

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Behandlung von Depressionen bei Parkinson-Patienten

Cinacalcet zur Calciumsenkung bei primärem  
Hyperparathyreoidismus



Bluthochdruck bei Kindern und Jugendlichen

Avotermin: Rekombinanter Wachstumsfaktor vermindert  
Narbenbildung

Vorhofflimmern: Dronedaron senkt Hospitalisierungs-  
rate und kardiovaskuläre Mortalität

12

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
27. Jahrgang · Heft 12  
Dezember 2009

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Übersichten

Tanja Tecic, Arndt Büssing, Astrid Althaus und Edmund A. M. Neugebauer, Witten/Herdecke

**Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** 375

Christine B. Schneider und Heinz Reichmann, Dresden

**Behandlung von Depressionen bei Parkinson-Patienten** 383

Johann D. Ringe, Leverkusen

**Cinacalcet – medikamentöse Option zur effektiven Calciumsenkung bei primärem Hyperparathyreoidismus** 388

**Zertifizierte Fortbildung**



393

## Consensus

**Bluthochdruck bei Kindern und Jugendlichen** 395

Empfehlungen der europäischen Hypertoniegesellschaft

## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 398

Avoterm: Rekombinanter Wachstumsfaktor vermindert Narbenbildung – In der Pipeline von MSD: Vorinostat, Ridaforolimus und MK-0646

**Therapiehinweise** 400

Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Acetylsalicylsäure zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei pAVK – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 402

HIV-Infektion: Integrase-Hemmer Raltegravir bald für verschiedene Patientengruppen – Vorhofflimmern: Dronedaron senkt Hospitalisierungsrate und kardiovaskuläre Mortalität – Cetuximab: Erstlinientherapie von rezidivierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren – SATURN-Studie: Erlotinib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit NSCLC – Erhaltungstherapie beim NSCLC: Pemetrexed verlängert Gesamtüberleben

**Impressum** 408

**Jahresregister 2009**

# Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tanja Tecic, Arndt Büssing, Astrid Althaus und Edmund A. M. Neugebauer, Witten/Herdecke

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) hat sich als ein Teil des „Patient Reported Outcome“ (PRO) innerhalb der klinischen Forschung durchgesetzt. Neben arztbasierten sogenannten objektiven Parametern (z. B. Mortalität, Morbidität, Ergebnisse von Funktionstests) wird dabei ausdrücklich das subjektive Befinden des Patienten als zusätzliches Kriterium für einen Therapieerfolg, für gesundheitsökonomische Evaluationen oder für die Zulassung von Arzneimitteln berücksichtigt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als multidimensionales Konstrukt, bestehend aus mindestens der physischen, psychischen und sozialen Dimension, konzeptualisiert. Schwierigkeiten werden in einer scharfen Abgrenzung zu verwandten Konstrukten wie der Lebenszufriedenheit gesehen. Bestehende Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in nutzentheoretische und psychometrische Verfahren unterteilt. Die in der klinischen Forschung verbreiteten psychometrischen Fragebögen werden nach Profil- und Indexinstrumenten unterschieden. Die Wahl eines Messinstruments orientiert sich vornehmlich an der jeweiligen Forschungsfrage; daneben sind die psychometrischen Testgütekriterien von Bedeutung für die Auswahl des Fragebogeninstruments. Allen Messungen gemeinsam ist per Definition die subjektive Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten selbst. Hierbei können im Verlauf einer Erkrankung Anpassungsprozesse und Veränderungen interner Bewertungsmaßstäbe auftreten, die eine individuelle Neukonzeption von Gesundheit und Krankheit bewirken. Der dynamische Charakter des Konstrukts Lebensqualität ist methodisch zu berücksichtigen.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:375–82.*

Bei der Beurteilung einer medizinischen Maßnahme hinsichtlich ihres Nutzens orientierte sich die klinische Forschung lange Zeit ausschließlich an quantitativ, objektiv messbaren Endpunkten. Anhand von Mortalitätsraten oder Laborwerten wurde über die Zweckmäßigkeit einer Maßnahme oder eines Arzneimittels entschieden. Entsprechend wurde beispielsweise eine Therapie als geeignet eingestuft, die einen Patienten längere Jahre am Leben erhalten kann. Die Verlängerung der Lebensdauer wurde mit dem vermuteten Wohlergehen des Patienten gleichgesetzt. Obwohl dies zweifellos von Bedeutung ist, stellt sich die Frage, ob eine Verlängerung der Lebensdauer notwendigerweise mit dem Wohlbefinden des Patienten einhergeht. So kann die Lebenszeit zwar verlängert sein, sich aber unter Bedingungen wie starke Schmerzen, völlige Hilflosigkeit und Abhängigkeit im Sinne eingeschränkter Selbstautonomie dem Wohlbefinden ganz entgegenstellen. Neben der Quantität an gewonnenen Lebensjahren ist die Qualität dieser Lebensjahre von Relevanz, um eine therapeutische Intervention aus Sicht des Patienten zweckmäßig beurteilen zu können. Die Lebensqualität wird mittlerweile als eigenständiges Gesundheitsziel und wichtiger Parameter zur Beurteilung einer sinnvollen und effektiven therapeutischen Intervention angesehen. Vor allem bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen, in palliativen Situationen und bei schweren

