therapiestudie mit Escitalopram (10 oder 20 mg pro Tag) an einer großen Kohorte (n = 588) gezeigt werden [52].

In einer weiteren doppelblinden Placebo-kontrollierten Untersuchung [53] wurden 274 Männer und Frauen (18–80 Jahre alt) nach achtwöchiger Therapie in eine 36-wöchige Erhaltungstherapie eingeschlossen. Die ersten acht Wochen der Erhaltungstherapie bestanden aus einer offenen Therapiephase mit 10 bis

20 mg/Tag Escitalopram, dann wurden die Therapie-Responder in einem Verhältnis von 2:1 entweder zu Escitalopram (in derselben Dosis) oder Placebo randomisiert. Die Zeit bis zu einem depressiven Rückfall war unter Escitalopram-Behandlung signifikant länger und die Rückfallshäufigkeit beinahe nur halb so groß (Risikorate = 0,56) wie mit Placebo. Die Zeit bis zu einem depressiven Rückfall war nicht mit Alter, Geschlecht oder Anzahl der depressiven Phasen in der Anamnese korreliert. Unter der Erhaltungstherapie mit Escitalopram kam es zu einer weiteren Reduktion des mittleren MADRS-Score, entsprechend einer Verminderung der depressiven Restsymptomatik.

Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Studie über 24 Wochen vorgestellt, in der Escitalopram 10 mg mit Citalopram 20 mg pro Tag in der Erhaltungstherapie depressiver Störungen verglichen wurde [54]. Beide Substanzen waren wirksam und gut verträglich: Patienten im Escitalopram-Arm sprachen aber schneller an (MADRS \leq 12: 5,5 vs. 7,3 Wochen), nach acht Wochen hatten 75 % der Patienten unter Escitalopram- und nur 53 % unter Citalopram-Gabe angesprochen. Signifikant mehr Patienten mit Escitalopram beendeten die Studie (88 % vs. 69 %), was ein Hinweis auf eine höhere Langzeit-Tolerabilität sein könnte.

Therapie von Angststörungen

Escitalopram ist mittlerweile auch in der Therapie von Angststörungen gut untersucht.

In einer achtwöchigen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie bei 252 Patienten mit generalisierter Angststörung (GAD), die Escitalopram 10 mg oder 20 mg/Tag erhielten, wurden die Hamilton Anxiety Scale (HAMA) als primäre Zielvariable und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) sowie der CGI-S als sekundäre Messinstrumente verwendet [55]. Escitalopram zeigte ab Woche 4 und bei Therapieende signifikant niedrigere Scores auf allen Skalen als Placebo. Bei einer weiteren Untersuchung [56] mit ähnlicher

Methode unterschied sich Escitalopram in einer Dosis von 10 mg (ab Woche 4 fakultativ 20 mg) pro Tag ab Woche 1 signifikant von Placebo. Diese beiden Studien wurden mit einem dritten Datensatz (Daten bei Lundbeck, n = 281) gepoolt [57]: Insgesamt wurden 419 Patienten in der Placebo-Gruppe mit 421 Patienten in der Escitalopram-Gruppe verglichen. Die Überlegenheit einer Therapie mit Escitalopram zeigte sich mit hoher Signifikanz in allen primären und sekundären Zielvariablen ab Woche 1.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie an 237 Patienten mit Panikstörung [58] konnte die Wirksamkeit von Escitalopram in dieser Indikation nachgewiesen werden. Verglichen mit Placebo kam es zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Schwere und Frequenz der Panikattacken, weiterhin zu einer Reduktion der Erwartungsangst, des phobischen Vermeidungsverhaltens und einer Verbesserung der Lebensqualität sowie der gesamtklinischen Beurteilung.

In einer Studie mit ähnlicher Methode wurde die Wirksamkeit von Escitalopram und Placebo an 358 Patienten mit sozialer Phobie verglichen [59]. Nach einer zwölfwöchigen doppelblinden Therapiephase kam es zu einer gegenüber Placebo signifikanten Verbesserung auf der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) und zu Verringerungen von CGI-S und CGI-I. Auch 2 von 3 Punkten der Sheehan Disability Scale zeigten nach Therapieende einen größeren therapeutischen Effekt als Placebo. Erwähnenswert sind auch die Ergebnisse einer 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Untersuchung zur Rückfallsprophylaxe bei sozialer Phobie nach 12 Wochen offener Therapie mit Escitalopram 10 oder 20 mg (n = 371) [60]: In der Verum-Gruppe hatten weniger Patienten einen Rückfall, und die Zeit bis zum Rückfall war länger. Signifikant mehr Patienten beendeten die Studie (66 % vs. 44 %). Escitalopram war gut verträglich, nur 4 % der Patienten beendeten die Untersuchung vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen.

Tab. 2. Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Escitalopram (10–20 mg/Tag), die bei mehr als 5 % der Patienten und häufiger als unter Plazebo-Gabe auftraten [nach 62]

Nebenwirkung	Escitalopram (n = 592)	Plazebo (n = 715)
Nausea	15 %	7 %
Insomnie	9 %	4 %
Ejakulationsverzögerung*	9 %	0 %
Diarrhö	8 %	5 %
Somnolenz	7 %	2 %
Trockener Mund	6 %	5 %
Schwindel	6 %	4 %
Grippe-ähnliche Symptome	5 %	4 %

* Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl männlicher Patienten (Escitalopram: n = 225, Plazebo: n = 225)

Nebenwirkungen

Escitalopram hat sich in klinischen Studien in einer Dosierung von 10 mg bzw. 20 mg als ausgezeichnet verträglich erwiesen [61]. Die häufigsten Nebenwirkungen, die Patienten in der Verum-Gruppe angaben, waren *Übelkeit, Schlafstörungen und Durchfall* [62] (Tab. 2). Diese Nebenwirkungen traten gewöhnlich zu Beginn der Therapie auf und klangen bei allen Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen ab. Die Rate an sexuellen Nebenwirkungen war gering, Ejakulationsverzögerungen wurden beobachtet, während Anorgasmie und Libidoverlust nicht häufiger als mit Plazebo auftraten. Standard-Laborparameter, Blutdruck, EKG-Parameter und Körpergewicht änderten sich nicht signifikant. Anticholinerge Nebenwirkungen, wie sie mit trizyklischen Antidepressiva auftreten, wurden nicht beobachtet. Im Vergleich zu Citalopram weist Escitalopram durch fehlende Beeinflussung des H₁-Rezeptors ein verbessertes Nebenwirkungsprofil auf.

Literatur

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, et al. Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorder in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51: 8–19.
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). Int Clin Psychopharmacol 1997;12:19–29.
- Glassman AH. Depression, cardiac death, and the central nervous system. Neuropsychobiology 1998;37:80–3.
- Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318:1460–7.
- Knardahl S. Cardiovascular psychophysiology. Ann Med 2000;32:329–35.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. Am J Psychiatry 1993;150:720–7.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry 1970;117: 437–8.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436–42.
- Berndt ER, Koran LM, Finkelstein SN, Gelenberg AJ, et al. Lost human capital from early-onset chronic depression. Am J Psychiatry 2000;157:940–7.
- Hirschfeld RM. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand 2000;403(Suppl): S35–8.
- Mendlewicz J, Lecrubier Y. Antidepressant selection: proceedings from a TCA/SSRI Consensus Conference. Acta Psychiatr Scand 2000;403(Suppl):S5–8.
- Winkler D, Tauscher J, Kasper S. Maintenance treatment in depression. The role of pharmacological and psychological treatment. Curr Opin Psychiatry 2002;15:63–8.
- Kasper S. Citalopram. Profil eines modernen Antidepressivums. Psychopharmakotherapie 1996;4:146–51.
- Keller MB. Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials. J Clin Psychiatry 2000;61:896–908.
- Feighner JP, Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. J Clin Psychiatry 1999;60:824–30.
- Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. Depress Anxiety 1999;9:54–60.
- Hutt AJ, Tan SC. Drug chirality and its clinical significance. Drugs 1996;52:1–12.
- Tucker GT. Chiral switches. Lancet 2000;355: 1085–7.
- Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology – A critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:433–444.
- Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. J Neural Transm 1992;88:157–60.
- Sanchez C, Brennum LT. Escitalopram is a highly selective and potent serotonin reuptake inhibitor. In vitro studies. SCNP 1st Annual Meeting, Juan Les Pins, Frankreich, 18. bis 21. April 2001.
- Sanchez C, Hogg S. The antidepressant effect of citalopram resides in the S-enantiomer (Lu 26-054). 55th Annual Scientific Conference of the Society of Biological Psychiatry, Chicago, IL, USA, 11. bis 13. Mai 2000.
- Bergqvist PBF, Brennum LT, Sanchez C. Escitalopram mediates citalopram inhibition of DRN-5HT neural activity. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, LA, USA, 5. bis 10. Mai 2001.
- Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. Psychopharmacology 2003;167:353–62.
- Mitchell PJ, Hogg S. Escitalopram: behavioral model predicts antidepressant activity. 56th Annual Scientific Conference of Biological Psychiatry, New Orleans, LA, USA, 3. bis 5. Mai 2001.
- Sanchez C, Gruca P, Papp M. R-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model. Behav Pharmacol 2003;14:465–70.
- Sanchez C, Gruca P, Bien E, Papp M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. Pharmacol Biochem Behav 2003;75: 903–7.
- Hogg S, Jessa M. Effects of escitalopram in the dorsal peri-aqueductal grey matter stimulation model of panic anxiety. Biol Psychiatry 2002;51(Suppl 1):S362.
- Storustovui S, Sanchez C, Pörzgen P, Brennum LT, et al. R-citalopram functionally antagonizes escitalopram in vivo and in vitro: Evidence for kinetic interaction at the transporter. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13(Suppl 4):S205.

31. Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003;45:167–73.
32. Wiborg O, Chen F, Larsen MB, Sanchez C. The S-enantiomer of citalopram increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S215–6.
33. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
34. Montgomery SA, Loft H, Sanchez C, Reines EH, et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:282–6.
35. Sanchez C, Papp M. The selective sigma₂ ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2000;11:117–24.
36. Gutierrez M, Mengel H. Pharmacokinetics of escitalopram. 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, FL, USA, 10. bis 13. Juni 2002.
37. Drewes P, Tjijssen I, Mengel H, Larsen F. A single-dose cross-over pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy male subjects. 41th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix, AZ, USA, 28. bis 31. Mai 2001.
38. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech MJ, et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk: distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:263–8.
39. Rochat B, Amey M, Baumann P. Analysis of enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites in plasma of depressive patients using chiral reverse-phase liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1995;3:272–9.
40. Kosel M, Gnerre C, Voirol P, Amey M, et al. In vitro biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram, its enantiomers and demethylated metabolites by monoamine oxidase in rat and human brain preparations. *Mol Psychiatry* 2002;7:181–8.
41. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001;8:1102–9.
42. Rochat B, Kosel M, Boss G, Testa B, et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998;56:15–23.
43. Gutierrez M, Rosenberg J, Abramowitz W. Lack of a pharmacokinetic interaction between escitalopram and the CYP3A4 inhibitor ritonavir. Society of Biological Psychiatry (SOBP), New Orleans, USA, 3. bis 5. Mai 2001.
44. Klein N, Wiesegger G, Winkler D, Attarbaschi T, et al. Escitalopram for treatment of depression and anxiety disorder in adult outpatients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S237.
45. Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95–102.
46. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–6.
47. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.
48. Ninan PT, Ventura D, Wang J. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of severe depression. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, USA, 17. bis 22. Mai 2003.
49. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrum* 2002;7(Suppl):S40–4.
50. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. Escitalopram is a new and highly efficacious SSRI in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3):S254.
51. Bielski R, Ventura D, Chang C, Korotzer A. Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S262.
52. Wade A, Despiegel N, Reines E. Long-term treatment of depression with escitalopram is safe and well-tolerated. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3):S232–3.
53. Rapaport M, Bose A, Zheng H, Korotzer A. Escitalopram prevents relapse of depressive episodes. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 1):S97.
54. Menard F, Colonna L, Andersen HF. Escitalopram versus citalopram: More efficacious and well tolerated in long-term treatment of moderately depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):215.
55. Davidson J, Bose A, Su G. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
56. Davidson JRT, Bose A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, flexible dose study. 23rd Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America (ADAA), Toronto, Canada, 27. bis 30. März 2003.
57. Goodman WK, Bose A, Wang Q, Carver JH. Escitalopram 10 mg/day is effective in the treatment of generalized anxiety disorder. 23rd Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America (ADAA), Toronto, Canada, 27. bis 30. März 2003.
58. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
59. Kasper S, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
60. Montgomery SA, Dürr-Pal N, Nil R. Relapse prevention by escitalopram treatment of patients with social anxiety disorder (SAD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S364.
61. Rosenbaum JF, Hakkarainen H, Su G. Comparison of safety in placebo-controlled trials of escitalopram and citalopram. 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, FL, USA, 10. bis 13. Juni 2002.
62. Gergel I, Hakkarainen H, Zornberg G, Korotzer A. Escitalopram is a well tolerated SSRI. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, USA, 18. bis 23. Mai 2002.

Chemotherapie-assoziierte Anämie

Behandlung mit Darbepoetin alfa

Carsten Bokemeyer, Jörg Thomas Hartmann und Hans-Peter Lipp, Tübingen

Eine Anämie ist eine häufige, in ihrer Auswirkung auf die Lebensqualität onkologischer Patienten oft unterschätzte Folge der Tumorerkrankung und/oder einer Chemotherapie. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine wichtige Bedeutung der Anämie für Prognose und Therapieerfolg. Darbepoetin alfa (Aranesp®) ist ein neuer erythropoetischer Wachstumsfaktor, der gezielt durch Modifikation von humanem Erythropoetin entwickelt wurde, um die terminale Halbwertszeit im Serum zu verlängern. Es kann daher seltener appliziert werden als rekombinantes humanes Erythropoetin (rHuEPO). Weitere Vorteile sind hohe Ansprechraten und ein relativ schneller Eintritt der erythropoetischen Wirkung. Die klinische Wirkung von Darbepoetin alfa wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen und verschiedenen Chemotherapien intensiv untersucht. Aufgrund der Ergebnisse zweier großer Phase-III-Studien wurde Darbepoetin alfa zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen zugelassen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:103-9.

Klinische Bedeutung der Tumoranämie

Jeder zweite Krebspatient entwickelt infolge der Tumorerkrankung und/oder der Tumorbehandlung eine Anämie [1], deren Häufigkeit und Schweregrad je nach Typ, Dauer und Stadium der Tumorerkrankung sowie Art und Intensität der Tumortherapie variiert. Ein hohes Anämie-Risiko besteht insbesondere bei Patienten mit malignen Lymphomen, multiplem Myelom, Bronchialkarzinom, mit gynäkologischen oder Urogenitaltumoren [1, 2] sowie im Rahmen Platin-haltiger Chemotherapien [2] und bei Radiotherapie [3].

Eine Anämie kann ein *weites Spektrum von Symptomen* verursachen, das unter anderem Fatigue, Dyspnoe, Schwindel, Tachykardie, depressive Verstimmung, Übelkeit, Schlafstörungen, Anorexie oder kognitive Störungen einschließt [1, 4]. Als eines der häufigsten und subjektiv schwersten Symptome der Anämie gilt die *Fatigue*, welche die funktionelle Aktivität und Lebensqualität onkologischer Patienten erheblich beeinträchtigen kann [5]. Den Zusammen-

hang zwischen Anämie und Fatigue bei Krebspatienten bestätigten unter anderem Cella et al. [6] in einer Studie, in der Hämoglobin(Hb)-Spiegel ≤ 12 g/dl mit einer signifikant stärkeren Fatigue und einer geringeren Lebensqualität assoziiert waren als höhere Hb-Spiegel. Zudem führte die Behandlung der Anämie in mehreren Studien zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität [7, 8]. Einer Analyse der Daten von Glaspy et al. [7] und Demetri et al. [8] zufolge ist bei einer Steigerung des Hb-Spiegels von 11 g/dl auf 12 g/dl mit der größten inkrementellen Verbesserung der Lebensqualität zu rechnen [9]. Dieses Ergebnis lässt sich als Hinweis interpretieren, wie wichtig es ist, auch geringgradig ausgeprägte leichte Anämien zu diagnostizieren und zu behandeln [10].

Die Bedeutung der Tumor- und Tumortherapie-assoziierten Anämie für die Prognose von Patienten mit malignen Erkrankungen wird zunehmend durch verschiedene Studien bestätigt. Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde in mehreren Untersuchungen

ein Zusammenhang zwischen Anämie und einer verminderten lokoregionären Kontrolle beobachtet [11–14]. Darüber hinaus erwies sich die Anämie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Strahlenbehandlung als unabhängiger prognostischer Faktor [11, 12]. Vergleichbare Hinweise ergaben sich bei anderen Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel Rektum- [15], Ovarial- [16] oder Zervixkarzinom [17]. Caro et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse der Daten zur Anämie aus 60 Studien, dass das relative Todesrisiko bei anämischen Patienten um 65 % höher lag als bei nicht-anämischen Studienpatienten [18]. Besonders stark war diese Erhöhung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (75 %), mit Lymphomen (67 %) und bei Patienten mit Prostatakarzinom (47 %). Auch bei Patienten mit Keimzelltumoren gibt es vergleichbare Hinweise [19].

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Universitätsklinik Tübingen, Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Otfried-Müller Str. 10, 72076 Tübingen

Die Wertigkeit der Anämie als *prädiktiver Faktor*, das heißt für das Ansprechen auf Chemo- oder Strahlentherapie ist im Gegensatz zum prognostischen Aspekt weniger gut etabliert. Nach Erkenntnis von Feldmann et al. [20] sprechen hypoxische Tumoren schlechter als gut oxygenierte Tumoren auf Radio- und/oder Chemotherapie an.

Klinisch ergab sich unter anderem in einer Studie von Littlewood et al. [21] der Hinweis, dass eine Anämie-Korrektur mit Erythropoetin die Überlebensdauer von Patienten mit soliden oder hämatologischen Tumoren verlängert. Patienten, die zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Erythropoetin behandelt worden waren, hatten im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach median 26 Monaten einen Überlebensvorteil von durchschnittlich sechs Monaten. Die Aussagekraft dieses Befunds ist jedoch noch begrenzt, da die Überlebensdauer erst nachträglich durch Protokolländerung als Endpunkt dieser Studie definiert worden war. Der Einfluss von Erythropoetin auf das Überleben wird derzeit in verschiedenen Studien prospektiv geprüft.