Genesungsverläufen bekommt die Lebensqualitätsmessung hohe Relevanz [1]. Die Aussichten auf eine vollständige Heilung oder Genesung sind insbesondere bei chronischen Erkrankungen mit lebensverändernden Auswirkungen nicht immer gegeben, so dass sich die Zweckmäßigkeit einer medizinischen Behandlung auf eine positive Wirkung auf die Lebensqualität konzentriert. Innerhalb der klinischen Forschung, insbesondere in der Versorgungsforschung, hat sich die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Typ des „Patient-reported Outcome“ (PRO) durchgesetzt [1]. Von einem „Patient-reported Outcome“ wird in der klinischen Forschung dann gesprochen, wenn der Patient die einzige Informationsquelle für die Ergebnisse darstellt [2]. Es handelt sich demnach um subjektive Ergebnisparameter, die den Gesundheitsstatus aus Sicht des Patienten wiedergeben sollen [1, 3]. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) betrachtet die Lebensqualität bzw. den „Pa-

Univ.-Prof. Dr. Prof. h. c. Edmund A. M. Neugebauer, Dipl.-Psych. Tanja Tecic, Dr. Astrid Althaus, Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Medizin, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln, E-Mail: ifom-neugebauer-sek@uni-wh.de  
Prof. Dr. med. Arndt Büssing, Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Medizin, Zentrum für Integrative Medizin, Gerhard Kienle Lehrstuhl, Gemeinschaftskrankenhaus, Gerhard-Kienle-Weg 4, 58313 Herdecke

tient-Reported-Outcome“ als mögliches Prüfkriterium beispielsweise für neue Krebsmedikamente [4]. Auch im Methodenpapier des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Mai 2008 werden bei der Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insbesondere die patientenrelevanten Zielgrößen in den Vordergrund gestellt [5].

### Was ist Lebensqualität?

Der Begriff „Lebensqualität“ (LQ) wird in vielen wissenschaftlichen Disziplinen (Soziologie, Politologie, Ökonomie, Psychologie, Philosophie) verwendet. Dementsprechend existiert eine konzeptionelle und begriffliche Vielfalt, was eine einheitliche Definition und Bestimmung der Lebensqualität nicht zulässt. Je nach Schwerpunkt und Perspektive des Arbeitsgebiets kann sich Lebensqualität beispielsweise auf die Lebensbedingungen in einer Gesellschaft, den materiellen Lebensstandard oder den Zugang zu Bildung beziehen. Auch auf der Ebene des einzelnen Menschen sind Unterschiede vorhanden. Für den einen mag Lebensqualität eng mit beruflicher Anerkennung zusammenhängen, für einen anderen mit familiärem Glück, während für wieder andere die körperliche Leistungsfähigkeit im Vordergrund steht. Hieraus kann man jedoch das grundlegende Definitionselement der Lebensqualität erkennen, dass nämlich die subjektive Beurteilung der Person entscheidend ist.

In der Medizin wurde dem Konzept Lebensqualität im Vergleich zu den Sozial- und Geisteswissenschaften relativ spät Aufmerksamkeit geschenkt. In Abgrenzung zu soziologischen und philosophischen Definitionen wurde in der Medizin der Terminus Lebensqualität immer in Beziehung zu Gesundheit und Krankheit konzeptualisiert (gesundheitsbezogene Lebensqualität). Gesundheit als „Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Schwäche“, wie es die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert hat [6].

Die Erweiterung des bis dato meist nur auf die körperliche Funktionsebene bezogenen Gesundheitszustands um die psychische und soziale Komponente wird dieser Definition angerechnet, wenn auch die Kriterien dieses idealisierten Gesundheitszustands als kaum erreichbar anzusehen sind. Schließlich erscheint die Definition aber auch als zu unspezifisch, da es an definierten beobachtbaren Merkmalen mangelt, die Gesundheit ausmachen könnten. „Wohlbefinden“ allein reicht hier nicht aus, da auch kranke Menschen sich in bestimmten Bereichen und Situationen durchaus „wohl befinden“ können [7].

Für die klinische Forschung ist es notwendig, den Gesundheitszustand eines Patienten messbar zu machen, um Veränderungen zu sehen und angemessene Interventionen einleiten zu können. Für die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschlaggebend bleibt die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustands. Demnach formulierte die Meraner Konsensuskonferenz gesundheitsbezogene Lebensqualität als „persönliche Wahrnehmung des eigenen körperlichen und psychischen Befindens und der sozialen Integration einer Person nach Einbeziehung von

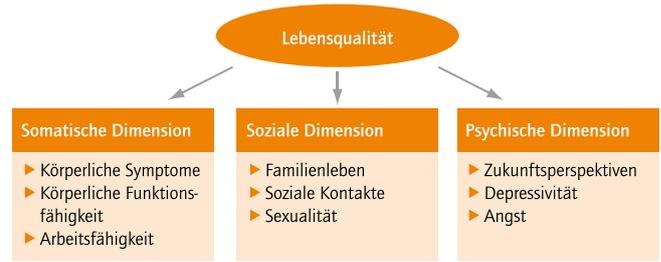


Abb. 1. Wichtige Dimensionen der Lebensqualität

Krankheit und Gesundheit“ [8]. Neben biomedizinischen Parametern (Mortalitätsrate, Komplikationsrate, Laborwerte) werden subjektive, patientenorientierte Aspekte für die Evaluation des Gesamtzustands miteinbezogen. Dabei sind alle drei Dimensionen, die somatische (Häufigkeit und Intensität körperlicher Symptome), die psychische (Angst, Depression, Zuversicht, Lebenswille) und soziale (Familienleben, soziale Kontakte, Sexualität), zu berücksichtigen (Abb. 1).

### Lebensqualitätsforschung: Grundannahmen und Probleme

Das Konstrukt Lebensqualität ist multidimensional, latent und daher nur anhand von Indikatoren operationalisierbar. Diese Indikatoren umfassen physische, psychische und soziale Aspekte, welche das Handlungsvermögen und die damit verbundene emotionale Befindlichkeit alltagsnah betreffen, je nach Konzeptionalisierung aber auch andere Dimensionen (z. B. Schlaf, Vitalität, Initiativkraft, Spiritualität). Die Mehrdimensionalität der Lebensqualitätsmaße hat zur Folge, dass eine genaue Spezifizierung relevanter Endpunkte erfolgen muss. Eine Behandlung, die sich nur auf einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auswirkt (z. B. physische oder soziale Dimension), ist im Studiendesign anhand von Hypothesen vorab zu definieren, da ansonsten mit einer unzureichenden statistischen Aussagekraft zu rechnen ist [9].

Die Lebensqualität wird fast immer als Variable betrachtet, die sich in Abhängigkeit von der Therapie verändert, was entsprechend änderungssensitive und valide Messinstrumente erfordert. Die Bestimmung einer Baseline als Referenzpunkt hilft, Änderungen zu erkennen. Ein besonderes Problem bei der Interpretation der gemessenen Veränderung besteht allerdings im dynamischen Charakter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die zeitliche Instabilität von Messdaten verweist nicht zwangsläufig und ausschließlich auf Effekte einer Therapie, sondern kann auch als Resultat interner mentaler Anpassungsprozesse verstanden werden. Diese Veränderung der internen Bewertungsmaßstäbe bewirkt eine Neukonzeption von Gesundheit und Krankheit, die sich in der subjektiven Bewertung der Lebensqualität niederschlägt [10]. Gesundheit, Wohlbefinden und Lebensqualität sind somit keine stabilen Zustände sondern unterliegen prozesshaften Veränderungen. In diesen Kontext fällt auch das Phänomen des „Zufriedenheitsparadoxon“. Dabei weisen schwer erkrankte Patienten eine vergleichbare, mitunter bessere Lebensqualität auf als ge-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sunde Probanden [11]. Der erkrankte Patient adaptiert im Verlauf der Anpassungsprozesse seine Ressourcen und Bewältigungsstrategien. Jedoch ist gerade das Erreichen eines „Response-Shifts“ zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen und allgemeinen Lebensqualität auch als Ziel der therapeutischen Intervention zu sehen [12].

Die Lebensqualität ist ausschließlich aus *subjektiver* Sicht zu erfassen, was durch direkte Befragung des Patienten erzielt wird. Welche Komponenten der angestrebten Lebensqualitätsverbesserungen für den einzelnen Patienten besonders von Bedeutung sind, kann zwischen den Patienten erheblich variieren. Eine individuelle Priorisierung der relevanten Dimensionen sowie deren Gewichtung sollte demnach in der Erfassung der Lebensqualität enthalten sein [13]. Dies birgt aber unter methodischen Gesichtspunkten Schwierigkeiten, wenn es um die interindividuelle Vergleichbarkeit geht. Eine individualisierte Sichtweise der Lebensqualität ist nur intraindividuell beschreibbar [14, 15]. Eine Verallgemeinerung wäre in diesem Fall nur über eine Berechnung der Ist-Soll-Abweichung in der Bewertung von individuellen Zuständen möglich [16]. Andererseits werden keine gravierenden individuellen Unterschiede in der Bedeutung einzelner Dimensionen vermutet, was eine einzelne Priorisierung und Gewichtung nicht notwendig erscheinen lässt [17].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird von vielen Faktoren beeinflusst, wie der aktuellen Stimmung, der Beziehungsqualität, der individuellen Bewertung von Krankheit [18] oder Aspekten der Spiritualität [19–23]. Für Studien sollten diese Faktoren als Kontroll- oder Moderatorvariablen Berücksichtigung finden, um den wahren Anteil der zu bewertenden medizinischen Maßnahme an der Varianz der Lebensqualität herauszufinden.