Strategien zur Behandlung der Anämie

Aus der Bedeutung der Anämie für die Lebensqualität oder als möglicher ungünstiger Prognosefaktor ergibt sich die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung. Bisher standen mit Bluttransfusionen und rekombinantem Erythropoetin im Wesentlichen zwei Optionen zur Verfügung (Tab. 1).

Die *Bluttransfusion* führt unmittelbar zur Korrektur der Anämie und ist daher bei lebensbedrohlichen Anämien von Vorteil. Auf der anderen Seite ist der Nutzen der Bluttransfusion lediglich *temporär* und mit Risiken belastet, wie beispielsweise Infektionen, allergische Reaktionen, Eisenüberladung oder Volumenbelastung.

Verglichen mit Bluttransfusionen re-präsentiert *Erythropoetin* in mehrfacher Hinsicht einen wesentlichen Fortschritt. Erythropoetin ist ein primär in den Nieren gebildeter Wachstumsfaktor, der das Wachstum von Vorläuferzellen und de-

ren Differenzierung in Erythrozyten stimuliert. Erythropoetin erwies sich in einer Reihe von Studien bei Patienten mit Tumoren der Lunge, der Mamma, des Ovars oder der Zervix sowie bei lymphoproliferativen Malignomen als eine wirksame Behandlung der Tumor- und Tumortherapie-assoziierten Anämie [7, 8, 22, 23] und führte in mehreren Studien zu einer Verbesserung der Lebensqualität [7, 8, 24].

Als einer der Nachteile von Erythropoetin gilt die *dreimalige* s.c. Gabe von 150 I.E./kg pro Woche. Diese ist nötig, da Erythropoetin eine relativ kurze Serumhalbwertszeit aufweist (4–12 Stunden nach i.v. Applikation [25]). Obwohl sich einer neueren Studie zufolge [26] mit einer einmaligen Gabe von 40000 I.E. pro Woche (d. h. bei einer um ein Drittel erhöhten Gesamtdosis) ebenso hohe Ansprechraten erzielen lassen, ist die dreimalige Gabe pro Woche in Europa nach wie vor das übliche Schema [27]. In einer aktuellen Studie wurde zudem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen die einmal wöchentliche Gabe von 30000 I.E. Erythropoetin untersucht. Dabei wurde allerdings die mittlere Wochendosis von Erythropoetin bei wöchentlicher Applikation um 21 % erhöht gegenüber der

Gabe von dreimal 10000 I.E. pro Woche [28].

Andere Nachteile von Erythropoetin bestehen im hohen Anteil der Therapieversager, der 40 bis 50 % betragen kann, sowie der langen Dauer bis zum Ansprechen (≥ 4 bis 6 Wochen).

Darbepoetin alfa – Chemie und Pharmakologie

Darbepoetin alfa (Aranesp®), in der Literatur auch als NESP (novel erythropoiesis stimulating protein) bezeichnet, ist ein gentechnisch unter Verwendung einer modifizierten Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters hergestelltes Glykoprotein. Chemisch unterscheidet sich Darbepoetin alfa von Erythropoetin unter anderem in der Aminosäuren-Sequenz sowie durch einen höheren Kohlenhydratanteil von bis zu 52 % gegenüber bis zu 40 % bei Erythropoetin.

Die gezielte Entwicklung von Darbepoetin alfa basiert auf dem Verständnis der biologischen Wirksamkeit von Erythropoetin. Egrie et al. [29] wiesen anhand von Untersuchungen an Isoformen des Erythropoetins nach, dass die terminale Halbwertszeit sowie die *In-vivo*-Aktivität dieser Glykoproteine mit der Zahl der Sialinsäurereste korreliert.

Tab. 1. Nachteile gegenwärtiger Strategien zur Anämie-Behandlung

Transfusionen	Erythropoetin
Unannehmlichkeiten für Patienten im Rahmen der Transfusion	Die Therapie ist nur bei 50 bis 60 % der Patienten effektiv
Temporärer Nutzen	Das Ansprechen auf die Therapie kann 4–6 Wochen oder länger dauern
Infektionsrisiko	Etablierte prädiktive Parameter für das Ansprechen auf die Therapie fehlen
Tumorpotenzierung durch Immunsuppression (bisher nicht bewiesen)	Die häufigen Injektionen fordern viele Patientenbesuche oder die Fähigkeit der Selbstverabreichung
Hämolytische Reaktionen	
Risiko allergischer Reaktionen	
Eisenüberladung	
Volumenbelastung	
Einfluss auf die Lebensqualität ist gering	
Die zur Verfügung stehende Menge an Transfusionen ist begrenzt	
Zeitaufwendiges Handling	

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Durchschnittliche Veränderung der Hb-Konzentration bzw. Häufigkeit von Bluttransfusionen bei Patienten mit soliden Tumoren in Abhängigkeit von der Darbepoetin-alfa-Dosierung pro Woche [nach 36] (¹Dosiserhöhung auf 300 I. E./kg bei unzureichendem Ansprechen bis zur 8. Woche, SE = standard error, KI = Konfidenzintervall)

	Erythropoetin (150 I. E./kg¹ 3x wöchentlich)	Darbepoetin alfa (1x wöchentlich)		
		1,5 µg/kg	2,25 µg/kg	4,5 µg/kg
Anzahl der Patienten [n]	53	35	59	29
Durchschnittliche Veränderung der Hb-Konzentration				
nach 4 Wochen (SE)	0,3 g/dl (0,20 g/dl)	0,3 g/dl (0,19 g/dl)	0,7 g/dl (0,16 g/dl)	0,9 g/dl (0,20 g/dl)
nach 8 Wochen (SE)	0,9 g/dl (0,3 g/dl)	1,0 g/dl (0,3 g/dl)	1,2 g/dl (0,2 g/dl)	1,7 g/dl (0,3 g/dl)
nach 12 Wochen (SE)	1,1 g/dl (0,25 g/dl)	1,1 g/dl (0,28 g/dl)	1,3 g/dl (0,23 g/dl)	1,9 g/dl (0,32 g/dl)
Patienten mit Transfusionen zwischen der 5. Woche und dem Ende der Therapie (95 % KI)	23 % (10 %–36 %)	26 % (9 %–43 %)	13 % (4 %–23 %)	6 % (2 %–30 %)

Sialinsäuren sind die endständigen Zucker der Kohlenhydratseitenketten von Erythropoetin. Bei der Entwicklung von Darbepoetin alfa gelang es, die Anzahl der stickstoffgebundenen Kohlenhydrat-Seitenketten von drei auf fünf und die maximale Zahl der Sialinsäure-Reste von 14 auf 22 zu steigern. Diese Modifikationen spiegeln sich in einer im Tierexperiment [30, 31] und bei anämischen Patienten gemessenen Verlängerung der Serumhalbwertszeit im Vergleich zu Erythropoetin um den Faktor 2 bis 3 wider. So betrug die Halbwertszeit nach s. c. Gabe von 2,25 µg/kg Darbepoetin alfa bei anämischen Tumorpatienten 48,5 Stunden, die Halbwertszeit von Erythropoetin bei gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 40 000 I. E. 15 bis 20 Stunden [32, 33]. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wurde nach i. v. Gabe von Darbepoetin alfa bzw. rHuEPO eine Halbwertszeit von 25,3 vs. 8,5 Stunden gemessen [34]. Die Konzentration von Darbepoetin alfa im Blutkreislauf bleibt daher im Vergleich zu Erythropoetin bei äquimolarer Dosierung länger über der minimalen, die Erythropoese stimulierenden Konzentration.

Bedingt durch die räumlichen Veränderungen, die mit dem Einbau der zusätzlichen Sialinsäure-Reste einhergehen, besitzt Darbepoetin alfa eine etwas geringere Affinität zum Erythropoetin-Rezeptor als Erythropoetin. Die Wirkungsstärke dieser Substanz wird jedoch wesentlich stärker von der Serumhalbwertszeit als von der Affinität zum Rezeptor bestimmt [29].

Aufgrund der langen Halbwertszeit ist es möglich, bei vergleichbarer biologischer Wirkung die Applikationsfrequenz von Darbepoetin alfa im Vergleich zu Erythropoetin zu reduzieren [35, 36]. Darüber hinaus lassen präklinische Ergebnisse den Schluss zu, dass Darbepoetin alfa Erythropoetin in der biologischen Aktivität überlegen sein könnte [30, 31].

Darbepoetin alfa wurde 2001 zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen und Kindern ≥ 11 Jahren mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. 2002 folgte die Zulassung zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten. Seit 2003 ist Darbepoetin alfa zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen.

Klinische Wirkung bei anämischen Patienten mit soliden Tumoren

Die klinische Wirkung von Darbepoetin alfa bei chemotherapeutisch behandelten anämischen Patienten mit soliden Tumoren und lymphoproliferativen Malignomen wurde intensiv untersucht [35–41]. Darbepoetin alfa erwies sich bei Applikation in Intervallen von einer Woche bis zu vier Wochen als wirksam. In allen Studien war als Einschlusskriterium neben dem Nachweis einer Tumorerkrankung und einer Anämie (definiert durch Hb-Spiegel ≤ 11 g/dl)

unter anderem die Planung einer mindestens noch 12-wöchigen Chemotherapie gefordert. Die Anämie sollte primär auf die Tumorerkrankung und/oder die Chemotherapie zurückzuführen sein (adäquate Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Ferritin-Serumspiegel, gesättigte Transferrin-Spiegel, adäquate renale und Leberfunktion).

In einer multizentrischen, offenen Phase-I/II-Dosisfindungsstudie behandelten Glaspy et al. [35, 36] 269 Patienten zwölf Wochen lang mit 0,5 bis 8 µg/kg Darbepoetin alfa pro Woche oder dreimal wöchentlich mit 150 I. E./kg Erythropoetin. In der Erythropoetin-Gruppe, nicht aber in den Darbepoetin-alfa-Gruppen, bestand die Möglichkeit, im Falle eines inadäquaten Ansprechens die Dosis zu erhöhen.

Die Hb-Ansprechraten (Anteil der Patienten mit Zunahme des Hb-Spiegels um $\geq 2,0$ g/dl) stieg im Bereich von 0,5 µg/kg bis 4,5 µg/kg Darbepoetin alfa von 23 % auf 76 %. Noch höhere Dosierungen führten zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Wirksamkeit. 1,5 µg/kg Darbepoetin alfa und dreimal 150 I. E./kg Erythropoetin waren im Einfluss auf den Hb-Spiegel und die Transfusionshäufigkeit vergleichbar. Mit 2,25 µg/kg bzw. 4,5 µg/kg Darbepoetin alfa konnten bessere Therapieergebnisse erzielt werden (Tab. 2). Als dosisabhängig erwies sich auch die Geschwindigkeit des Ansprechens.

So stiegen die Hb-Spiegel in den Gruppen mit 1,5 µg/kg Darbepoetin alfa pro Woche bzw. Erythropoetin in der Standarddosierung dreimal 150 I. E./kg

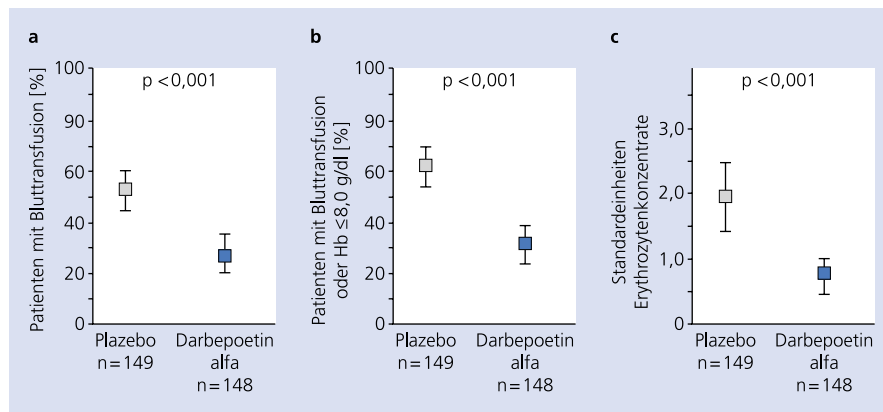


Abb. 1. Anteil [%] der anämischen Patienten mit Bronchialkarzinom, die a) zwischen der 5. Woche und dem Ende der Behandlung mit Darbepoetin alfa oder Placebo eine Bluttransfusion erhielten, b) eine Bluttransfusion erhielten oder einen Hb-Spiegel ≤ 8 g/dl erreichten. c) Vergleich der Standardeinheiten Erythrozytenkonzentrat, die unter Behandlung mit Darbepoetin alfa oder Placebo verabreicht werden mussten [39].

Woche innerhalb von vier Wochen um jeweils 0,3 g/dl, in den Gruppen mit 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bzw. 4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa pro Woche hingegen um 0,7 g/dl bzw. 0,9 g/dl.

Der zweite Teil der Studie lässt darauf schließen, dass Darbepoetin alfa bei vergleichbarer Wirksamkeit auch im Intervall von *zwei Wochen* verabreicht werden kann. 160 Patienten erhielten 3, 5, 7 oder 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa im Abstand von zwei Wochen (q2w) oder wöchentlich 40 000 I.E. Erythropoetin. 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa q2w und Erythropoetin erwiesen sich mit Hb-Ansprechraten von jeweils 60 % als äquieffektiv. Wirksamer waren 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa q2w mit einer Hb-Ansprechrates von 79 %, während noch höhere Dosierungen keinen weiteren Vorteil erbrachten. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa q2w übertrafen 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa q2w bzw. Erythropoetin auch in der hämatopoetischen Ansprechrate (Anteil der Patienten mit Anstieg des Hb-Spiegels um ≥ 2 g/dl gegenüber dem Ausgangswert oder über die Marke von 12 g/dl: 84 % vs. 66 % vs. 63 %). Diese Ergebnisse zeigen, dass die *Gesamtdosis* an Darbepoetin alfa bei einer Verlängerung der Applikationsintervalle von ein auf zwei Wochen nicht erhöht werden muss, um einen äquivalenten Anstieg des Hb-Spiegels zu erreichen. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Gabe von 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa einmal

pro Woche bzw. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q2w der Gabe von dreimal 150 I.E./kg rHuEPO bzw. einmal 40 000 I.E. pro Woche in der Ansprechrate und der Zeit bis zum Ansprechen überlegen ist.

Die Ergebnisse einer weiteren randomisierten Dosisfindungsstudie [37, 38] implizieren die Möglichkeit, Darbepoetin alfa im Abstand von *drei* (q3w) oder *vier* Wochen (q4w), das heißt idealerweise einmal pro Chemotherapiezyklus, zu verabreichen. Die Autoren behandelten 414 Patienten mit soliden Tumoren doppelblind mit Darbepoetin alfa (4,5–15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3w bzw. 9–18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q4w) oder Placebo. Die Dosissteigerung war bei Gabe alle drei Wochen im Dosisbereich von 4,5 bis 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mit einer Zunahme der hämatopoetischen Ansprechrate assoziiert (von 51 % auf 71 %), desgleichen bei 4-wöchiger Applikation im Bereich von 9–15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (von 65 % auf 73 %). Noch höhere Dosierungen erwiesen sich nicht als sinnvoll.

Die Zulassung von Darbepoetin alfa zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten, basiert unter anderem auf der multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie von Vansteenkiste et al. [39]. 320 Patienten, die aufgrund eines kleinzelligen oder nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms noch mindestens zwölf Wochen mit einem Platin-haltigen Regime behandelt werden sollten, wurden zwischen einer

Behandlung mit 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Darbepoetin alfa pro Woche oder Placebo randomisiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die zwischen der fünften Woche und dem Ende der Behandlungsphase eine Bluttransfusion benötigten. In diesem Zeitraum erhielten die Patienten der Darbepoetin-alfa-Gruppe signifikant seltener eine Bluttransfusion als die Patienten der Placebo-Gruppe (27 % vs. 52 %, $p < 0,001$). Darbepoetin alfa reduzierte darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion bzw. eines Hb-Spiegels $\leq 8,0$ g/dl (32 % vs. 62 %, $p < 0,001$) wie auch die Anzahl der Standardeinheiten Erythrozytenkonzentrat, die verabreicht werden mussten, signifikant (0,67 vs. 1,92, $p < 0,001$; Abb. 1). Diese signifikanten Unterschiede blieben auch bestehen, wenn man den gesamten Studienzeitraum betrachtet, was als weiterer Hinweis dafür gewertet werden kann, dass die Patienten rasch von einer Darbepoetin-alfa-Therapie profitieren.

Des Weiteren war die hämatopoetische Ansprechrate unter Darbepoetin alfa signifikant erhöht gegenüber Placebo (66 % vs. 24 %, $p < 0,001$). Laut Eigenbewertung anhand der FACT-Fatigue-Skala erreichten in der Darbepoetin-alfa-Gruppe 56 %, in der Placebo-Gruppe 44 % der Patienten eine Verbesserung der Fatigue. Bei 32 % vs. 19 % verbesserte sich der Score gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 25 %.

Im Verlauf der Behandlung bzw. der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase hatten die Patienten der Darbepoetin-alfa-Gruppe ein geringeres Letalitätsrisiko als die Patienten der Placebo-Gruppe (59 % vs. 69 %). Auch in der Überlebensdauer zeichnete sich für die mit Darbepoetin alfa behandelten Patienten ein Vorteil ab (46 vs. 34 Wochen; Abb. 2). Obwohl beide Gruppen in den wichtigsten prognostischen Faktoren (und wahrscheinlich der Dosisintensität der Chemotherapie) vergleichbar waren, sind diese nicht prospektiv erhobenen Daten mit Vorsicht zu bewerten und sollten in einer prospektiven Studie verifiziert werden. Auf der anderen Seite bestätigen diese Daten das Ergebnis

von Littlewood et al. [21], die in einer Plazebo-kontrollierten Studie mit Erythropoetin einen Trend für einen Überlebensvorteil beobachtet hatten.