Problematisch ist weiterhin, eine klare Abgrenzung zu verwandten Dimensionen einzuhalten, da es viele inhaltliche Überschneidungen gibt. Besonders die Unterscheidung zum Konzept der Lebenszufriedenheit sollte beachtet werden. Das Konzept der Lebenszufriedenheit ist eng mit der subjektiven Lebensqualität verbunden [24]. Bullinger [25] weist darauf hin, dass Lebenszufriedenheit die kognitive Repräsentation emotionaler Inhalte betrifft, zumeist keiner Normalverteilung folgt (die meisten Menschen weisen eine hohe Lebenszufriedenheit auf) und dadurch wenig differenzierungsfähig ist. Lebenszufriedenheit ist jedoch ebenso wie die Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt aufzufassen, das insbesondere mit der mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenhängt. Hier lassen sich verschiedene Dimensionen der Lebenszufriedenheit differenzieren (z. B. Freundschaften, Familienleben, Arbeitsplatz, Wohnumfeld, Zukunftsperspektive) [7]. Obwohl es überlappende Aspekte zwischen beiden Konstrukten gibt, sind sie dennoch konzeptuell unterschiedlich gefasst.

## Messung der Lebensqualität

Es gibt zwei Herangehensweisen, die Lebensqualität zu messen: *Nutzentheoretische* und *psychometrische* Verfahren. Wichtig bleibt die Selbstbeurteilung. Von Fremdbeurteilungen (z. B. von Ärzten oder Verwandten) sollte abgesehen werden, da eine geringe bis gar keine Korrelation mit der subjektiven Lebensqualität besteht [26–28].

## Nutzentheoretische Messverfahren

Nutzentheoretische Verfahren sind eine allgemeine Herangehensweise zur Erfassung der Lebensqualität, die durch direkte Bewertung von Gesundheitszuständen durch die Patienten zustande kommt. Sie werden meist in gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Analysen eingesetzt und können die Grundlage für Entscheidungen im Gesundheitswesen bilden. Dabei wird ein Indexwert ermittelt, der die Präferenz für bestimmte Gesundheitszustände unter spezifischen Bedingungen widerspiegelt. Der Indexwert kann den Kosten der medizinischen Behandlung direkt gegenübergestellt werden. Klassische Vertreter nutzentheoretischer Verfahren sind das Standard-Gamble-Verfahren, Time-Trade-off und Rating-Scale-Verfahren:

- Beim *Standard-Gamble-Verfahren* wird der Patient im Interview wiederholt vor zwei Alternativen gestellt. Die erste Alternative ist das sichere Ereignis, im aktuellen Gesundheitszustand zu verbleiben. Die zweite Alternative bietet dem Patienten die Möglichkeit, sich einem imaginären Spiel zu stellen. In diesem Spiel wird dem Patienten die Wahrscheinlichkeit aufgezeigt, mit einer bestimmten Behandlung geheilt zu werden. Die Umkehrwahrscheinlichkeit ist allerdings der sichere Tod oder der schlimmstmögliche Krankheitszustand, was eine indirekte Bewertung der momentanen Lebensqualität darstellt. Beispielsweise wird einem Patienten aufgezeigt, dass er mit einer bestimmten Behandlungsmethode zu 90% geheilt werden kann, allerdings könnte er im Gegensatz dazu mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% versterben. Dieses Verhältnis von positiver und negativer Eintrittswahrscheinlichkeit wird solange verändert (im Regelfall von 100% abwärts), bis der Patient Schwierigkeiten hat, sich für die eine oder andere Alternative zu entscheiden. Dieser Grenzwert gilt als optimales Gesundheitsäquivalent und gibt den Nutzwert (siehe **Kasten**) für die Behandlung an.
- Auch beim *Time-Trade-off* wird der Patient aufgefordert, zwischen zwei Alternativen zu wählen. Als Alternativen werden zwei Gesundheitszustände gegenübergestellt, die feste Eigenschaften besitzen. Die Zahl, bei der sich der Patient indifferent zwischen beiden Alternativen einstellt, entspricht dem Nutzwert (siehe **Kasten**). Beispielsweise ist für einen Patienten die Situation, 20 Jahre in vollständiger Gesundheit zu erleben, äquivalent zu 25 Lebensjahren mit einer bestimmten Erkrankung. Somit wäre der Nutzwert für die Erkrankung 20/25 oder 0,8 und der Patient würde fünf Jahre seiner aktuellen

### Quality adjusted life year (QALY)

Der Nutzwert wird allgemein als QALY (Quality adjusted life year) angegeben. Dazu wird die gewonnene Lebenszeit mit der gewonnenen Lebensqualität in einem Wert zusammengefasst [29]. Somit bedeutet ein QALY-Wert von 1 ein Jahr in voller Gesundheit, ein QALY-Wert von 0 bedeutet Versterben (**Tab. 1**).

Für die Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) in der Gesundheitsökonomie ist der QALY-Wert eine wichtige Kennziffer, da man in Relation dazu die Kosten messen kann. Ein großer Vorteil ist auch die Vergleichbarkeit verschiedener Interventionen mithilfe des QALY-Werts.