Klinische Wirkung bei anämischen Patienten mit lymphoproliferativen Tumoren

In einer Phase-II-Dosisfindungsstudie wiesen Hedenus et al. [40] auch bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen für Darbepoetin alfa eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nach. 66 Patienten mit malignen Lymphomen oder multiplem Myelom erhielten randomisiert und doppelblind 1, 2,25 bzw. 4,5 µg/kg Darbepoetin alfa oder Plazebo. Die Hb-Ansprechrates verbesserte sich mit zunehmender Darbepoetin-alfa-Dosierung (45 % vs. 55 % vs. 62 %); in der Plazebo-Gruppe betrug die Hb-Ansprechrates lediglich 10 % ($p < 0,01$). Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigte sich auch in der Zunahme der Hb-Spiegel nach 13 Wochen Therapie (1,56 g/dl vs. 1,64 g/dl vs. 2,46 g/dl) sowie im Anteil der Patienten, die eine Bluttransfusion benötigten (je 27 % in den Gruppen mit 1 bzw. 2,25 µg/kg, 15 % in der Gruppe mit 4,5 µg/kg Darbepoetin alfa; zum Vergleich: 45 % in der Plazebo-Gruppe).

Ausgehend von diesen Daten initiierten Hedenus et al. [41] eine Phase-III-Studie, in der sie 2,25 µg/kg Darbepoetin s. c. pro Woche bei 349 Patienten mit Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphom, chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) oder multiplem Myelom randomisiert und doppelblind mit Plazebo verglichen. Bei unzureichendem Anstieg des Hb-Spiegels im Verlauf der ersten vier Wochen ($\leq 1,0$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert) war es erlaubt, die Dosierung von Darbepoetin alfa zu verdoppeln. Als primärer Endpunkt wurde die Hb-Ansprechrates, als wichtigster sekundärer Endpunkt die Häufigkeit von Bluttransfusionen zwischen der fünften Woche und dem Ende der Behandlungsphase nach zwölf Wochen untersucht.

Die Ergebnisse dieser multizentrischen Studie bestätigen Darbepoetin alfa als

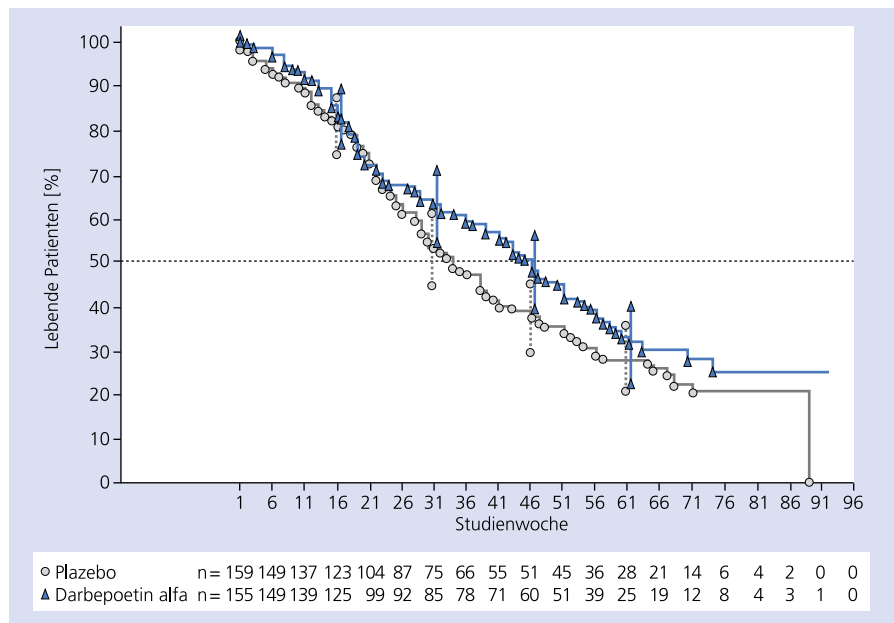


Abb. 2. Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensdauer von anämischen Patienten mit Bronchialkarzinom, die eine Behandlung mit Darbepoetin alfa oder Plazebo erhielten. Die Überlebensdauer betrug in der Darbepoetin-alfa-Gruppe median 46 Wochen, in der Plazebo-Gruppe 34 Wochen [39].

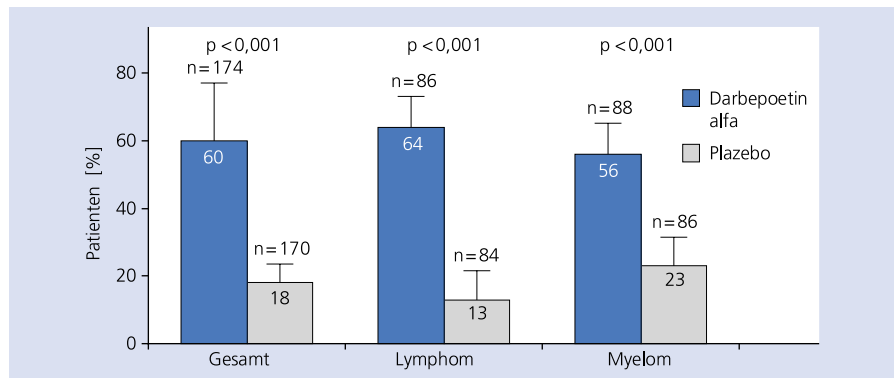


Abb. 3. Anteil [%] der anämischen Patienten, bei denen in Abhängigkeit von der Art der lymphoproliferativen Tumorerkrankung unter Behandlung mit Darbepoetin alfa oder Plazebo ein Hb-Ansprechen (Anstieg des Hb-Spiegels um ≥ 2 g/dl) eintrat [41].

effektive und gut verträgliche Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie bei Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen. Unter der Behandlung mit Darbepoetin nahm die Hb-Ansprechrates im Vergleich zur Plazebo-Gruppe signifikant von 18 % auf 60 % zu ($p < 0,001$), wobei Lymphompatienten (64 % vs. 13 %, $p < 0,001$) und Patienten mit multiplem Myelom (56 % vs. 23 %, $p < 0,001$) von Darbepoetin alfa in vergleichbarer Weise profitierten (Abb. 3). Weiterhin beobachteten die Autoren in der Verum-Gruppe eine signifikant stärkere Zunahme des Hb-Spiegels (1,8 g/dl vs. 0,19 g/dl, $p < 0,001$), eine signifikant höhere hämatopoe-

tische Ansprechrates (65 % vs. 24 %, $p < 0,001$) sowie zwischen der fünften Woche und dem Behandlungsende eine signifikant verminderte Häufigkeit von Bluttransfusionen (31 % vs. 48 %, $p < 0,001$).

Mit Darbepoetin alfa behandelte Patienten erreichten gemäß FACT-Fatigue-Skala eine stärkere Verbesserung der Fatigue als die Patienten der Plazebo-Gruppe, wobei die Patienten mit den initial niedrigsten Scores am meisten von Darbepoetin alfa profitierten. Zwischen der Veränderung des Hb-Spiegels und der FACT-Fatigue-Skala bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Darbepoetin alfa erwies sich in allen Studien [35–41] als eine sichere und gut verträgliche Therapie der Tumor- und Tumorthherapie-assoziierten Anämie. Bisher liegen weder Berichte über dosislimitierende Toxizitäten vor noch Hinweise auf Antikörper, die die Wirksamkeit von Darbepoetin alfa oder anderen erythropoetischen Substanzen zu nichte machen können.

In den Studien wurde Darbepoetin alfa in Intervallen von ein bis vier Wochen bzw. in Dosen von 0,5 bis 18 µg/kg eingesetzt. Selbst nach Gabe sehr hoher Dosen bis 18 µg/kg war Darbepoetin alfa gut verträglich [38]. Insgesamt war Darbepoetin alfa im Nebenwirkungsprofil nicht von Placebo oder Erythropoetin zu unterscheiden.

Zusammenfassung und Ausblick

Erythropoetische Wachstumsfaktoren verringern bei Krebspatienten die durch den Tumor oder die Chemotherapie ausgelöste Anämie und die damit assoziierte Erschöpfung. Auf diese Weise können erythropoetische Wachstumsfaktoren

- den Allgemeinzustand,
- die Compliance
- und die zeitgerechte Applizierbarkeit intensiver, multimodaler onkologischer Therapieverfahren verbessern.

Darbepoetin alfa ist der erste einer neuen Generation von Erythropoese-stimulierenden Wachstumsfaktoren. Die im Vergleich zu Erythropoetin etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit erlaubt es, Darbepoetin alfa in längeren Intervallen zu applizieren. Bestätigt sich die Wirksamkeit von Darbepoetin alfa bei drei- bis vierwöchiger Gabe, so wird es möglich, die Behandlung mit Darbepoetin alfa mit der jeweiligen Chemotherapie-Applikation zu koordinieren.

In einem intensiven Studienprogramm erwies sich Darbepoetin alfa als eine effektive und gut verträgliche Behandlung der Tumor- und Chemotherapie-assoziierten Anämie bei Patienten mit soliden oder lymphoproliferativen Tumoren.

Darbepoetin alfa reduzierte den Anteil der Patienten, die eine Bluttransfusion benötigen, und verbesserte die Lebensqualität. Ob Darbepoetin alfa das Überleben von Tumorpatienten positiv beeinflussen kann, wie eine Zulassungsstudie [39] impliziert, muss prospektiv geprüft werden. Nur bei Vorliegen der Daten entsprechender Studien sollten erythropoetische Wachstumsfaktoren mit dem Ziel das Überleben der Tumorpatienten zu verlängern, außerhalb von klinischen Studien eingesetzt werden. Eine kürzlich publizierte Studie zum Einsatz von Erythropoetin beta zur Vermeidung einer Tumoranämie bei der Bestrahlung im Kopf/Hals-Bereich hatte sogar schlechtere Ergebnisse für die Patientengruppe mit Erythropoetin-Gabe erzielt, sodass diese Fragestellung nur innerhalb von klar konzipierten Studien weiter untersucht werden darf [42]. Klinisch eindeutig belegt ist jedoch die wirksame Anämie-Korrektur unter erythropoetischen Wachstumsfaktoren, die zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarfs und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führt.

Als interessant für die Zukunft erscheint das so genannte Frontloading-Konzept, welches vorsieht, die Anämie mit einer hoch dosierten Induktionstherapie mit Darbepoetin alfa rasch zu korrigieren und die Behandlung nach der vierten Woche auf eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit längeren Applikationsintervallen umzustellen.

Möglicherweise ist Darbepoetin alfa auch für Patienten mit Tumor-assoziiierter Anämie geeignet, die keine Chemotherapie bekommen. Die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie in dieser Indikation lassen hohe Ansprechraten einer Darbepoetin-alfa-Therapie bei diesen Patienten erwarten. So stieg der Hb-Wert unter der wöchentlichen Gabe von 2,25 µg/kg bei 70 % der Patienten um mindestens 2 g/dl, und bei Gabe von 4,5 µg/kg konnte dieses Ziel sogar bei allen Patienten erreicht werden (100 % Ansprechen) [43]. Auch die Gabe alle drei bis vier Wochen erwies sich mit Ansprechraten über 60 % als sehr wirksam.

Die fundamentale Bedeutung der Anämie für die Lebensqualität von Tumorpatienten wurde in den letzten Jahren zunehmend erkannt; an der Notwendigkeit einer effektiven Behandlung besteht daher kein Zweifel. Zu klären bleibt der optimale Zeitpunkt für den Beginn dieser kostenintensiven Intervention. Trotz der Hinweise auf den Nutzen einer frühen Behandlung der Anämie [6, 10] reichen die gegenwärtig verfügbaren Daten wahrscheinlich nicht aus, den Einsatz erythropoetischer Wachstumsfaktoren bei Hb-Spiegeln < 12 g/dl generell zu empfehlen. Sollte es sich bestätigen, dass die Korrektur der Tumoranämie die Ergebnisse der Chemo- und Strahlentherapie sowie die Prognose verbessert, so wäre das Verhältnis von Nutzen und Kosten erythropoetischer Wachstumsfaktoren in der Tumorthherapie neu zu diskutieren. Diese Fragestellung kann allerdings basierend auf der heutigen Datenlage nicht einfach mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Das Ergebnis hängt möglicherweise von der Tumorart, der Art der Therapie und dem Ziel-Hb-Wert unter der Therapie ab.

Literatur

1. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000;26: 303–11.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616–34.
3. Harrison LB, Shasha D, White C, Ramdeen B. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem. *Oncologist* 2000;5(Suppl 2): 1–7.
4. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 7):2–6.
5. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patients, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997;34(Suppl 2):4–12.
6. Cella D. The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(Suppl 2):13–9.
7. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218–34.
8. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients

- treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412–25.
9. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95:888–95.
 10. Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient: old problems, future solutions. *Oncologist* 2002;7:331–41.
 11. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1069–75.
 12. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201:553–8.
 13. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1007–11.
 14. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000;5(Suppl 2):13–8.
 15. Phan T, Crane C, Mendoza T, et al. Low hemoglobin levels after preoperative chemotherapy for locally advanced rectal cancer are associated with a worse survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:151a.
 16. Obermair A, Petru E, Windbichler G, et al. Significance of pretreatment serum hemoglobin and survival in epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2000;7:639–44.
 17. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528–36.
 18. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:2214–21.
 19. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, et al. Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer* 2002;87:1066–71.
 20. Feldmann H, Molls M, Vaupel P. Blood flow and oxygenation status of human tumors. *Strahlenther Onkol* 1999;175:1–6.
 21. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865–74.
 22. Oberhoff C, Neri B, Amadori D, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998;9:255–60.
 23. Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995;76:2319–29.
 24. Quirt I, Robeson C, Lau CY, et al. Epoetin- α therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4126–34.
 25. Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 1991;20:99–113.
 26. Gabrilove JL, Cleeland C, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875–82.
 27. Pirker R, Smith R. Darbepoetin alfa: potential role in managing anemia in cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:377–84.
 28. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haem* 2003;122:386–93.
 29. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of a novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84(suppl. 1):3–10.
 30. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003;31:290–9.
 31. Elliott S, Lorenzini T, Asher S, et al. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. *Nat Biotechnol* 2003;21:414–21.
 32. Tseng L, Schüller J, Mercer J, et al. The pharmacokinetics of Aranesp in oncology patients undergoing multicycle chemotherapy. *Blood* 2000;96:156b(abstr 4379).
 33. Cheung W, Minton N, Gunawardena K, Frey K. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly versus epoetin alfa three times weekly. *Blood* 2000;96:295a(abstr 1270).
 34. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2392–5.
 35. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87:268–76.
 36. Glaspy JA, Tchekmedyian NS. Darbepoetin alfa administered every 2 weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Oncology* 2002;16:23–9.
 37. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 2003;39:2026–34.
 38. Kotasek D, Albertsson M, Mackey J, et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study of darbepoetin alfa administered once every 3 (Q3W) or 4 (Q4W) weeks in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:A1421.
 39. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211–20.
 40. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002;119:79–86.
 41. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:394–403.
 42. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–60.
 43. Smith RE, Tchekmedyian NS, Chan D, et al. A dose- and schedule-finding study of darbepoetin alfa for the treatment of chronic anemia of cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1851–8.

Azithromycin

Klinisch-pharmakologische Aspekte der oralen und intravenösen Therapie

Ralf Stahlmann und Rainard Fuhr, Berlin

Azithromycin ist der erste und bisher einzige Vertreter der Azalide. Die therapeutischen Möglichkeiten mit Azithromycin werden durch die neu entwickelte Zubereitungsform zur parenteralen Gabe ergänzt. Die Eigenschaften des Antibiotikums stehen im Fokus dieser Übersicht.

Azithromycin besitzt im Vergleich zu den Makroliden (Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin) ein breiteres antibakterielles Wirkungsspektrum, die Aktivität gegen Pneumokokken ist etwas schwächer, trotzdem werden Pneumokokken ohne Makrolid-Resistenz zuverlässig erfasst. Aber vor allem im gramnegativen Bereich kann im Vergleich zu Makroliden und Ketoliden eine deutlich höhere Aktivität festgestellt werden. Die wichtigsten Unterschiede zwischen dem bisher einzigen Azalid und den Makroliden bestehen jedoch in den pharmakokinetischen Eigenschaften. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Azithromycin sich im Gewebe anreichert und vor allem hohe Konzentrationen im infizierten Gewebe erzielt werden, die in dieser Ausprägung mit Makroliden nicht erreichbar sind. Im Gegensatz zu den Makroliden/Ketoliden hemmt Azithromycin Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen nicht. Die besonderen pharmakologischen Eigenschaften von Azithromycin ermöglichen ein einfaches, Patienten-freundliches Therapieschema.

Arzneimitteltherapie 2004;22:110-8.

In der Pharmakologie sind zahlreiche Substanzen bekannt, die eine ähnliche Grundstruktur besitzen, aber völlig unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen. So wurden zum Beispiel aus den Sulfonamiden die oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe abgeleitet. Weitere Beispiele aus dem Bereich der Antiinfektiva sind die Unterschiede zwischen Makroliden und Azaliden oder zwischen Penicillinen und Cephalosporinen. Wesentliche Unterschiede zwischen Penicillinen und Cephalosporinen betreffen beispielsweise deren Beta-Lactamase-Festigkeit.

Makrolide sind natürlich vorkommende oder halbsynthetisch hergestellte Antibiotika, deren charakteristische Struktur ein 12- bis 16-gliedriger Lactonring mit glykosidisch gebundenen Neutral- und/oder Aminozuckern ist. Der erste Vertreter dieser Substanzgruppe, das Erythromycin A, wurde bereits 1952 aus *Streptomyces erythreus* gewonnen. Eine Reihe pharmakologischer Nachteile des Erythromycins, wie zum Beispiel

inkonstante Resorption, die täglich notwendige Mehrfacheinnahme, die nicht optimale antimikrobielle Aktivität sowie eine hohe Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen forcierten die Entwicklung weiterer Substanzen. Ein Ansatz zur semisynthetischen Optimierung der Makrolide bestand darin, den Cladinose-Rest der Makrolide durch eine Keto-Gruppe in Position 3 des 14-gliedrigen Lactonrings zu ersetzen, die daraus resultierenden Substanzen bilden die neue Klasse der *Ketolide*; eine erste Substanz aus dieser Klasse (*Telithromycin*) wird zur oralen Behandlung von Atemwegsinfektionen eingesetzt. Aufgrund eines modifizierten Wirkungsmechanismus werden mit dieser Substanz auch Pneumokokken erfasst, die gegen Makrolide/Azalide resistent sind [7–9].

Durch Einfügung eines Stickstoffatoms an Position C-9 des Lactonrings von Erythromycin A entstand eine 15-gliedrige Ringstruktur, die die chemische Grundstruktur der *Azalide* darstellt. *Azithromycin* ist ein N-Methyl-Derivat

der semisynthetischen Azalide und die bisher einzige auf dem Markt befindliche Substanz dieser Klasse [3].

Pharmakologische Eigenschaften des Azalid-Antibiotikums Azithromycin

Der Mechanismus der antibakteriellen Wirkung ist zwar bei Makroliden und Azaliden im Prinzip gleich, doch bedingt die Ringerweiterung durch Einfügung der basischen Gruppe eine Reihe von bedeutsamen Unterschieden gegenüber den Makroliden. Hauptsächlich zu nennen sind:

- Ein verändertes Wirkungsspektrum (leicht reduzierte Aktivität im grampositiven, erhöhte Aktivität im gramnegativen Bereich des Spektrums)

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Garystraße 5, 14195 Berlin

- Besonderes pharmakokinetisches Verhalten, das gekennzeichnet ist durch hohe intrazelluläre Anreicherung in körpereigenen Abwehrzellen und eine lange Eliminationshalbwertszeit
- Im Vergleich zu Makroliden/Ketoliden unter üblichen Bedingungen kein erkennbares Interaktionspotenzial mit gleichzeitig verabreichten Substanzen, die über das hepatische Cytochrom-P450-System metabolisiert werden.

Eine Übersicht über die handelsüblichen Makrolide, Ketolide und Azalide gibt die Tabelle 1. Im Folgenden soll auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten von Azithromycin, vor allem im Vergleich zu den Makroliden, näher eingegangen werden.

Antibakterielles Spektrum

Azithromycin weist ein im Vergleich zu Erythromycin *erweitertes antimikrobielles Wirkungsspektrum* auf. Das Antibiotikum erfasst eine Vielzahl aerober und anaerober grampositiver und gramnegativer Erreger. Im grampositiven Bereich ist die Aktivität geringfügig reduziert, doch werden zum Beispiel Pneumokokken ohne Makrolid-Resistenz zuverlässig erfasst [40]. Die Aktivitätszunahme bezieht sich vor allem auf den gramnegativen Bereich mit einer verbesserten Empfindlichkeit zum Beispiel gegenüber Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella catarrhalis [28]. Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist die wesentlich höhere In-vitro-Aktivität gegenüber Haemophilus influenzae am bedeutsamsten. Die MHK-Werte des Erythromycins variieren stark und liegen überwiegend im Bereich zwischen 8,0 und 16 mg/l, auch andere Makrolide weisen *keine* höhere antibakterielle Aktivität auf [4, 7, 8]. Von einer zuverlässigen klinischen Wirksamkeit der Makrolide gegen diesen Erreger kann deshalb nicht ausgegangen werden. In den vergangenen Jahren wurden zunehmende Erythromycin-Resistenzen von Streptococcus pneumoniae gefunden, die in Deutsch-

Tab. 1. Im Handel verfügbare Makrolide, Ketolide und Azalide

Antibiotikum	Klasse	Handelspräparate®	Handelsübliche Zubereitungsformen
Erythromycin	Makrolid	z. B. Erythrocin	Oral, intravenös
Clarithromycin	Makrolid	z. B. Klacid	Oral, intravenös
Roxithromycin	Makrolid	z. B. Rulid	Oral
Telithromycin	Ketolid	Ketek	Oral
Azithromycin	Azalid	Zithromax	Oral, intravenös*

* Azithromycin ist seit mehreren Jahren in den USA als Lösung zur intravenösen Infusion im Handel; die Einführung in Europa ist bereits teilweise erfolgt, in Deutschland ist in Kürze damit zu rechnen.

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Azithromycin und Makroliden nach oraler Gabe [nach 22, 28, 30, 32]

Antibiotikum	Dosis [mg]	C _{max} [mg/l]	t _{max} [h]	AUC [mg/l x h]	t _{1/2} [h]	Vd [33] [l]
Azithromycin [33]	1 x 500	0,4	2,5	3,39	14 (40)	1500
Erythromycinbase [28]	1 x 500	2	3,7	7,7	2	40–80
Roxithromycin [22]	1 x 150	6,8	1,9	72,6	8,4	30–50
Clarithromycin [30]	1 x 400	1,15	1,93	8,84	3,51	100–150

Tab. 3. Pharmakokinetische Parameter von Azithromycin nach intravenöser Gabe [nach 17]

Azithromycin-Dosis i. v./Dauer der Gabe [mg]	Infusionsdauer [h]	Konzentration der Infusionslösung [mg/ml]	C _{max} [mg/l]	AUC [mg/l x h]
500 mg, Einzeldosis	1	2	3,6	9,6*
500 mg, 1 x täglich, Tag 1	3	1	1,1	5,0*
500 mg, 1 x täglich, Tag 5	3	1	1,1	8,0*
1 000 mg, Einzeldosis	2	1	3,1	23**
2 000 mg, Einzeldosis	2	1	6,8	46**
4 000 mg, Einzeldosis	2	1	9,9	82**

* AUC_{0–24} ** AUC_{0–∞}

land – je nach Region – mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen wurden. Diese Erreger sind in der Regel auch gegen andere Makrolide und Azalide resistent, während die Aktivität der Ketolide nicht reduziert ist [4, 9, 39]. Die höheren Resistenzquoten, wie sie in einigen anderen Ländern gefunden werden, sind nachteilig für den Einsatz zur kalkulierten Therapie von Pneumokokken-Infektionen.

Weitere therapeutisch relevante Erreger, die von Azithromycin erfasst werden, sind Campylobacter-Spezies, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium avium intracellulare und Ureaplasma urealyticum. Durch die im Vergleich zu Erythromycin wesentlich höheren *intrazellulären Konzentrationen* von Azithromycin ist von einer verbesserten Wirksamkeit gegenüber zellwandlosen und intrazellulär gelagerten Erregern wie

Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien auszugehen.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Ein wesentlicher pharmakokinetischer Nachteil von oral eingenommenem Erythromycin ist seine geringe und variable Bioverfügbarkeit aufgrund der *Säurelabilität* des Antibiotikums. Durch die Modifikation der Ringstruktur bei den neueren Makroliden und bei Azithromycin ist die für Erythromycin typische Ketalbildung im sauren pH-Bereich nicht mehr möglich. Daraus resultiert eine wesentlich *verbesserte Säurestabilität*, die *Bioverfügbarkeit* von Azithromycin nach oraler Gabe liegt bei 37 % [15]. Zur Behandlung schwererer Infektionen oder wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, stehen Erythromycin und Clarithromycin in Deutschland auch zur intravenösen Verabreichung zur Verfügung. Bereits vor einigen Jahren wurde in den USA eine intravenöse Zubereitung des Azithromycins zugelassen, die sich dort als besser verträgliche Alternative zu Erythromycin bewährt hat und die in Kürze auch in Deutschland und Europa verfügbar sein wird (Tab. 1).

Makrolide sind für ihre *gute Gewebegängigkeit* bekannt, die sich durch hohe Gewebespiegel bei relativ niedrigen Plasmakonzentrationen zu erkennen gibt. Bei dem Azalid Azithromycin ist die *intrazelluläre Anreicherung* noch wesentlich stärker als bei den Makroliden ausgeprägt. Ausdruck hierfür ist das *ungewöhnlich hohe scheinbare Verteilungsvolumen* (Tab. 2). Die rasche und intensive Aufnahme der Substanz aus der Blutzirkulation in intrazelluläre Kompartimente ist unabhängig von der Art der Verabreichung. Aus diesen Depots wird es anschließend langsam freigesetzt. Diese Eigenschaften bedingen im Vergleich zu den Makroliden einige wesentliche Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften. Die wesentlichen Parameter, wie sie nach oraler Gabe der Antibiotika ermittelt wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

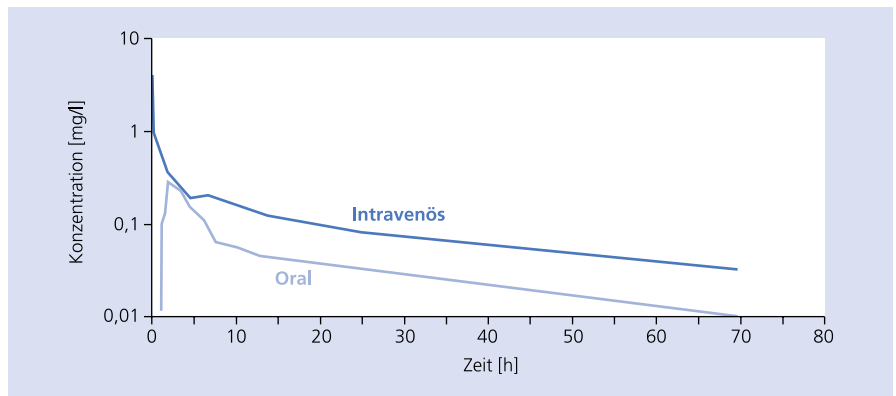


Abb. 1. Konzentrationen von Azithromycin im Plasma von gesunden Probanden nach einmaliger oraler oder intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 500 mg. Schematische Darstellung der Konzentrationen über einen Zeitraum von drei Tagen. Die zugehörigen AUC-Werte wurden mit 3,39 mg/l x h (orale Gabe) bzw. 9,08 mg/kg x h berechnet [15]

Im Vergleich zur oralen Formulierung lassen sich mit *intravenös* verabreichtem Azithromycin deutlich *höhere Spitzenkonzentrationen* im Serum und *höhere AUC-Werte* erzielen (Abb. 1). Im direkten Cross-over-Vergleich wurden bei Probanden nach einer Einzeldosis von 500 mg AUC-Werte (0 bis 72 Stunden) von 3,39 mg/l x h nach oraler Gabe und 9,08 mg/l x h nach intravenöser Gabe errechnet, entsprechende Werte wurden in späteren Versuchen zur Kinetik der Substanz bestätigt. Bei mehrmaliger i. v. Applikation ist nach der *fünften Dosis* die Spitzenkonzentration im Serum mit etwa 1,1 mg/l praktisch unverändert geblieben, um so deutlicher zeigt sich eine Vergrößerung der AUC um etwa 60 % (Tab. 3).

Die *Eliminationshalbwertszeit* von Azithromycin hängt vom Bestimmungszeitpunkt ab. Im Intervall von 8 bis 24 Stunden nach i. v. Verabreichung einer 500-mg-Dosis beträgt sie 11 bis 14 Stunden und verlängert sich im Bestimmungszeitraum von 24 bis 72 Stunden nach der Infusion auf 35 bis 40 Stunden. Bei hohen, intravenös gegebenen Dosen wurden mittlere terminale Halbwertszeiten von 65 (1000 mg), 72 (2000 mg) und 69 Stunden (4000 mg) errechnet. Die Elimination von Azithromycin erfolgt vorwiegend durch *biliäre Exkretion*. Nach oraler Gabe finden sich 6 % der Substanz unverändert im Urin. Nach i. v. Gabe konnte ein erhöhter Anteil von bis zu 14 % im Urin nachgewiesen werden [15, 22, Pfizer: Full US

Prescribing Information for Zithromax® IV, 2002].

Hohe Gewebekonzentrationen – intrazelluläre Anreicherung durch zusätzliches basisches Stickstoffatom

Die Gewebeaufnahme der Makrolide hängt mit ihrer intrazellulären Lokalisation im Zytoplasma und in Lysosomen zusammen. Gegenüber dem Extrazellulärmilieu liegt der pH-Wert im Zytoplasma üblicherweise um 0,5 Einheiten, innerhalb der Lysosomen um zwei Einheiten niedriger. Die lipophilen, schwach basischen Makrolide und verwandte Antibiotika werden im sauren Milieu angereichert. Die Anreicherung in Lysosomen ist bei dem basischeren Azithromycin wesentlich stärker ausgeprägt als bei den Makroliden, wodurch die höhere intrazelluläre Anreicherung zu erklären ist. Tabelle 4 zeigt das Verhältnis von intrazellulärer zu extrazellulärer Konzentration (I/E) für Azithro-

Tab. 4. Anreicherung von Azithromycin in Fibroblasten im Vergleich zu Erythromycin (I/E: Verhältnis intrazellulärer zu extrazellulärer Konzentration)

Expositionszeit [h]	Azithromycin I/E	Erythromycin I/E
1	174	25
3	397	41
5	620	38
24	1316	35
48	2472	71
72	3738	97

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mycin und Erythromycin im direkten In-vitro-Vergleich mit Fibroblasten [19, 35]. Angesichts der ausgeprägten intrazellulären Anreicherung ist es von Bedeutung, dass die *Phagozytenfunktion* nicht beeinträchtigt wird. Für Azithromycin konnte gezeigt werden, dass die normale Funktion dieser Zellen nicht negativ beeinflusst wird [37].

Bei gesunden Probanden wurde das kinetische Verhalten von Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin vergleichend untersucht. Von besonderem Interesse sind die Unterschiede der in den neutrophilen Granulozyten gemessenen intrazellulären Konzentrationen (Abb. 2). Sie lagen nach dreitägiger Einnahme von Erythromycin bei etwa 5 mg/l und waren nach Einnahme von Clarithromycin etwa doppelt so hoch, Azithromycin führte zu den höchsten gemessenen Konzentrationen von bis zu etwa 40 mg/l. Die Konzentrationen von Roxithromycin in den Zellen waren unter den Bedingungen dieser Studie nicht messbar. Da in dieser Untersuchung die intrazellulären Konzentrationen zu mehreren Zeitpunkten nach Applikation der Antibiotika gemessen wurden, wird auch deutlich, dass die hohen Konzentrationen von Azithromycin in den Zellen wesentlich länger bestehen bleiben als die der Makrolide [14]. Ähnliche Verhältnisse wurden auch in anderen Zelltypen nachgewiesen: so enthielten beispielsweise *Alveolarmakrophagen* 48 Stunden nach der Gabe von 500 mg etwa 20 mg/l, etwa sechsmal mehr als in der Bronchialschleimhaut nachgewiesen werden konnte [2]. Die Konzentrationen in Alveolarmakrophagen waren am Ende einer fünftägigen intravenösen Verabreichung von je 500 mg täglich mehr als 20-mal so hoch. Bei gesunden Probanden wurden in diesem Versuch innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Infusion Konzentrationen von etwa 600 bis 700 mg/l gemessen. Unter gleichen Bedingungen wurden mit *Levofloxacin* bei gleicher Dosierung maximale Konzentrationen von nur etwa 80 mg/l bestimmt [31].

Aufgrund der intrazellulären Anreicherung können die Azithromycin-Konzen-

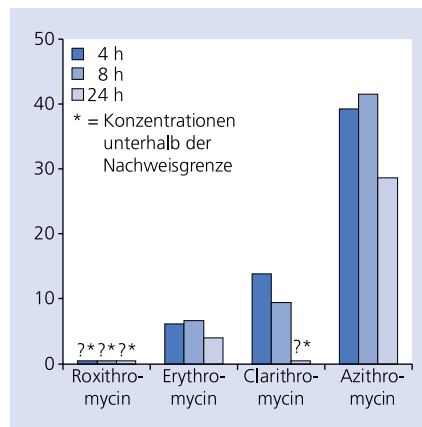


Abb. 2. Konzentrationen [mg/l] von drei Makroliden und Azithromycin in Neutrophilen aus dem peripheren Blut von Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten nach oraler Einnahme der Antibiotika [14]

trationen im Gewebe die Plasmakonzentrationen um mehr als das Hundertfache übersteigen. Nach mehrfacher Applikation von Azithromycin trägt die lange Halbwertszeit der Substanz dazu bei, dass *hohe Konzentrationen* im Gewebe noch *etliche Tage* nach der letzten Einnahme bestehen bleiben. Auf der Basis zahlreicher *gemessener* Konzentrationen wurden die Serum- und Gewebekonzentrationen von Azithromycin nach oraler Gabe einer 1,5-g-Dosis mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle im Plasma und drei repräsentativen Geweben (Tonsillen, Prostata, Uterus) *berechnet* [16]. Nach dreitägiger oraler Gabe von jeweils 500 mg Azithromycin liegen die Gewebekonzentrationen im Tonsillargewebe noch am zehnten Tag bei 2,0 mg/kg und damit oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen wichtiger Erreger. Ausführliche Studien bei Kindern bestätigten diese erzielbaren, hohen Gewebekonzentrationen in den Tonsillen und zeigten auch, dass mit einer dreitägigen Dosierung von 20 mg/kg signifikant höhere Gewebekonzentrationen erreichbar sind als mit 10 mg/kg, obwohl sich in den zugehörigen Plasmakonzentrationen keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen [5].

Die Diskrepanz zwischen den Azithromycin-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Geweben wird auch bei der Substanzverteilung im ZNS deutlich: Während die Liquorkonzentration

nach einmaliger Applikation einer Dosis von 500 mg 24 Stunden nach der letzten Einnahme weniger als 0,015 µg/ml betrug, lagen die Konzentrationen im Hirngewebe mit einer mittleren Konzentration von 3,64 µg/g 48 Stunden nach einer 500-mg-Dosis deutlich höher [21].

Phagozyten reagieren auf chemotaktische Signale und wandern an den Infektionsort. Durch die Anreicherung von Azithromycin in diesen Zellen transportiert der Azalid-beladene Phagozyt das Antibiotikum direkt an den Infektionsort. Eine erhöhte Azithromycin-Freisetzung im infizierten Gewebe konnte durch In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen nachgewiesen werden, zum Beispiel bei der Phagozytose opsonierter Bakterien der Spezies *S. aureus* [18].