Tab. 1. Nutzwerte von einigen Krankheitszuständen [nach 29]

| Gesundheitszustand/Erkrankung     | Nutzwert (Utility) |
|-----------------------------------|--------------------|
| Gesund                            | 1,00               |
| Postmenopausales Syndrom          | 0,99               |
| Leichte Angina pectoris           | 0,99               |
| Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II  | 0,90               |
| Status nach Nierentransplantation | 0,84               |
| Status nach Schlaganfall          | 0,79               |
| Herzinsuffizienz NYHA III und VI  | 0,70               |
| Schwere Angina pectoris           | 0,50               |
| Blindheit                         | 0,39               |
| Intrakranielle Blutung            | 0,29               |
| Tod                               | 0,00               |

NYHA: New York Heart Association

Lebenserwartung aufgeben, um seine Erkrankung loszuwerden.

- Sehr ökonomisch in der Anwendung und Auswertung ist das *Rating-Scale-Verfahren*. Hierbei bestimmt der Patient auf einer Skala mit zwei definierten Endpunkten seinen eigenen oder einen fiktiven Gesundheitszustand [30].

Fraglich allerdings bleibt bei all diesen Verfahren, aufgrund welcher Kriterien sich die Patienten für die eine oder andere Alternative entscheiden.

### Psychometrische Messverfahren

Weitaus häufiger als nutzentheoretische Verfahren werden psychometrische Messverfahren in der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung eingesetzt. Sie erfassen über Fragebögen das Konstrukt der Lebensqualität auf mehreren Dimensionen. Hierfür sind beim Patienten ausreichende Sprachkenntnisse sowie, je nach Fragebogen, ein generell ausreichendes Verständnisniveau vorauszusetzen. Im Vergleich zur Erhebung durch ein persönliches Interview hat sich die Fragebogenerhebung aufgrund ihrer Praktikabilität, Zeit- und Kostenersparnis bewährt. Die Patienten geben, meist anonymisiert, eigenständig Auskunft über ihren Gesundheitszustand. Ein längeres Interview durch einen geschulten Mitarbeiter bleibt aus, die Patienten fühlen sich nicht durch die Anwesenheit eines Gegenübers irritiert und geben daher auch nicht Antworten aufgrund einer sozialen Erwünschtheit.

Die Fragen decken Aspekte ab, die für die Lebensqualität von Bedeutung sind (psychisches Wohlbefinden, körperliche und soziale Funktionsfähigkeit sowie gegebenenfalls andere Aspekte).

Die Popularität der Fragebögen führte dazu, dass je nach Studie und Patientenpopulation ein neues Lebensqualitätsinstrument entwickelt wurde. Selbst innerhalb eines spezifischen Patientenkollektivs wurde nicht auf bereits vorhandene Instrumente zurückgegriffen, sondern es wurden neue Fragebögen konzipiert. Für den Bereich der Onkologie existieren beispielsweise mehr als 70 verschiedene Lebensqualitätsmessverfahren [31]. Dies liegt zum Teil darin begründet, dass bestimmte Aspekte der Lebensqualität, die zum Beispiel für Krebspatienten während einer Chemo-

therapie von Relevanz sind, nur unbefriedigend oder gar nicht thematisiert waren. Für den gesamten medizinischen Bereich geht M. Bullinger von etwa 800 unterschiedlichen Lebensqualitätsinstrumenten aus, die während der vergangenen Jahrzehnte entwickelt wurden [32]. Einige von ihnen wurden nur einmalig eingesetzt. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die wichtigsten Lebensqualitätsfragebögen. Fragebögen zur Lebensqualität können als Indexinstrumente oder als Profilinstrumente konzipiert sein [34]:

- *Profilinstrumente* beschreiben den Gesundheitszustand des Patienten durch Abstufungen der einzelnen lebensqualitätsrelevanten Komponenten, getrennt nach physischer, psychischer und sozialer Gesundheit. Die in den verschiedenen Komponenten der Lebensqualität erreichten Werte ergeben das Krankheitsprofil des Patienten. Strebt man einen Vergleich der Lebensqualität zwischen verschiedenen Patientengruppen oder über die Zeit hinweg an, kann dies nur getrennt nach den erfassten Dimensionen erfolgen.

- Bei den *Indexinstrumenten* wird ebenfalls durch Abstufungen in den verschiedenen Bereichen der Lebensqualität der Gesundheitszustand des Betroffenen erfragt. Zusätzlich werden die einzelnen Indikatoren dann jedoch zu einem einzigen Kennwert aggregiert. Diese alleinige Kennzahl (Index) soll die Gesamtlebensqualität widerspiegeln. Bei der Zusammenfassung der verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität sind allerdings Informationen über die Gewichtung notwendig. Die stark, zu nur einem Wert komprimierte Information macht die psychometrischen (und auch nutzentheoretischen) Indexinstrumente weniger sensitiv für Änderungen [35]. Es besteht die Gefahr, dass tatsächlich stattgefundenen Veränderungen in der Messung nicht aufgezeigt werden können.