Durch die hohe Gewebeeaffinität unterscheidet sich Azithromycin von allen anderen Antibiotika. Für die klinische Wirksamkeitsvorhersage sind daher nicht die Serumkonzentrationen, sondern die *Gewebekonzentrationen* relevant, die durch intrazelluläre Anreicherung und Phagozytentransport an den Infektionsort erreicht werden. Durch die Summe dieser pharmakokinetischen Besonderheiten werden bei dreitägiger Gabe von Azithromycin Gewebekonzentrationen erreicht, die über *sieben bis zehn Tage oberhalb* der minimalen Hemmkonzentrationen der klinisch relevanten Erreger bestehen bleiben.

In mehreren Empfehlungen wird zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie die Kombination eines Makrolid/Azalid-Antibiotikums mit einem Cephalosporin, beispielsweise Azithromycin und Ceftriaxon, empfohlen. Es wurde daher überprüft, ob sich das kinetische Verhalten der beiden Antibiotika gegenseitig beeinflusst, oder ob die Eigenschaften der Antibiotika bei kombinierter Gabe unverändert bleiben. In einer randomisierten, dreiarmligen Cross-over-Studie wurde gezeigt, dass keine signifikante, pharmakokinetische Interaktion zwischen Azithromycin und Ceftriaxon besteht (Tab. 5). Die pharmakokinetischen Parameter von intravenös gegebenem Azi-

Tab. 5. Pharmakokinetische Parameter von Azithromycin bei alleiniger intravenöser Gabe oder zusammen mit Ceftriaxon [mod. nach 10]

Antibiotikum	C _{max} [mg/l]	AUC [mg/l x h]	t _½ [h]	Vd [l/kg]
Azithromycin	3,3 ± 1,1	6,52 ± 1,28	14,9 ± 4,3	13,1 ± 1,1
Azithromycin + Ceftriaxon	3,9 ± 1,0	6,62 ± 0,97	14,0 ± 3,0	11,0 ± 4,5

thromycin (500 mg/Tag) wurden nicht beeinflusst von der gleichzeitigen Gabe von Ceftriaxon (1,0 g/Tag intravenös), sowohl nach Einmalgabe der Antibiotika wie im Fließgleichgewicht, und umgekehrt. Dies wurde bestätigt durch die Messung der intrazellulären Azithromycin-Konzentrationen in neutrophilen und monozytären/lymphozytären Leukozyten [10].

Indikationen

Aufgrund seines Wirkungsspektrums ist Azithromycin als Antibiotikum für die Behandlung von *leichten bis mittelschweren Infektionen der oberen und unteren Atemwege* geeignet. Dies umfasst die Indikationen Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie und akute Exazerbationen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Weitere Indikationen sind *unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen und Urogenitalinfektionen*, hervorgerufen durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* oder *Haemophilus ducreyi*. Eine Reihe von klinischen Studien hat die Wirksamkeit von Azithromycin bei *Kindern* in der Behandlung von Pharyngitis/Tonsillitis, akuter Otitis media und ambulant erworbenen Pneumonien bestätigt. Neu ist die Eintages-Gabe bei Kindern mit *akuter Otitis media*. Mehrere Studien konnten zeigen, dass auch die Verkürzung auf eine einmalige Gabe mit 30 mg/kg einen vergleichbaren klinischen Erfolg aufwies wie die bisherige Standard-Therapie über drei Tage [6, 12]. Als Resultat mehrerer vergleichender Studien bei *Tonsillopharyngitis* wurde jedoch deutlich, dass bei Kindern eine Dosierung von 20 mg/kg

für *drei Tage* verabreicht werden muss, um zu gleichen Ergebnissen zu gelangen wie nach zehntägiger Gabe von Phenoxymethylpenicillin [11].

Als Dosierungsschema bei Erwachsenen wird eine Erstdosis von 500 mg, gefolgt von 250 mg jeweils an den Tagen zwei bis fünf oder alternativ zwei weiteren Dosen von jeweils 500 mg verwendet. Es ergibt sich bei beiden Möglichkeiten eine Gesamtdosis von 1,5 g Azithromycin. Zur Behandlung der Gonorrhö ist auch eine einmalige Dosis von 1 g Azithromycin geeignet.

Mit der intravenösen Zubereitung des Azithromycins können schwere ambulant erworbene Pneumonien behandelt werden. Auch bei der Adnexitis, „pelvic inflammatory disease“, kann eine initiale intravenöse Therapie angezeigt sein. Der intravenösen Therapie sollte immer eine orale Azithromycin-Gabe folgen. Die Dosis von Azithromycin i. v. beträgt 500 mg über mindestens ein bis zwei Tage, gefolgt von täglichen oralen Dosen von 250 oder 500 mg zur Vervollständigung einer sieben- bis zehntägigen Behandlungsperiode. Die empfohlene Konzentration der Infusionslösung und die Infusionsdauer betragen entweder 1 mg/ml über drei Stunden oder aber 2 mg/ml über eine Stunde.

Weitere Indikationen sowohl für die orale als auch für die intravenöse Zubereitung werden diskutiert und geprüft [13]. Azithromycin hat beispielsweise im Bereich der *infektiösen Tropenkrankheiten* ein prophylaktisches Potenzial gegenüber Malaria in Endemiegebieten und ist gegen *Trachom-bedingte Blindheit* wirksam. Möglicherweise ist Azithromycin eine Alternative zu Erythromycin oder anderen Antibiotika gegen *Bordetella pertussis*, den Erreger des

Keuchhustens, gegen den *Typhuserreger* *Salmonella typhi* und gegen *Borrelia burgdorferi* und die *Borreliose*. Interessanterweise zeigte Azithromycin in klinischen Studien positive Wirkungen bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, obwohl keine ausreichende antibakterielle Aktivität gegen diesen Problemerreger vorliegt. Schließlich gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit bei AIDS-assoziierten Infektionen durch *Cryptosporidien* und *Mycobacterium avium*.

Verträglichkeit, Interaktionen

Gastrointestinale Störungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Makroliden und verwandten Antibiotika sind gastrointestinale Störungen. Bereits vor etwa 20 Jahren konnte gezeigt werden, dass Erythromycin neben seiner antibakteriellen Wirkung auch direkte pharmakologische Wirkungen im Organismus von Säugetieren besitzt. Im Tierexperiment zeigte es einen gastrokinetischen Effekt, der später auch beim Menschen nachgewiesen wurde. In höherem Maß als Erythromycin selbst stimuliert ein Abbauprodukt von Erythromycin („Hemiketal“) *Motilin-Rezeptoren*. Das Hemiketal entsteht im sauren Milieu des Magens; entsprechende Produkte sind aufgrund ihrer abweichenden chemischen Struktur durch Abbau von Clarithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin nicht zu erwarten. Die langjährige Erfahrung mit diesen Antibiotika zeigt, dass gastrointestinale Nebenwirkungen seltener auftreten als nach Gabe von Erythromycin [34].

Da es sich nicht um eine lokal verursachte, sondern um eine systemische unerwünschte Wirkung handelt, sind die Dosis-abhängigen gastrointestinalen Wirkungen auch nach intravenöser Gabe von Makroliden erwartungsgemäß häufig. Die gastrointestinale Intolerabilität kann sehr ausgeprägt und therapie-limitierend sein. Diese Art der Nebenwirkung wurde daher besonders sorgfältig während der klinischen Entwicklung der intravenösen Zubereitungsform von Azithromycin untersucht. In einer

Tab. 6. Unerwünschte Symptome bei intravenöser Verabreichung von Azithromycin bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Unverträglichkeit	Häufigkeit [%]
Lokale Reaktionen	
Schmerzen an der Infusionsstelle	6,5
Entzündung an der Infusionsstelle	3,1
Magen-Darm-Trakt	
Weicher Stuhl, Diarrhö	4,3
Übelkeit	3,9
Bauchschmerzen	2,7
Erbrechen	1,4

vergleichenden Studie mit zwölf *Probanden* wurden die gastrointestinales Reaktionen von Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Infusionen erfolgten in vier Studienperioden doppelblind im Cross-over-Design über jeweils eine Stunde an jeweils drei aufeinander folgenden Tagen. Den Eliminationshalbwertszeiten entsprechend wurde Azithromycin einmal täglich infundiert (Dosis 500 mg, Konzentration 2 mg/ml), Clarithromycin dagegen zweimal (500 mg, 2 mg/ml) und Erythromycin (500 mg, 1 mg/ml) ebenso wie die physiologische Kochsalzlösung dreimal am Tag. Gastrointestinale Beschwerden wie abdominale Schmerzen, Krämpfe, Flatulenz und Übelkeit wurden bei der Mehrheit der Teilnehmer nach Erythromycin-Gabe berichtet, jedoch nur in Einzelfällen nach Azithromycin-, Clarithromycin- oder Placebo-Applikation. Übelkeit bestand zum Beispiel bei jeweils einem von zwölf Teilnehmern bei Gabe von Azithromycin oder Placebo, jedoch bei sieben von zwölf Teilnehmern in der Erythromycin-Gruppe. Bauchschmerzen oder Krämpfe traten bei drei Teilnehmern nach Azithromycin-Therapie auf, jedoch bei neun von zwölf Probanden nach Erythromycin-Therapie. In drei Fällen musste die dreitägige Behandlung mit Erythromycin-Infusionen abgebrochen werden. Die intravenösen Zubereitungen von Clarithromycin und Azithromycin verursachen demnach signifikant weniger un-

erwünschte gastrointestinale Wirkungen als Erythromycin [41].

In einer weiteren Studie zur Kinetik und Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Azithromycin wurden an jeweils sechs Freiwillige hohe Einzeldosen von 1000, 2000 oder 4000 mg verabreicht. Die Motilin-Spiegel im Plasma der Teilnehmer wurden über 24 Stunden mehrfach bestimmt. Es ergab sich jedoch kein Hinweis auf eine Beeinflussung des Motilins durch Azithromycin; die Spiegel blieben im Normalbereich, selbst nach der höchsten Dosis, die zu Spitzenkonzentrationen von etwa 10 mg Azithromycin pro Liter Plasma führte. Bei einigen Probanden, die 2000 oder 4000 mg erhalten hatten, kam es in dieser Studie zu Bauchkrämpfen, Übelkeit und Erbrechen. Nach diesen hohen Dosierungen – die nicht zur Therapie empfohlen werden – trat bei einigen Probanden ein leichter Tinnitus auf, der innerhalb einiger Stunden reversibel war [23].

Auch während der klinischen Prüfung bei *Patienten* erwies sich die intravenöse Zubereitungsform von Azithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie als gut verträglich. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen erwartungsgemäß gastrointestinale Beschwerden und lokale Reaktionen an der Infusionsstelle. Eine Übersicht gibt Tabelle 6. Als mögliche unerwünschte Wirkungen wurden in seltenen Fällen ZNS-Störungen beobachtet. Auch Überempfindlichkeitsreaktionen, die als Angioödem, Hautreaktion oder in anderer Form klinisch manifest geworden waren, kamen nur selten vor. Dies entspricht der generellen Erfahrung, dass bei einer Behandlung mit Makroliden oder Azaliden Hypersensitivitätsreaktionen sehr viel seltener auftreten als zum Beispiel nach Beta-Lactam-Antibiotika oder Sulfonamiden.

Bei etwa 5 % der Patienten waren einige Parameter der klinisch-chemischen Laboruntersuchungen (Transaminasen, Creatinin) erhöht. Ein Anstieg des Bilirubins oder der Lactatdehydrogenase bestand bei < 3 % der Patienten, eine Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie wurde bei 1 % der Patien-

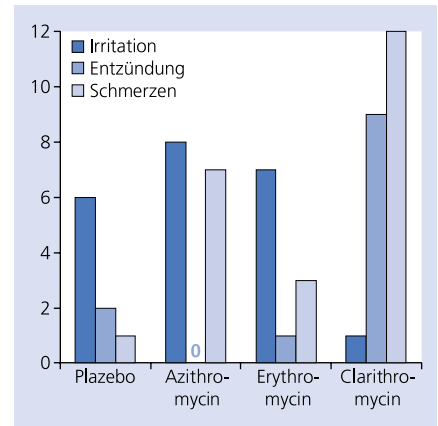


Abb. 3. Anzahl der Probanden mit lokalen Unverträglichkeitsreaktionen bei intravenöser Behandlung mit Makroliden/Azaliden im Vergleich zu Placebo, erhoben im Rahmen einer Doppelblindstudie bei zwölf gesunden Probanden im Cross-over-Design. Eine „Entzündung“ wurde anhand der folgenden Symptome diagnostiziert: Schmerzen, Schwellung, Druckempfindlichkeit und Rötung; eine schwache Ausprägung dieser Symptome wurde als „Irritation“ eingeordnet [41]

ten bemerkt. In all diesen Fällen ist der Zusammenhang mit dem Medikament nicht gesichert, sondern vom Untersucher als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ eingeschätzt worden. Nur bei 1,2 % der Patienten wurde die Therapie mit Azithromycin aufgrund unerwünschter Reaktionen abgebrochen. Auch bei Patientinnen mit Adnexitis ergab sich ein ähnliches Verträglichkeitsprofil. Gastrointestinale Symptome waren am häufigsten; sie traten in erhöhtem Maß auf, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Metronidazol erfolgte. So wurde Übelkeit bei 6,6 % der Azithromycin-behandelten Patientinnen registriert, Übelkeit bestand aber bei 10,3 % der Frauen, wenn gleichzeitig Metronidazol gegeben wurde.

Lokale inflammatorische Reaktionen

Lokale entzündliche Reaktionen an der Infusionsstelle treten bei Infusion von Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin oder Clarithromycin häufig auf, insbesondere bei hohen Dosierungen. Daher ist dieser Aspekt für jedes neue Antibiotikum, das als Alternative für Erythromycin in Betracht kommt, von besonderer Bedeutung. Eine Studie an 24 *Probanden* zeigte, dass die loka-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

le Verträglichkeit von Azithromycin in Einzeldosen bis zu 1,0 g, die in Form einer Lösung von 2 mg/ml verabreicht wurden, gut war. Infusionslösungen mit höheren Azithromycin-Konzentrationen (4 und 5 mg/ml) führten dagegen zu häufigeren und ausgeprägteren lokalen Entzündungsreaktionen [24].

Von besonderem Interesse ist natürlich ein direkter Vergleich der in Frage kommenden Makrolide mit Azithromycin in der lokalen Verträglichkeit. Auch diese Frage wurde bei gesunden Probanden in einem möglichst objektiven Versuchsansatz geprüft. In der bereits erwähnten „Cross-over“-Studie bei zwölf Probanden wurde neben der gastrointestinalen auch die lokale Verträglichkeit von infundiertem Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin im direkten Vergleich zu einer Placebo-Lösung überprüft [41]. Die häufigste lokale Re-

aktion war ein „Irritationssyndrom“, gefolgt von Schmerzen, Inflammation und Phlebitis. Phlebitis wurde ausschließlich nach Infusion der Clarithromycin-Zubereitung beobachtet (6 von 12 Probanden). Schmerzen an der Infusionsstelle wurden von allen zwölf Studienteilnehmern nach Clarithromycin-Gabe, von sieben von zwölf Teilnehmern (58 %) nach Azithromycin-Applikation und drei von zwölf Teilnehmern (25 %) nach Erythromycin-Therapie angegeben (Abb. 3). Nur von einem Studienteilnehmer, der Placebo-Lösung erhielt, wurden Schmerzen angegeben. Beim Vergleich von Azithromycin und Erythromycin mit Placebo zeigten sich bei dieser kleinen Gruppe von Probanden nur geringe, statistisch nicht-signifikante Unterschiede bezüglich lokaler Reaktionen. Ein „Irritationssyndrom“ trat auf bei acht von

zwölf Probanden nach Gabe von Azithromycin, bei sieben Probanden nach Erythromycin und sechs Probanden nach Placebo. Bei der Bewertung dieser Daten sollte beachtet werden, dass Erythromycin in relativ niedriger Dosierung gegeben wurde.

Interaktionspotenzial

Interaktionen zwischen Erythromycin und anderen Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen metabolisiert werden, sind seit langem bekannt. Auf molekularer Ebene konnte gezeigt werden, dass einige der hepatischen Cytochrom-P450-Formen während der oxidativen Metabolisierung mancher Makrolide inaktiviert werden. Der Metabolismus anderer Arzneistoffe, die durch Monoxygenasen abgebaut werden, wird gehemmt, da die Erythromycin-Metaboliten Komple-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 7. Interaktionen von Makroliden, Ketoliden und Azaliden mit anderen Arzneimitteln (Ery = Erythromycin; Azi = Azithromycin; Clari = Clarithromycin; Roxi = Roxithromycin; Teli = Telithromycin)

Makrolid oder Ketolid (A)					Andere Arzneimittel (B)	Wirkung
Ery	Roxi	Azi	Clari	Teli*		
+	-	?	+	?	Carbamazepin	↑ Serumspiegel von B, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie
+	-	-	+	?	Cimetidin	↑ Spiegel von B
+	?	?	?	?	Clozapin	↑ Spiegel von B, ZNS-Toxizität
+	?	-	?	?	Glucocorticoide	↑ Wirkungen von B
+	+	-	+	+	Ciclosporin	↑ Spiegel von B mit Toxizität
+	+	+	+	+	Digoxin	↑ Spiegel von B mit Toxizität
+	?	?	+	+	Ergot-Alkaloide	↑ Spiegel von B (Ergotismus!)
+	?	?	?	?	Felodipin	↑ Spiegel von B
+	?	?	+	+	Lovastatin	↑ Spiegel von B (cave: Rhabdomyolyse)
+	+	-	+	+	Midazolam	↑ Spiegel von B, ↑sedative Wirkungen
+	?	-	+	?	Phenytoin	↑ Spiegel von B
+	?	?	+	+	Pimozid	↑ QT-Intervall, ↑Arrhythmie-Risiko
+	?	?	+	?	Rifampicin, Rifabutin	↓ Spiegel von A
+	?	?	+	+	Simvastatin	↑ Spiegel von B (cave: Rhabdomyolyse)
+	?	?	+	+	Tacrolimus	↑ Spiegel von B
+	-	-	+	+	Terfenadin	↑ QT-Intervall; ↑Arrhythmie-Risiko
+	+	-	+	-	Theophyllin	↑ Serumspiegel von B mit Übelkeit, Erbrechen, Anfällen, Apnoe
+	?	-	+	+	Triazolam	↑ Spiegel von B, ↑sedative Wirkungen
+	?	-	+	?	Valproinsäure	↑ Spiegel von B
+	-	-	+	?	Warfarin	↑ Prothrombinzeit
?	?	-	+	?	Zidovudin	↓ Spiegel von B

*Da es sich bei Telithromycin um ein relativ neues Antibiotikum handelt, liegen in der Literatur noch kaum Studien zu Interaktionen vor. Die Substanz ist jedoch ein Inhibitor der Cytochrome CYP3A4 und CYP2D6, Interaktionen mit entsprechenden Substraten sind zu erwarten. Die Angaben in dieser Tabelle orientieren sich an der Information für Fachkreise (Ketek®).
 += Interaktion möglich, - = keine Interaktion, ? = keine ausreichenden Daten verfügbar

xe mit den Cytochrom-P450-Enzymen bilden [27]. Unter dem Aspekt der Interaktionen zwischen Makroliden und anderen Arzneimitteln spielt die Cytochrom-(CYP)-3A-Familie die größte Rolle. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Erythromycin zu einem Anstieg des Gesamtgehalts an CYP450 führte und einen hohen Anteil von Komplexbildungen hervorrief. Für Azithromycin wurden derartige Veränderungen unter gleichen Bedingungen nicht nachgewiesen, obwohl in diesen Studien die Konzentrationen in der Leber mehr als 100-mal höher waren als die von Erythromycin [1].

In Tabelle 7 werden Interaktionsmöglichkeiten zwischen einigen häufig angewandten Arzneimitteln und Makroliden/Azaliden/Ketoliden zusammengefasst. Es wird deutlich, dass sich Azithromycin bei der Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen wesentlich von den Makroliden und dem Ketolid Telithromycin unterscheidet.

Am besten bekannt sind Interaktionen zwischen Makroliden und häufig angewandten Arzneimitteln, wie beispielsweise *Theophyllin* oder *Terfenadin*. Bei Letzterem ist entscheidend, dass bei einer Interaktion als Folge des gehemmten First-Pass-Metabolismus unverändertes Terfenadin im Plasma vorhanden ist, welches kardiotoxisch ist und zu einer Verlängerung der QT-Zeit führt. Während Erythromycin und Clarithromycin die AUC-Werte des Terfenadin-Metaboliten etwa in gleichem Ausmaß erhöhten, war bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin in einer sorgfältig durchgeführten klinischen Vergleichsstudie kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Terfenadin und das EKG feststellbar [20]. Bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und dem Bronchodilatator Theophyllin kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Eliminationshalbwertszeit um bis zu 70 % [29]. Bei gleichzeitiger Applikation von Theophyllin mit Azithromycin ergaben hingegen weder pharmakokinetische noch klinische Untersuchungen einen Hinweis auf eine derartige Beeinflussung [34].

Besondere Aufmerksamkeit wird auch den Interaktionen zwischen *Ciclosporin* und Makroliden geschenkt, da es durch Hemmung der metabolisierenden Monoxygenasen zu erhöhten Plasmaspiegeln des Immunsuppressivums kommen kann, wodurch das Risiko für nephrotoxische Wirkungen steigt. Während Makrolide zu deutlichen Interaktionen führen und eine gleichzeitige Gabe dieser Antibiotika mit Ciclosporin daher kontraindiziert ist, wird das Azalid Azithromycin sogar gezielt zur Anwendung bei Ciclosporin-behandelten Nieren-transplantierten Patienten empfohlen. Grundlage für diese Empfehlung ist die Beobachtung, dass die bei vielen Nierentransplantierten beobachtete, ätiologisch ungeklärte Gingivahyperplasie durch kurzfristige Gabe von Azithromycin beseitigt oder gebessert werden kann. Azithromycin-verursachte Interaktionen mit dem Immunsuppressivum wurden bei dieser Therapie nicht festgestellt [26, 36, 38].

Es gibt jedoch einzelne Fallberichte, in denen eine Interaktion von Azithromycin und Ciclosporin vermutet wird. Page et al. [25] beschreiben einen Patienten nach Nierentransplantation, der aufgrund einer Pneumonie mit Azithromycin und Ceftriaxon behandelt wurde. Der Patient erhielt intravenös einmal täglich 500 mg Azithromycin und zweimal täglich 1 g Ceftriaxon. Nach drei Tagen antibiotischer Therapie musste die Ciclosporin-Dosis aufgrund erhöhter Blutspiegel halbiert werden. Vier Tage nach Absetzen des Azithromycins, bei Aufrechterhaltung der Ceftriaxon-Therapie, musste die Ciclosporin-Dosis wieder verdoppelt werden. Möglicherweise spielen eine Interaktion durch *P-Glykoprotein-Hemmung* und/oder *Konkurrenz* um die *biliäre Exkretion* eine Rolle.

Insgesamt zeichnet sich Azithromycin aber durch ein sehr geringes Potenzial für Arzneimittel-Interaktionen aus. Zusammen mit dem einfachen Dosierungsschema (einmal tägliche Gabe) und der kurzen Behandlungsdauer weist es Vorteile gegenüber anderen, ähnlichen Antibiotika auf und hat sich im vergangenen Jahrzehnt als wirksames und gut

verträgliches Antibiotikum zur oralen Therapie von Infektionen der Atemwege und anderer Lokalisationen bewährt. Das einfache Dosierungsregime ist patientenfreundlich und bedingt eine hohe Compliance. Die neu verfügbare Zubereitung zur intravenösen Verabreichung erweitert die therapeutischen Möglichkeiten mit diesem Antibiotikum. Sicherlich wird sich die intravenöse Therapie mit dem Azalid in den kommenden Jahren auch in Europa als Standardtherapie etablieren, so wie es in den USA bereits seit längerem der Fall ist.

Literatur

1. Amacher DE, Schomaker SJ, Retsema JA. Comparison of the effects of the new azalide antibiotic, azithromycin, and erythromycin estolate on rat liver cytochrome P-450. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1186–90.
2. Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, Ashby JP, et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Respir J* 1990;3:886–90.
3. Ballow CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992;26:1253–61.
4. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activity of the ketolide ABT-773. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2922–4.
5. Blandizzi C, Malizia T, Batoni G, Ghepardi E, et al. Distribution of azithromycin in plasma and tonsil tissue after repeated oral administration of 10 or 20 milligrams per kilogram in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1594–6.
6. Block SL, Arrieta A, Seibel M, McLinn S, et al. Single dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Curr Ther Res* 2003;24(Suppl A):A30–42.
7. Bryskier A, Agouridas C, Chantot J-F. Relation structure activity of 14- and 15-membered-ring macrolides. *Chemotherapy J* 1993;2(Suppl 2):2–11.
8. Bryskier A, Butzler J-P, Neu HC, Tulkens PM (Hrsg). *Macrolides, chemistry, pharmacology and clinical use*. Paris: Arnette Blackwell, 1993.
9. Bryskier A. Novelties in the field of anti-infective compounds in 1999. *Clin Infect Dis* 2000;31:1423–66.
10. Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxon when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1075–9.
11. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297–303.

12. Dunne MW, Khurana C, Mohs AA, Rodriguez A, et al. Efficacy of single-dose azithromycin in treatment of acute otitis media in children after a baseline tympanocentesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2663–5.
13. Duran JM, Amsden GW. Azithromycin: indications for the future? *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:489–505.
14. Fassbender M, Lode H, Schiller C, Andro R, et al. Comparative pharmacokinetics of macrolide antibiotics and concentrations achieved in polymorphonuclear leukocytes and saliva. *Clin Microb Infect* 1996;1:235–43.
15. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):73–82.
16. Foulds G, Johnson RB. Selection of dose regimes of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):39–50.
17. Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1999;33:218–28.
18. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:277–82.
19. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1056–60.
20. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Cantilena LR. Comparison of the effect of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin on terfenadine steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic parameters. *Drug Invest* 1994;7:148–56.
21. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, et al. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:825–6.
22. Lode H, Boeckh M, Schaberg T. Human pharmacokinetics of macrolide antibiotics. In: Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM (Eds). *Macrolides, chemistry, pharmacology and clinical use*. Paris: Arnette Blackwell, 1993:409–20.
23. Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2577–81.
24. Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Tolerant of intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997;31:965–9.
25. Page RL, Ruscin JM, Fish D, Lapointe M. Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine. *Pharmacotherapy* 2001;21:1436–43.
26. Palomar R, Belart M, Soy D, Oppenheimer F, et al. Effectiveness and safety of azithromycin on the treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Nephron* 1998;79:101–2.
27. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:106–31.
28. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin – a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750–99.
29. Prince RA, Wings DS, Weinberger MM, Hendeles LS, et al. Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:427–31.
30. Puri SK, Lassmann HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl B):89–100.
31. Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentration of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2450–7.
32. Senello LT. Single dose pharmacokinetics of Abbott-56268 (TE-031) after oral dosing. 26th Interscience Conference, New Orleans (USA), 1986:Abstr. 419.
33. Sörgel F, Kinzig M, Hübner L. Pharmakokinetik der Makrolide. *Chemotherapie J* 1993;2(Suppl 2):28–44.
34. Stahlmann R, Lode H. Macrolides: tolerability and interactions with other drugs. *Antiinfect Drugs Chemother* 1996;14:155–62.
35. Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:100–6.
36. Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S. Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *N Engl J Med* 1995;332:753–4.
37. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wenig D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1989;39:755–8.
38. Wirnsberger GH, Pfragner R, Mauric A, Zach R, et al. Effect of antibiotic treatment with azithromycin on cyclosporine A-induced gingival hyperplasia among renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:2117–9.
39. Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, Vercaigne LM, et al. The ketolides: a critical review. *Drugs* 2002;62:1771–1804.
40. Zhanel GG, DeCorby M, Noreddin A, Mendoza C, et al. Pharmacodynamic activity of azithromycin against macrolide-susceptible and -resistant *Streptococcus pneumoniae* simulating clinically achievable free serum, epithelial lining fluid and middle ear fluid concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:83–8.
41. Zimmermann T, Laufen H, Riedel K-D, Treadway G, et al. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2001;21:527–36.

Klinische Studien

Prophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose

Niedrige INR-Werte reichen nicht

Nach einer tiefen Beinvenenthrombose ist eine orale Antikoagulation mit einem INR-Wert von 1,5 bis 1,9 weniger wirksam zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse als eine Antikoagulation mit einem INR-Wert von 2,0 bis 3,0. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen ist identisch.

Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen haben ein hohes Risiko für Rezidivthrombosen und Lungenembolien. Daher werden die Patienten nach der Akutphase oral antikoaguliert. In letzter Zeit wurde immer wieder propagiert, dass auch INR-Werte von 1,5 bis 1,9 ausreichend wären, um einer erneuten tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie vorzubeugen.

In eine große kanadische Studie, die randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, wurden 738 Patienten eingeschlossen, die bereits über einen

Zeitraum von mindestens drei Monaten orales Warfarin (Coumadin®) nach einer tiefen Beinvenenthrombose erhalten hatten. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2 und 3 fortgesetzt, bei der anderen Hälfte ein INR von 1,5 bis 1,9 angestrebt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 2,4 Jahre.

Von den 369 Patienten mit niedrigem INR-Wert erlitten 16 eine erneute tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie verglichen mit 6 von 369, die einen INR-Wert von 2 bis 3 hatten. Die

Blutungshäufigkeit war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Dies galt sowohl für schwerwiegende als auch für leichte Blutungen.

Diese für den klinischen Alltag wichtige Studie zeigt überzeugend, dass eine Antikoagulation mit einem INR-Wert von 2 bis 3 für Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose wirksamer ist als ein INR-Wert von 1,5 bis 1,9 und nicht zu erhöhten Blutungskomplikationen führt.

Quelle

Kearon C, et al. Anticoagulation for Thromboembolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen*

Arteriosklerose-Progression

Aggressives Lipid-Management effektiver

Die gute klinische Wirkung der CSE-Hemmer beruht darauf, dass sie nicht nur den LDL-Cholesterol-Spiegel senken, sondern auch die Progression der Arteriosklerose hemmen. In der REVERSAL-Studie zeigte ein aggressives Lipid-Management mit 80 mg/Tag Atorvastatin (Sortis®) einen günstigeren sekundärpräventive Wirkung als eine moderate Therapie mit 40 mg/Tag Pravastatin (z. B. Pravasin®).

Die klinische Wirkung der CSE-Hemmer beruht darauf, dass sie die Manifestation und die Progression der Arteriosklerose hemmen. In der REVERSAL-Studie (Reversing atherosclerosis with aggressive lipid lowering) wurde jetzt die Wirkung von zwei CSE-Hemmern in unterschiedlicher Dosierung (80 mg/Tag Atorvastatin und 40 mg/Tag Pravastatin) auf die Arteriosklerose-Entwicklung untersucht.

In die doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie wurden 654 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit eingeschlossen, die in einer initialen Koronarangiographie mindestens eine Stenose > 20 % aufwiesen und einen LDL-Cholesterol-Spiegel zwischen 125 und 210 mg/dl (durchschnittlich 150 mg/dl) hatten. Die Therapiekontrolle erfolgte durch *intravaskulären Ultraschall* (IVUS).

Primärer Zielparameter waren die mit IVUS vermessenen Plaquevolumen in definierten Koronarsegmenten nach 18-monatiger Behandlung. An der Abschlussuntersuchung nahmen 502 Patienten teil.

Mit 80 mg *Atorvastatin* wurde eine fast doppelt so starke Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels erreicht wie mit 40 mg Pravastatin (Tab. 1). Auch der Entzündungsmarker C-reaktives Protein wurde durch das hoch dosierte *Atorvastatin* stärker gesenkt als durch *Pravastatin*. Der primäre Endpunkt, also das Plaquevolumen, blieb unter *Atorvastatin* weitgehend unverändert, dagegen nahm es unter *Pravastatin* signifikant zu (Tab. 1).

Der Anteil der Patienten, die den LDL-Zielwert < 100 mg/dl erreichten, lag in der *Atorvastatin*-Gruppe bei 97 %, in der *Pravastatin*-Gruppe dagegen nur

Tab. 1. Ausgewählte Ergebnisse der REVERSAL-Studie

Veränderung zum Ausgangswert	Atorvastatin 80 mg/Tag (n = 253)	Pravastatin 40 mg/Tag (n = 249)	p-Wert
LDL-Cholesterol [%]	-46,3	-25,2	< 0,0001
Gesamtcholesterol [%]	-34,1	-18,4	< 0,0001
C-reaktives Protein [%]	-36,4	-5,2	< 0,0001
Plaquevolumen	-0,4	+2,7	0,02

bei 67 %. Aber auch bei den Patienten, die den Ziel-LDL-Wert erreichten, schnitt Atorvastatin im Hinblick auf die Arteriosklerose-Entwicklung günstiger ab als Pravastatin.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein intensives Lipid-Management wirksamer ist als ein moderates bei der Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels und bei der Hemmung der Arterioskle-

rose-Progression. Kardiovaskuläre Ereignisse unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

In der PROVE-IT-Studie (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy), deren Ergebnisse im Laufe dieses Jahres erwartet werden, werden Atorvastatin und Pravastatin in den hier verwendeten Dosierungen über zwei Jahre miteinander verglichen.

Quellen

Nissen, SE. Reversing atherosclerosis with aggressive lipid lowering. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 12. November 2003.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Herzinfarkt

Valsartan ebenso wirksam wie Captopril

Nach den Ergebnissen größerer Studien sind ACE-Hemmer bei Infarkt-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder kardialer Dekompensation Mittel der Wahl. In der VALIANT-Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass der Angiotensin-Rezeptorantagonist Valsartan (Diovan®, Provas®) bei Patienten nach Herzinfarkt ebenso wirksam ist wie Captopril. Die Kombination Valsartan plus Captopril hat keinen zusätzlichen Nutzen, verschlechtert aber die Verträglichkeit.

Fast jeder zweite Patient mit einem frischen Myokardinfarkt entwickelt eine linksventrikuläre Dysfunktion oder eine Herzinsuffizienz, was die Prognose dieses Krankheitsbilds wesentlich verschlechtert. Nach den überzeugenden Ergebnissen früherer Studien sind ACE-Hemmer wie Captopril (z. B. Lo-

pirin®) für solche Situationen das Mittel der Wahl.

Im Rahmen der VALIANT-Studie (Valsartan in acute myocardial infarction) wurde jetzt der AT₁-Blocker Valsartan als Monotherapie oder in Kombination mit Captopril mit einer Captopril-Monotherapie bei Infarkt-Patienten mit

linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz verglichen. In die randomisierte Doppelblindstudie wurden 14 703 Patienten eingeschlossen. Innerhalb von zehn Tagen nach dem Infarkt begannen sie mit der Einnahme von täglich 20 mg Valsartan, 6,25 mg Captopril oder 20 mg Valsartan plus 6,25 mg Captopril. In drei weiteren Schritten wurde die Tagesdosis möglichst bis zur Zieldosis von zweimal 160 mg Valsartan, dreimal 50 mg Captopril oder der Kombination aus zweimal 80 mg Valsartan und dreimal 50 mg Captopril erhöht. Nach einem Jahr lag die durchschnittliche Tagesdosis bei 247 mg Valsartan, 117 mg Captopril oder 116 mg Valsartan plus 107 mg Captopril.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität. Der sekundäre End-

Tab. 1. Ergebnisse der VALIANT-Studie – Wirksamkeit (*p = 0,004, ** p < 0,001 im Test auf Nichtunterlegenheit vs. Captopril) [nach Pfeffer et al.]