Die subjektive Bedeutsamkeit bestimmter Aspekte der Lebensqualität wird in den konventionellen Befragungsinstrumenten kaum thematisiert. Die Entwicklung des ideographischen Verfahrens (SeiQoL: Schedule for evaluation of individual quality of live, **Tab. 3**), das die subjektive Lebensqualität über ein halbstrukturiertes Interview erfasst und fünf als relevant benannte Domänen gewichtet, versucht dem Rechnung zu tragen [36, 37].

Lebensqualitätsfragebögen existieren außerdem in *krankheitsspezifischer* und *generischer* Form:

- Die *krankheitsspezifischen* Fragebögen orientieren sich an den speziellen Beschwerden, die sich aufgrund einer bestimmten Erkrankung (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale) ergeben. Krankheitsspezifische Fragebögen sind in der Regel als Profilinstrumente verfasst, einige Versionen liegen als Indexinstrumente vor.
- *Generische* Messinstrumente sind krankheitsübergreifend konzipiert. Sie erfassen die gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig von einer spezifischen Krankheit. Die generischen, krankheitsübergreifenden Lebensqualitätsfragebögen gibt es sowohl als Profilinstrumente (z. B. SF-36) als auch als Indexinstrumente.

Aufgrund der Unterteilung der Lebensqualität in „allgemein“ und „krankheitsspezifisch“ empfiehlt sich für die Evaluationsforschung der Einsatz von Lebensqualitäts-

Erfassungsinstrumenten mit Modulcharakter. Solche Erfassungsinstrumente bestehen aus mehreren Teilen, die sowohl die allgemeine als auch die krankheitsspezifische Lebensqualität abdecken. Ein Beispiel aus der Traumatologie ist der POLO-Chart zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten, die bei einem Unfall schwer verletzt wurden (Tab. 2). Der Aufbau als Modul erlaubt es, den krankheitsspezifischen Bestandteil auszutauschen – beispielsweise zur Beurteilung der Lebensqualität nach anderen Traumata (z. B. Schädel-Hirn-Trauma) – und die krankheitsübergreifenden Kerninstrumente beizubehalten [58]. Dadurch ist ein Vergleich zwischen und innerhalb der Patientengruppen möglich.

In Tabelle 3 sind die gängigen Fragebogentypen mit ihrem inhaltlichen Schwerpunkt sowie exemplarische Fragebögen aufgeführt.

## Anwendung

Nutzentheoretische Verfahren werden meist in gesundheitsökonomischen Studien eingesetzt. Sie dienen weiterhin auch als Verfahren für die empirische Forschung in der Entwicklung von Indexinstrumenten. Damit sinnvolle Berechnungsvorschriften zur Ermittlung eines Indexwerts gemacht werden können, bedarf es Informationen darüber, wie verschiedene Abstufungen der Dimensionen oder die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Dimensionen von der Bevölkerung bewertet werden. Hierzu werden nutzentheoretische Verfahren angewendet.

In klinischen Studien hat sich bei der Lebensqualitätsmessung besonders die Methode der psychometrischen Fragebogenerhebung etabliert.

Tab. 2. Auswahl an Lebensqualitätsfragebögen [nach 33]

| Verfahren<br>[Autoren]  | Ursprungsland | Typ   | Kennzeichen   | Durchführungszeit |
|---|---------------|---|---|-------------------|
| EuroQoL European Quality of Life Instrument (EURO-QOL) [46]                         | UK            | Präferenzmaß                                  | 5 Items<br>1 Skala<br>Selbstbeurteilung   | 5 min             |
| EORTC QLQ C30 [47]  | UK            | Krankheitsspezifisch<br>(Krebs)               | 30 Items<br>15 Scores<br>Selbstbeurteilung  | 10 min            |
| FACT [48]   | USA           | Krankheitsspezifisch<br>(Krebs)               | 38 Items<br>8 Scores<br>Selbstbeurteilung   | 10 min            |
| KIDSCREEN [49]  | International | Generisch<br>(für Kinder)                     | Alter: 8-18<br>10/27/52 Items<br>1/6/10 Skalen<br>Selbst-/Fremdbeurteilung  | 10-25 min         |
| KINDL [50]  | D             | Generisch<br>(für Kinder)                     | Alter: 4-16<br>24 Items + Module<br>6 Skalen<br>Selbst-/Fremdbeurteilung  | 15 min            |
| Nottingham Health Profile (NHP) [51]  | UK            | Generisch                                     | 38 Items<br>6 Skalen<br>Selbstbeurteilung   | 15 min            |
| PLC [52]  | D             | Generisch                                     | 40 Items<br>6 Skalen<br>Selbstbeurteilung   | 15 min            |
| POLOChart [53]  | D             | Kombinationsinstrument<br>für Traumapatienten | Insgesamt 99 Items:<br>1 Item (globale Erfassung durch Arzt)<br>5 Items (generisch, EQ-5D)<br>36 Items (generisch, SF-36)<br>57 Items (krankheitsspezifisches TOP [Trauma Outcome Profile])<br>Selbst-/Fremdbeurteilung | 35 min            |
| SF-36 Health Survey [54]  | USA           | Generisch                                     | 36 Items<br>8 Skalen<br>Selbst-/Fremdbeurteilung  | 15 min            |
| Sickness-Impact-Profile (SIP) [55]  | USA           | Generisch                                     | 136 Items<br>12 Skalen<br>Selbst-/Fremdbeurteilung  | 30 min            |
| World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument<br>WHO-QOL-100 [56] | International | Generisch                                     | 100 Items<br>6 Skalen<br>Selbstbeurteilung  | 36 min            |

Tab. 3. Fragebogentypen, ihr inhaltlicher Schwerpunkt und Beispiele

| Fragebogentyp                          | Inhaltlicher Schwerpunkt   | Beispiel        |
|--|--|-----------------|
| Generisch (Profilverfahren)            | Multidimensionales Konstrukt der Lebensqualität<br>Krankheitsübergreifende Aspekte der Lebensqualität          | SF-36           |
| Krankheitsspezifisch (Profilverfahren) | Multidimensionales Konstrukt der Lebensqualität<br>Krankheitsspezifische Symptome und Funktionseinschränkungen | EORTC QLQ-C30   |
| Individualisiertes Maß                 | Patientenspezifische Gewichtung verschiedener Dimensionen der Lebensqualität                                   | SeiQoL          |
| Präferenzmaß<br>Indexinstrument        | Rangreihe verschiedener Gesundheitszustände  | EuroQoL (EQ-5D) |
| Modulares Instrument                   | Multidimensionales Konstrukt<br>Generische und krankheitsspezifische Verfahren                                 | POLO-Chart      |

Bei der Bestimmung des Wirkungsbereichs einer Intervention ist der Einsatz eines Profilinstruments einem Indexinstrument vorzuziehen. Man erhält eine differenzierte Auskunft darüber, in welchen Dimensionen der Lebensqualität die Intervention Wirkung zeigt. Zudem können ergänzende Maßnahmen eingeleitet werden, insbesondere in den als defizitär ausgewiesenen Bereichen der Lebensqualität. Der Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden für die gleiche Erkrankung ist mit krankheitsspezifisch konzipierten Fragebögen zu leisten. Wenn Behandlungsmethoden unterschiedlicher Erkrankungen verglichen werden sollen, sind generische Fragebögen geeignet. Aufgrund langjähriger Entwicklungsprozesse verfügen die meisten Fragebögen über zufriedenstellende bis sehr gute psychometrische Kennwerte. Daher sollte sich bei der Wahl

des Messinstruments Form und Inhalt vornehmlich an der wissenschaftlichen Fragestellung orientieren. Je nach zu untersuchender Population sollte der Fragebogen angemessen und hinsichtlich des zeitlichen Aufwands zumutbar sein. Bei Fragebögen, die nicht in Deutschland entwickelt wurden, sollte auf eine standardisierte Übersetzung und angemessene kulturelle Adaptierung geachtet werden [44]

### Gütekriterien

Die oben beschriebene Fülle an Lebensqualitätsfragebögen lässt Skepsis hinsichtlich ihrer Güte aufkommen. So betrachten die amerikanische (FDA) und die europäische Zulassungsbehörde (EMA) die Gültigkeit der erhobenen Lebensqualitätsdaten bzw. die Ergebnisse von „Patient-reported Outcome“ mit kritischem Blick [38]. Sind die eingesetzten Fragebögen in der Lage, die Lebensqualität valide zu erfassen?

Zur Beurteilung eines Fragebogens bezüglich der Güte werden in der klassischen Testtheorie Kriterien der Objektivität, Reliabilität und Validität herangezogen [39].

### Objektivität

Ein Fragebogen erfüllt das Kriterium der Objektivität, wenn der Messvorgang die gleichen Ergebnisse liefert, unabhängig von der Person, die das Messverfahren anwendet (Tab. 4). Dabei werden Durchführungsobjektivität, Auswertungsobjektivität und Interpretationsobjektivität unterschieden. Der Untersucher sollte dem Befragten klare Instruktionen für das Ausfüllen des Instruments geben, aber keine weiterreichenden Aussagen machen. Im Falle der selbstständig auszufüllenden, anonymen Fragebogenerhebung dürfte dieses Kriterium erfüllt sein. Bei einer Erhebung durch ein persönlich geführtes Interview ist die Objektivität fraglich. Die Interpretationsobjektivität ist umso mehr erfüllt, wenn