	Valsartan (n = 4909)	Valsartan plus Captopril (n = 4885)	Captopril (n = 4909)	Valsartan vs. Captopril Hazard-Ratio (97,5%-KI)	Valsartan plus Captopril vs. Captopril Hazard-Ratio (97,5%-KI)
Gesamtsterblichkeit (primärer Endpunkt)	19,9 %	19,3 %	19,5 %	1,00 (0,90–1,11)*	0,98 (0,89–1,09)
Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz	31,1 %	31,1 %	31,9 %	0,95 (0,88–1,03)**	0,97 (0,89–1,05)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

punkt beinhaltete kardiovaskulär bedingte Todesfälle, Rezidivinfarkte und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Primäres Ziel der Studie war, eine Überlegenheit von Valsartan allein oder in Kombination mit Captopril gegenüber einer etablierten Captopril-Behandlung in Bezug auf das Überleben nachzuweisen. Für den Fall, dass dies nicht erreicht würde, wurde vorab eine Nichtunterlegenheitsanalyse definiert, um festzustellen, ob Valsartan ebenso wirksam ist wie Captopril.

Nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 24,7 Monaten waren in der Valsartan-Gruppe 19,9 % der Patienten verstorben, in der Captopril-Gruppe 19,5 % und in der kombiniert behandelten Gruppe 19,3 %. Somit ergab sich beim primären Endpunkt *kein signifikanter Unterschied* zwischen den einzelnen Patientengruppen. Gleiches gilt für den sekundären Endpunkt (Tab. 1). Die *Nichtunterlegenheit* von Valsartan wurde mit hochsignifikantem Ergebnis nachgewiesen.

Auch die Nebenwirkungs- und die Abbruchrate unterschieden sich zwischen den beiden Monotherapiegruppen nicht signifikant. Während in der Captopril-Gruppe vor allem Husten, Exantheme und Geschmacksstörungen auftraten,

Tab. 2. Ergebnisse der VALIANT-Studie – unerwünschte Wirkungen (* p < 0,05 vs. Captopril) [nach Pfeffer et al.]. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, bei dem wegen Nebenwirkung eine Dosisreduktion erforderlich war, in Klammern steht der Prozentsatz der Patienten, bei dem die Therapie abgebrochen wurde.

Ursache für Dosisreduktion (für Studienabbruch)	Valsartan	Valsartan plus Captopril	Captopril
Hypotonie	15,1* (1,4*)	18,2* (1,9*)	11,9 (0,8)
Renale Ursachen	4,9* (1,1)	4,8* (1,3*)	3,0 (0,8)
Hyperkaliämie	1,3 (0,1)	1,2 (0,2)	0,9 (0,1)
Husten	1,7* (0,6*)	4,6 (2,1)	0,9 (0,1)
Hautausschlag (Rash)	0,7* (0,3*)	1,1 (0,7)	1,3 (0,8)
Geschmacksstörungen	0,3* (0,2*)	0,8 (0,3)	0,6 (0,4)
Angioödem	0,2 (0,2)	0,5 (0,2)	0,5 (0,3)
Alle Nebenwirkungen	29,4 (5,8*)	34,8* (9,0*)	28,4 (7,7)

waren es in der Valsartan-Gruppe insbesondere Hypotonie und renale Dysfunktion (Tab. 2). Am schlechtesten verträglich war die *Kombination* beider Therapieprinzipien, da sich die Nebenwirkungen beider Substanzen addierten.

Nach den Ergebnissen dieser Studie ist der ACE-Hemmer weiterhin Standard bei der Behandlung von Infarkt-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz. Sollte diese Substanz jedoch nicht vertragen werden, so bietet sich mit Valsartan eine gleichwertige Alternative an. Die Kombination

beider Therapieprinzipien hat jedoch keinen zusätzlichen Nutzen, sondern verschlechtert die Verträglichkeit, sodass sie nicht empfohlen werden kann.

Quellen

Pfeffer MA, Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT), Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 9. November 2003.
 Pfeffer MA, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Herztransplantation

Everolimus effizienter gegen Transplantat-Vaskulopathie als Azathioprin

In der Prävention der Vaskulopathie nach Herztransplantation wirkte das Immunsuppressivum Everolimus besser als die Standardmedikation mit Azathioprin. Everolimus reduzierte sowohl Schweregrad als auch Inzidenz der Gefäßschädigung.

Die Wirkung von Everolimus (Certican®), einem im Februar 2004 zugelassenen neuen Proliferationshemmer und Immunsuppressivum, und Azathioprin (z. B. Imurek®) in der Prävention der Vaskulopathie nach Herztransplantation war Gegenstand einer großen Doppelblindstudie.

Insgesamt 634 Patienten, die ihr erstes Herztransplantat erhalten hatten, wurden randomisiert entweder mit Everolimus in den Dosierungen 1,5 mg (n = 209) oder 3,0 mg pro Tag (n = 211) oder mit Azathioprin (1,0 bis 3,0 mg/kg KG pro Tag, n = 214) behandelt. Beide Gruppen erhielten Kombinationen mit

Ciclosporin (z. B. Sandimmun®), Glucocorticoiden und CSE-Hemmern. Der primäre Endpunkt setzte sich aus Tod, Transplantatverlust oder Retransplantation zusammen.

Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten hatten signifikant weniger Patienten der Everolimus-Gruppe mit 3,0 mg (27 %, p < 0,001) und 1,5 mg (36,4 %, p = 0,03) den primären Endpunkt erreicht als Patienten, die Azathioprin erhalten hatten (46,7 %). In intravaskulären Ultraschographie-(IVUS-)Untersuchungen war die mittlere Zunahme der Intimadicke zwölf Monate nach Transplantation in beiden Everolimus-Gruppen signifikant geringer als unter Azathioprin. Auch die Inzidenz der Vasku-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lopathie war bei Everolimus-Gaben von 1,5 mg (35,7 %, $p = 0,045$) und 3,0 mg (30,4 %, $p = 0,01$) statistisch signifikant geringer als unter Azathioprin-Patienten (52,8 %).

Allerdings ließen sich signifikant höhere bakterielle Infektionsraten in der Gruppe mit Everolimus 3,0 mg als in der Azathioprin-Gruppe beobachten. Auch der Serumcreatinin-Spiegel war unter beiden Everolimus-Dosierungen signifikant höher als unter Azathioprin.

Zusammenfassend wirkte Everolimus in der Prävention der Vaskulopathie bei Herztransplantierten über zwölf Monate lang signifikant besser als Azathioprin. Dabei war die 3,0-mg- der 1,5-mg-Dosierung überlegen. Everolimus kombiniert mit Ciclosporin und Glucocorticoiden erwies sich während der ersten zwölf Monate nach der ersten Herztransplantation als effektives Immunsuppressivum. In weiteren Studien gilt es, die optimale Dosierung und den

Langzeitnutzen von Everolimus in der Prävention der Vaskulopathie zu erforschen.

Quelle

Eisen HJ, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847–58.

*Dr. med. Julia Hofmann,
Grafing*

Chronisch-myeloische Leukämie

Progressionswahrscheinlichkeit unter Imatinib herabgesetzt

Bei Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie können die BCR-ABL-Transkript-Spiegel durch eine Behandlung mit Imatinib (Glivec®) bedeutend besser gesenkt werden als mit Interferon alfa plus Cytarabin (z. B. Udicil®).

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale hämatopoetische Erkrankung, bei der durch eine reziproke Translokation das so genannte Philadelphia-Chromosom (Ph) entsteht. Dieses mutierte Fusionsgen BCR-ABL exprimiert eine aktivierte Tyrosinkinase, die an der Entwicklung der chronischen Phase der CML maßgeblich beteiligt ist. Als Goldstandard in der Behandlung der CML galt in letzter Zeit die kombinierte Gabe von Interferon alfa und Cytarabin, die Überlebenszeiten waren mit einer solchen Kombination besser als bei einer Monotherapie mit Interferon alfa.

Die Überlebenszeiten hängen im Wesentlichen von der zytogenetischen Antwort des Patienten ab, das heißt vom Verschwinden der Philadelphia-Chromosom-positiven Knochenmarkszellen in der Metaphase. Diese Elimination des Tyrosinkinasegens BCR-ABL kann mit der Polymerasekettenreaktion nachgewiesen werden.

Die zytogenetische und damit molekulare Antwort war allerdings auch bei kombinierter Gabe von Interferon alfa und Cytarabin gering. Erst durch den Tyrosinkinasehemmer Imatinib gelang

es, auch eine deutliche zytogenetische Response zu induzieren. Dies wurde beispielsweise in der IRIS-Studie (International randomised study of Interferon versus STI571) an 1106 Patienten mit einer neu diagnostizierten CML nachgewiesen, in der die komplette zytogenetische Antwort in der Imatinib-Gruppe bei 73,8 % lag verglichen mit 8,5 % der Gruppe unter Interferon plus Cytarabin.

Bei den Patienten der IRIS-Studie, die eine komplette zytogenetische Antwort gezeigt hatten, wurden nun in einer neuen Studie die Spiegel der BCR-ABL-Transkripte gemessen, um eine solche Therapiereaktion besser zu verstehen und ihren prognostischen Wert besser abschätzen zu können.

Senkung um 3 log-Einheiten

Von den Patienten mit einer kompletten zytogenetischen Remission waren die Spiegel der BCR-ABL-Transkripte zwölf Monate nach der Behandlung um mindestens 3 log-Einheiten auf einer standardisierten logarithmischen Skala bei 57 % der Imatinib-Patienten und bei 24 % der Patienten unter Interferon al-

fa plus Cytarabin gefallen. Wurden die Raten der kompletten zytogenetischen Remission als Basis genommen (68 % unter Imatinib, 7 % unter der Kombination), so erreichten schätzungsweise 39 % aller Patienten mit dem Tyrosinkinasehemmer eine Reduktion der BCR-ABL-Transkripte um mindestens 3 log verglichen mit nur 2 % aller mit Interferon alfa plus Cytarabin behandelten Patienten ($p < 0,001$).

Bei Patienten mit einer kompletten zytogenetischen Remission um mindestens 3 log nach 12 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten progressionsfrei zu sein, bei 100 %. Patienten mit einer zytogenetischen Antwort in Form einer Reduktion der BCR-ABL-Transkripte um weniger als 3 log betrug die Wahrscheinlichkeit 95 % und bei Patienten mit einer teilweisen Remission lag die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit nach 24 Monaten bei 85 % ($p < 0,001$).

Quelle

Hughes TP, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423–32.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

Azol-Antimykotika

Voriconazol bei ZNS-Aspergillose

Das Antimykotikum Voriconazol (Vfend®) zeigt nach retrospektiven Analysen ermutigende Wirkungen bei Patienten mit ZNS-Aspergillose.

Patienten mit einer ZNS-Aspergillose haben eine schlechte Prognose, die Letalität liegt zwischen 88 bis 99 %. Das Azol-Antimykotikum Voriconazol kann in das Zentralnervensystem penetrieren. Im Median werden Konzentrationen von 46 % (22 bis 100 %) der Plasmaspiegel erreicht.

47 Männer und 34 Frauen mit nachgewiesener oder vermuteter ZNS-Infektion durch Aspergillen wurden mit Voriconazol behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 43 Jahren (9 Monate bis 81 Jahre). 78 Patienten (96 %) waren bereits über im Median 31 Tage (2 Tage bis 88 Monate) mit einem anderen Antimykotikum vorbehandelt worden, wobei 47 Patienten mehr als ein Antimykotikum erhalten hatten. Zugrunde liegende Erkrankungen waren beispielsweise Zustand nach Knochenmarktransplantation oder nach

Organtransplantation, erworbene oder vererbte Immunsuppression. Als befriedigende Reaktion auf Voriconazol wurde ein komplettes oder teilweises Ansprechen eingeordnet, als unbefriedigend eine stabile Erkrankung oder ein Therapieversagen beurteilt. Wie Tabelle 1 zeigt, konnte bei 35 % der Patienten

durch eine Voriconazol-Behandlung ein befriedigendes Ansprechen erzielt werden. 31 % der Patienten überlebten.

Diese retrospektiv erhobenen Daten weisen darauf hin, dass mit Voriconazol eine Therapieoption zur Behandlung der bisher fast immer tödlich verlaufenden Erkrankung zur Verfügung steht.

Quelle

Troke PF, Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Voriconazole therapy in 86 patients with CNS aspergillosis: a retrospective analysis. 41. ICAAC, Chicago, 16. September 2003.

sh

Tab. 1. Wirksamkeit von Voriconazol bei Patienten mit ZNS-Aspergillose (Ansprechrate = komplettes oder teilweises Ansprechen).

Grundkrankheit	Patienten [n]	Mediane Behandlungsdauer [Tage]	Ansprechrate [%]
Hämoblastosen	13	96 (5-522)	54
Andere	14	82 (1-946)	50
Chronische Immunsuppression	11	122 (9-1 128)	45
Organtransplantation	11	39 (7-825)	36
Knochenmarktransplantation	32	20 (3-390)	16
Gesamt	81	51 (1-1 128)	35

Aus Forschung & Entwicklung

Chronisches Vorhofflimmern

Thromboembolieprophylaxe mit Ximelagatran

Der direkte Thrombin-Hemmer Ximelagatran bietet sich für die Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern als Alternative zu einem Cumarin-Präparat an. In der SPORTIF-V-Studie erwies sich Ximelagatran als ebenso wirksam wie Warfarin bei geringerem Blutungsrisiko.

Chronisches Vorhofflimmern beziehungsweise kardiale Embolien sind eine der häufigsten Ursachen des ischämischen Schlaganfalls. Deshalb sollte bei betroffenen Patienten, insbesondere dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, eine konsequente Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe durchgeführt

werden. Hierzu wird bisher meist ein Cumarin-Derivat eingesetzt. Dies erfordert jedoch eine regelmäßige Therapieüberwachung, wobei ein Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0 angestrebt werden sollte.

Eine Alternative ist der der neue oral wirksame direkte Thrombin-Hemmer *Ximelagatran*. Die Substanz kann in

einer festen Dosierung von zweimal täglich 36 mg gegeben werden und erfordert keine Überwachung der Gerinnung.

In der randomisierten, doppelblinden *SPORTIF-V-Studie* (Stroke prevention using oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation) wurde Warfarin mit Ximelagatran bei 3 922 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall verglichen. Die in Nordamerika durchgeführte Studie erweitert die Datenbasis zu Ximelagatran nach der offenen, verblindet ausgewerteten *SPORTIF-III-Studie* (siehe Arzneimitteltherapie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen in der SPORTIF-V-Studie

	Ximelagatran	Warfarin	p-Wert
Intrakranielle Blutungen [%/Jahr]	0,06	0,06	n. s.
Größere Blutungen [%/Jahr]	2,4	3,1	0,16
Größere und kleinere Blutungen [%/Jahr]	37	47	< 0,0001
Alanintransferase > 3faches der oberen Norm [%]	6,0	0,8	< 0,001

2003;21:365-6). Die Patienten wurden mindestens 12 Monate lang behandelt. Ausgewertet wurden 6405 Patiententjahre bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer pro Patient von 20 Monaten. *Primärer Studienendpunkt* war die Gesamthäufigkeit an *Schlaganfällen* (ischämische und hämorrhagische) und *systemischen Embolien* anderer Lokalisation. Die jährliche Ereignisrate betrug in der Warfarin-Gruppe 1,2 %, in der Ximelagatran-Gruppe 1,6 % (p = 0,13). Der sekundäre kombinierte Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, systemischer pe-

ripherer Embolie und Myokardinfarkt trat unter Warfarin in einer Häufigkeit von 4,4 % pro Jahr (121 Ereignisse) auf, unter Ximelagatran lag die jährliche Ereignisrate bei 4,2 % (110 Ereignisse). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen ergaben sich auch in der Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle und größerer *Blutungen* (Tab. 1). Der kombinierte Endpunkt aus kleineren und größeren Blutungskomplikationen war allerdings in der Ximelagatran-Gruppe signifikant *niedriger* als in der Warfarin-Gruppe.

Myokardinfarkt

Intrakoronare Stammzelltransplantation verkleinert Infarktareal

Ein neues experimentelles Therapiekonzept ist die Stammzelltransplantation bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt. In einer ersten randomisierten kontrollierten klinischen Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass dadurch das Infarktareal verkleinert werden kann.

Die Stammzelltransplantation ist einer der aufregendsten Forschungsschwerpunkte der Kardiologie. In einer kontrollierten randomisierten klinischen Studie wurde jetzt erstmals die intrakoronare Applikation von autologen Knochenmark-Stammzellen bei Patienten nach einem ST-Hebungsinfarkt, die primär interventionell behandelt wurden, untersucht. Die Patienten erhielten vier bis acht Tage nach dem Infarkt randomisiert eine Stammzellinjektion oder

keine weitere Behandlung (je n = 30). Alle Patienten wurden mit ACE-Hemmern, Betablockern und Lipidsenkern behandelt. Die linksventrikuläre Funktion wurde vor Beginn der Therapie und 5 bis 6 Monate nach dem Infarkt ereignis kernspintomographisch bestimmt. Die Ausgangsdaten für Alter, Infarktlokalisierung, Zeit bis zur Reperfusion, maximalen CK-Anstieg und Auswurffraktion waren in beiden Patientenkollektiven vergleichbar.

Eine mögliche Komplikation der Ximelagatran-Therapie ist ein *Anstieg der Serum-Transaminasen*. In der SPORTIF-V-Studie fand sich bei 6 % der mit Ximelagatran Behandelten eine Erhöhung der Transaminasen über das Dreifache der Norm. Die Leberwerte normalisierten sich jedoch im weiteren Verlauf, unabhängig davon, ob die Behandlung fortgesetzt wurde oder nicht. Nur bei einem 80-jährigen Patienten, der zusätzlich eine Glucocorticoid-Therapie erhielt, trat unter Ximelagatran eine tödliche gastrointestinale Blutung auf.

Quelle

Halperin JL. Efficacy and safety study of oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with dose-adjusted warfarin in the prevention of stroke and systemic embolic events in patients with atrial fibrillation (SPORTIF V). Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 9. November 2003.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Durch die Stammzellinjektion konnte eine signifikante Verbesserung der *linksventrikulären Auswurffraktion* um etwa 7 % erreicht werden. Weder im Langzeit-EKG noch bei der elektrophysiologischen Untersuchung nach 5 bis 6 Monaten ergaben sich Hinweise für einen proarrhythmogenen Effekt. Die Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie zeigen, dass die intrakoronare Transplantation von autologen Stammzellen aus dem Knochenmark ein sicheres und vielversprechendes Therapiekonzept für Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt darstellt.

Quelle

Drexler H. Randomized controlled clinical trial of intracoronary autologous bone marrow cell transfer post myocardial infarction. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 10. November 2003.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nebenwirkungen

Antidepressiva bei Herzpatienten

SSRI sind weitgehend sicher

Patienten mit Herzerkrankungen leiden überdurchschnittlich häufig an Depressionen. Bei der Auswahl der Antidepressiva muss sorgfältig vorgegangen werden. Klassische trizyklische Antidepressiva sind zwar prinzipiell einsetzbar, rufen jedoch relativ häufig Orthostase-Reaktionen hervor. Sicherer sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen, vor allem koronarer Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz, treten Major-Depressionen häufiger auf als bei Patienten ohne diese Erkrankungen. Als Risikofaktoren gelten eine bereits früher durchgemachte Depression, andere stark beeinträchtigende Erkrankungen und eine so genannte Typ-A-Persönlichkeit. Umgekehrt erniedrigen Depressionen die Schwelle für ventrikuläre Arrhythmien. Der Pathomechanismus dieser Zusammenhänge ist unklar. Ein möglicher Faktor ist eine Behandlung mit Betablockern, die depressive Stimmung induzieren können – wenngleich in der Regel klinisch nicht relevant. Bei der Auswahl der Antidepressiva für diese Patienten muss die kardiovaskuläre Verträglichkeit berücksichtigt werden. In einer Übersichtsarbeit wurden die Studien zusammengetragen.

Trizyklische Antidepressiva

Pharmakologisch verhalten sich die trizyklischen Antidepressiva am Herzen wie Klasse-I-Antiarrhythmika; bei Überdosierung ist die Verlangsamung der Reizleitungsgeschwindigkeit tödlich. In der Praxis wird außerdem häufiger über die Induktion einer *orthostatischen Hypotonie* berichtet, die bei Älteren zu Unfällen führen und über die Auslösung einer Reflextachykardie sogar einen Myokardinfarkt auslösen kann.

In den Studien mit verschiedenen Substanzen erwies sich die orthostatische Hypotonie tatsächlich als die häufigste

Nebenwirkung. Vor allem Imipramin (z. B. Tofranil®) induzierte in den Studien recht häufig eine orthostatische Hypotension – und dies dürfte im Prinzip auf alle trizyklischen Antidepressiva mit tertiärer Aminstruktur zutreffen. Nortriptylin (Nortrilen®) verhält sich kreislaufneutraler. Linksventrikuläre Funktionseinschränkungen und Reizleitungsstörungen wurden in den Studien nur sehr selten gesehen.

Insgesamt scheinen trizyklische Antidepressiva relativ sicher bei Patienten mit KHK, Herzinsuffizienz und durchgemachtem Herzinfarkt zu sein. Die Autoren halten für Patienten ohne linksventrikuläre Dysfunktion oder eine schwere KHK Imipramin oder Doxepin (z. B. Aponal®) für akzeptabel. Bei Patienten mit einer Auswurfraction von weniger als 40 % können Imipramin und Nortriptylin verordnet werden, bei Patienten mit Neigung zu Blutdruckabfällen von mehr als 10 bis 15 mmHg systolisch sollte allerdings Nortriptylin der Vorzug gegeben werden.

Große Studien fehlen jedoch noch, insbesondere auch zu den kardiovaskulären Langzeitriskien trizyklischer Antidepressiva.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Als hinsichtlich der kardiovaskulären Nebenwirkungen sehr viel besser verträglich gelten die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die hier eine Nebenwirkungsinzidenz von weniger als 0,0003 % aufweisen. Kardiale Nebenwirkungen treten vor allem

bei Interaktion mit über das Cytochrom-P450-System metabolisierten Substanzen auf, wodurch die Serumkonzentrationen von bestimmten Antiarrhythmika, Betablockern, Antihistaminika und Calciumantagonisten steigen.

Größere Studien zur kardiovaskulären Sicherheit wurden bisher mit Paroxetin (z. B. Seroxat®), Fluoxetin (z. B. Fluctin®) und Sertralin (Zoloft®, Gladem®) durchgeführt. Die Substanzen erwiesen sich als sicher, Sertralin kann auch bei Patienten mit einem durchgemachten Herzinfarkt oder bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris eingesetzt werden. *Orthostase-Reaktionen* treten nicht auf, die *Reizleitungsgeschwindigkeit* und die *linksventrikuläre Funktion* werden nicht beeinträchtigt.

Trotz der noch eingeschränkten Datenlage können Empfehlungen für die SSRI-Therapie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ausgesprochen werden: Für KHK-Patienten bieten sich Paroxetin oder Sertralin an, für Infarktpatienten Fluoxetin oder Sertralin, wobei Letzteres ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist. Sertralin ist auch für Herzinsuffizienz-Patienten geeignet.

Größere Studien mit den neueren Antidepressiva bei Herzpatienten laufen zurzeit. In einer multizentrischen Studie werden Wirkung und Verträglichkeit von Mirtazapin (Remergil®) bei depressiven Patienten nach Myokardinfarkt untersucht. In einer weiteren Untersuchung wird der Frage nachgegangen, ob eine möglichst frühzeitige Behandlung der Depression die Prognose von Herzpatienten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse verbessert.

Quelle

Alvarez W, et al. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: A review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:754–71.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Therapiehinweise

Krebserkrankungen

Epoetin verbessert Lebensqualität bei Fatigue

Rekombinantes humanes Erythropoetin senkt bei Krebspatienten mit Anämie den Transfusionsbedarf, führt zu einer Erhöhung der Hämoglobin-Werte und verbessert die Lebensqualität, so die Aussagen bei einem Satellitensymposium der Firma Hoffmann-La Roche im Oktober 2003 in Basel.

Bei Krebspatienten wurde in Studien je nach Tumorart zu 59 % bis 96 % ein Fatigue-Syndrom festgestellt, bis zu 40 % sind nach Therapieende längerfristig betroffen. Eine Anämie findet sich bei Krebs-bedingten Erschöpfungszuständen zu mindestens 50 %, sie kann durch die Therapie oder den Tumor selbst entstehen. Die Häufigkeit der Anämie schwankt je nach Krebsart und Therapie. Anämie ist ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Fatigue, nicht alle anämischen Patienten entwickeln jedoch ein Fatigue-Syndrom. Weitere Risikofaktoren sind Mangelernährung, Medikationen wie Benzodiazepine oder Opiate, Depressionen (Komorbidität 15–25 %) und die Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung sowie Schmerzen und Schlafstörungen.

Mit der Erhöhung des Hämoglobin-Werts durch die Gabe von rekombinantem Erythropoetin bessert sich die Fatigue-Symptomatik. In einer Studie wurden 343 Transfusions-abhängige Chemotherapie-Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) oder Myelom über 16 Wochen mit Epoetin beta (Neo Recormon®) oder Placebo behandelt. In der Verum-Gruppe war der primäre Endpunkt Transfusions- und Anämie-freies Überleben signifikant verlängert (relatives Risiko –51 %). Der Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Erhöpfung um mehr als 2 g/dl und ohne Transfusionen war mit 67 % (vs. 27 %) größer. Außerdem verbesserte sich die Lebensqualität, besonders bei Hämoglobin-

Erhöhung um mehr als 2 g/dl. In einer weiteren Studie bei 262 anämischen Patienten mit soliden oder lymphatischen Tumoren wurde die Gabe von Epoetin beta über 12 Wochen mit einer Standardversorgung verglichen. Epoetin beta verbesserte hier den primären Endpunkt Lebensqualität deutlich. Außerdem reduzierte es die notwendigen Transfusionen (–43 %) und erhöhte häufiger die Hämoglobin-Werte (47 % vs. 13 %). Die Gesundheits-bezogene Lebensqualität verbesserte sich auch bei etwa 400 anämischen Krebspatienten mit oder ohne Chemotherapie vor allem bei einem Anstieg des Hämoglobin-Werts um 2 g/dl oder mehr.

Multiple Sklerose

Immunglobuline als Alternative bei Kontraindikationen gegen First-Line-Therapie

Obwohl die Wirksamkeit von Immunglobulin-Infusionen bei multipler Sklerose (MS) seit nahezu 20 Jahren bekannt ist, reichen die Daten bisher für eine Zulassung noch nicht aus. Dennoch hat diese Behandlungsform nach Aussage von J. Haas, Berlin, bei einer Pressekonferenz der Firma Bayer Vital einen hohen Stellenwert, wenn die First-Line-Therapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat nicht möglich oder nicht erfolgreich ist.

Neben vielen positiven Erfahrungsberichten gibt es drei kontrollierte Studien bei MS-Kranken mit schubförmig remittierendem Verlauf, die eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen durch die Behandlung mit intravenös verabreichten Immunglobulinen (IVIG) belegen. Eine weitere Unter-

Die maximale Wirkung von Epoetin beta wird nach 8 bis 12 Wochen sowie bei einem Hb-Wert von 11 bis 12 g/dl erreicht.

Zur Frage, wie sich die Gabe von Erythropoetin bei Krebspatienten auf das Überleben auswirkt, liegen allerdings immer noch keine klaren Ergebnisse vor. Eine vor kurzem publizierte Studie [2] bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ergab, dass eine Epoetin-Behandlung die Überlebenschance eher verschlechterte.

Quellen

1. Dr. med. Ulrich Rüffer, Köln, Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Tübingen. Pressekonferenz „Fatigue – Eine unterschätzte Erkrankung“, veranstaltet von Hoffmann-La Roche im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Basel, 7. Oktober 2003.
2. Henke M, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362: 1255-60.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

von Immunglobulinen ist daher bisher nur als „Off-Label-Use“ möglich. Dies wird auch in den Leitlinien der MSTKG (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensusgruppe) oder der DGN (Deutschen Gesellschaft für Neurologie) explizit empfohlen, und zwar als „Second-Line-Therapie“, wenn Betainterferone kontraindiziert sind (z. B. bei Schwangerschaft/Stillzeit, drohenden Interaktionen mit Komorbidität/-medikation, schwerer Depression oder Spritzenphobie), nicht vertragen werden oder nicht die gewünschte krankheitsmodifizierende Wirkung haben.

In diesen Fällen können MS-Patienten von einer einmal monatlichen Infusion von Immunglobulinen profitieren, wie die Dokumentation der klinischen Erfahrung in 20 neurologischen Praxen in Deutschland und Österreich zeigt. Diese retrospektive Datenanalyse wurde von einem unabhängigen Monitor vorgenommen. Primäres Ziel war der Vergleich der Schubraten zwei Jahre vor IVIG-Behandlung mit dem klinischen Verlauf während der ersten beiden Jahre unter IVIG-Behandlung.

Aus einem Pool von mehr als 1 100 MS-Kranken erfüllten 308 alle festgelegten Kriterien. Sie waren im Mittel seit 6,7 Jahren erkrankt. Der EDSS-Wert (Expanded disability status scale) lag bei durchschnittlich 2,4 und die Zahl der

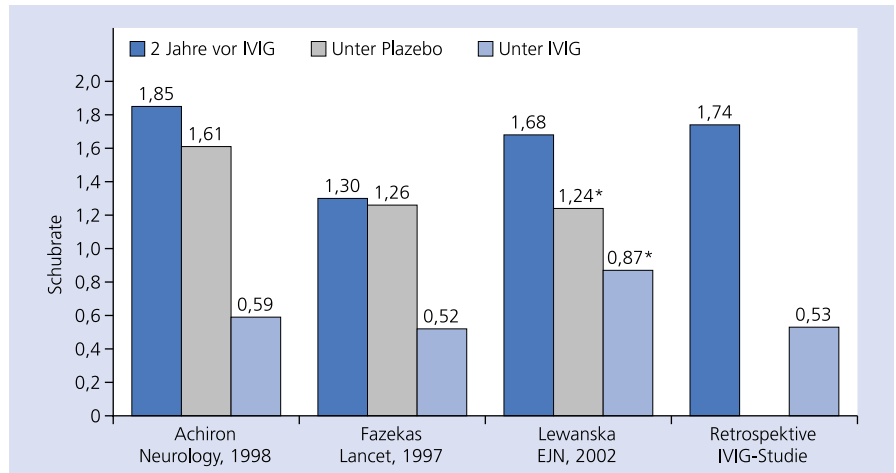


Abb. 1. Einfluss monatlicher Infusionen von Immunglobulinen (IVIG) auf die jährliche Rate von MS-Schüben (* 1-Jahres-Daten) [nach Haas]

Schübe in den letzten beiden Jahren vor Beginn der IVIG-Therapie bei 1,74. In 39 % der Fälle war der Grund für den Einsatz der Immunglobuline eine Unverträglichkeit oder mangelnde Wirksamkeit der zugelassenen Optionen.

Durch die IVIG-Infusionen nahm das Schubrisiko in den ersten beiden Jahren um 69 % auf 0,53 pro Jahr ab ($p < 0,001$). Dies entspricht den Beobachtungen in den Plazebo-kontrollierten Studien (Abb. 1). In 40 % der Fälle war kein Schub mehr aufgetreten. Die Wirksamkeit blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,4 Jahren – in einigen Fällen bis zu 5 Jahren – konstant.

Die Verträglichkeit war gut. Nebenwirkungen wurden bei 8 % der Patienten dokumentiert und waren in der Regel leicht. 93 % der MS-Kranken und 87 % der betreuenden Ärzte waren mit dem Erfolg der Therapie zufrieden bis sehr zufrieden.

Quelle

Prof. Dr. med. Judith Haas, Berlin, Pressekonferenz „Neue Erkenntnisse zur Behandlung der MS mit i. v. Immunglobulinen“, veranstaltet von Bayer Vital GmbH im Rahmen des 76. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 3. September 2003.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

HIV-Therapie

Lopinavir/Ritonavir-Kombination seit fünf Jahren ohne Resistenzen

In klinischen Studien konnte bisher bei mehr als 1 000 HIV-Patienten, die den mit Ritonavir geboosterten Protease-Hemmer Lopinavir in der Ersttherapie erhielten, keine Protease-Hemmer-Resistenz nachgewiesen werden. Resistente Virusmutanten gegen die begleitenden antiretroviralen Medikamente entwickeln sich mit Lopinavir/Ritonavir ebenfalls seltener. Diese Daten wurden bei einem Workshop der Firma Abbott im September 2003 vorgestellt.

Resistente Viren, die sich unter suboptimalen Wirkstoffspiegeln entwickeln, sind ein großes Problem in der HIV-Therapie. Deshalb ist die Wahl der Ersttherapie entscheidend für den dau-

erhaften Erfolg der lebenslangen HIV-Behandlung.

Ritonavir ist ein Inhibitor des Enzyms CYP450-3A4. Aufgrund dieser Eigenschaft können durch die Hinzugabe klei-

ner Dosen Ritonavir die Spiegel vieler anderer Protease-Hemmer deutlich gesteigert („geboostert“) werden.

Der mit Ritonavir geboosterte Protease-Hemmer Lopinavir (Kaletra®, Lopinavir/Ritonavir) unterscheidet sich von den anderen Protease-Hemmern durch seinen hohen inhibitorischen Quotienten (IQ, Verhältnis von Talspiegel des Wirkstoffs zur minimalen Hemmkonzentration EC₅₀, bei der 50% der Virusreplikation des Wildtyps unterdrückt werden). Dieser ist bei Lopinavir/Ritonavir zwei- bis fünfmal höher als bei anderen geboosterten und 10- bis 20-mal höher als bei ungeboosterten Protease-Hemmern. Der hohe minimale Plasmaspiegel verhindert, dass sich resistente Viren entwickeln

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

können. Lässt die Boosterwirkung von Ritonavir nach, wird Lopinavir sehr schnell abgebaut, sodass sein suboptimaler Konzentrationsbereich rasch wieder unterschritten wird.

In einer Phase-II-Studie werden seit fünf Jahren noch 68 von anfangs 100 Patienten mit Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit den nucleosidalen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) Lamivudin (Epivir®) und Stavudin (Zerit®) behandelt. Nach 252 Wochen lag die Viruskonzentration bei 99 % der Patienten unter 400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut und bei 94 % unter 50 Kopien/ml. In der Intention-to-treat-Analyse waren es 67 und 64 %. Bei 17 Patienten kam es zu einem Therapieversagen: Die Viruskonzentration stieg jeweils zweimal über 400 Kopien/ml. Von diesen Patienten nehmen neun weiter an der Studie teil und bei acht von ihnen sank die Viruskonzentration bis Woche 252 wieder auf unter 50 Kopien/ml. Eine genotypische Resistenztestung war bei elf Patienten mit Therapieversagen möglich. Bei keinem wurde eine resistente Mutation gegen Lopinavir/Ritonavir und bei drei Patienten eine Lamivudin-Resistenz nachgewiesen.

In einer Phase-III-Studie waren nach 96 Wochen Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir die Raten der Protease-Hemmer- und NRTI-Resistenz signifikant

geringer ($p < 0,001$) im Vergleich zum Protease-Hemmer Nelfinavir (Viracept®). Unter Lopinavir/Ritonavir trat bei den Patienten, deren Viruskonzentration trotz Therapie wieder stieg, weder eine Protease-Hemmer- noch eine Stavudin-Resistenz und nur bei 7 % eine Lamivudin-Resistenz auf. Im Nelfinavir-Arm trat bei 48 % der Patienten mit virologischem Versagen eine Protease-Hemmer-Resistenz, bei 29 % eine Lamivudin- und bei 5 % eine Stavudin-Resistenz auf.

Seit Juli 2003 empfehlen die amerikanischen Richtlinien des Department of Health and Human Services (DHHS) Lopinavir/Ritonavir als einzigen Protease-Hemmer in Kombination mit zwei Reverse-Transcriptase-Hemmern als eine von zwei bevorzugten Ersttherapien. Die andere bevorzugte initiale HIV-Behandlung enthält den nicht nucleosidalen Reverse-Transcriptase-Hemmer Efavirenz (Sustiva®).

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Gert Fätkenheuer, Köln, Prof. Dr. Frank Goebel, München, Dr. Peter Langmann, Würzburg. 5. Rheingau-HIV-Workshop „Fünf Jahre keine Resistenzen in der Ersttherapie“, veranstaltet von der Firma Abbott, Wiesbaden, 27. September 2003.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

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. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

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

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 101061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/ 352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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