Tab. 4. Psychometrische Kriterien der Messgüte eines Fragebogens [mod. nach 57]

| Kriterium             | Inhaltliche Bedeutung  | Statistische Verfahren   |
|-----------------------|--|--|
| Objektivität          | Liefert der Fragebogen die gleichen Ergebnisse unabhängig von der Person des Testleiters?<br>• Durchführungsobjektivität<br>• Auswertungsobjektivität<br>• Interpretationsobjektivität   | Korrelationen<br>Varianzanalyse<br>Konkordanzkoeffizient   |
| Reliabilität          | Wie genau/zuverlässig misst der Fragebogen?  | Test-Retest-Reliabilität<br>Parallel-Test-Reliabilität<br>Split-half-Reliabilität<br>Cronbachs Alpha                 |
| Validität             | Misst der Fragebogen das, was er messen soll?<br>• Inhaltliche Validität: Berücksichtigung aller wichtigen Inhalte (Expertenwissen)<br>• Konstruktvalidität: Beziehungen zu verwandten Konstrukten<br>• Diskriminante Validität: Beziehung zu artfremden Konstrukten | Gruppenvergleiche<br>Zusammenhänge<br>t-Test<br>Mann-Whitney<br>Varianzanalyse<br>Korrelation<br>Regressionsanalysen |
| Änderungssensitivität | Wie genau kann der Fragebogen Veränderungen erfassen?  | Vorher-Nachher-Vergleiche<br>Abhängiger t-Test<br>Wilcoxon   |
| Praktikabilität       | Wie aufwendig (Zeit, Kosten) ist der Fragebogen im Einsatz unter Berücksichtigung der Forschungsfrage und des -budgets und ist er für die Befragten handhabbar?  | Keine  |

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Spielraum bei der Interpretation der Ergebnisse möglichst klein ist. Die Auswertungsobjektivität ist dann gegeben, wenn die Antworten des Befragten, unabhängig von der auswertenden Person, zu demselben Ergebnis führen. Fragebogenmessungen sind durch bereits vorgegebene Antwortkategorien in ihrer Auswertung wesentlich objektiver als die Auswertung einer Messung durch ein geführtes Interview. Eine statistische Kennzahl der Auswerterübereinstimmung kann in Form des Konkordanzkoeffizienten  $W$  nach Kendall [40] berechnet werden.

### Reliabilität

Das Gütekriterium der Reliabilität untersucht die formale Messgenauigkeit, also inwieweit ein Test das zu messende Merkmal genau (zuverlässig) erfasst, ohne von Messfehlern „verunreinigt“ zu sein (Tab. 4). Unter gleichen Bedingungen sollten demnach wiederholte Messungen zum selben Ergebnis führen. Bei hoher Reliabilität eines Tests sind abweichende Messergebnisse auf die tatsächlich veränderte Merkmalsausprägung (z. B. Lebensqualität) zurückzuführen und weniger eine Folge von Messungenauigkeit. Der Kennwert der Reliabilität kann über verschiedene Methoden berechnet werden. Ein Reliabilitätskoeffizient von Null zeigt an, dass die Messergebnisse ausschließlich durch Messfehler zustande gekommen sind. Ein zuverlässiger Test sollte einen Reliabilitätskoeffizienten nicht kleiner als 0,7 haben. Häufig wird der Reliabilitätskoeffizient Cronbachs Alpha [41] ausgewiesen.

### Validität

Die Validität eines Messverfahrens beschreibt die Übereinstimmung zwischen dem Merkmal, das man messen möchte, und dem, was es tatsächlich gemessen hat (Tab. 4). Die Auswahl der Fragen in einem Fragebogen sollte möglichst repräsentativ gemäß der Definition des zu erfassenden Merkmals sein. Zum einen geschieht dies über einen Konsens in fachlichen Meinungen und Expertenwissen (Inhaltsvalidität), zum anderen können konvergente und diskriminante Validität berechnet werden.

Korrelieren die Ergebnisse zweier Fragebögen hoch, die sich theoretisch auf dasselbe Konstrukt beziehen, ist konvergente Validität gegeben. Demgegenüber sollten die Ergebnisse des zu validierenden Tests sich deutlich von den Resultaten unterscheiden, die ein anderes Merkmal messen (diskriminante Validität) und eine geringe oder auch negative Korrelation aufweisen.

### Änderungssensitivität

Nicht mehr den klassischen Gütekriterien zugehörig ist die Änderungssensitivität (Responsivität; Tab. 4). Das Instrument sollte in der Lage sein, Unterschiede genau aufzudecken, falls sie sich über die Zeit hinweg ergeben haben [42, 43]. Abstufungen in den Antwortmöglichkeiten („stimmt völlig“, „stimmt weitgehend“, „stimmt etwas“, „stimmt gar nicht“) erfassen die Veränderungen detaillierter. Je nach Ziel der Untersuchung kann eine allgemein gehaltene Beschreibung des Gesundheitszustands über „ja/nein“-Antwortmöglichkeiten ausreichend sein. Wenn eine bestimmte Therapie evaluiert werden soll, sind differenziertere Antworten nötig. Die Änderungssensitivität eines Messinstruments

kann in numerischen Kennwerten, wie der Effektgröße, abgebildet werden. Hierbei wird die Veränderungen bzw. die Differenz zweier Messungen an der Streuung der Werte einer Gruppe relativiert.

### Fazit

Bezüglich der Konzeptualisierung gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde Wesentliches erreicht. In der Entwicklung von verschiedenen Messverfahren wurde versucht, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen. Für den medizinischen Bereich existieren unterschiedliche Fragebögen, welche unter Berücksichtigung der jeweiligen Forschungsfrage und der zu untersuchenden Population eingesetzt werden können. Gerade vor dem Hintergrund chronischer Krankheiten gewinnt die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an Bedeutung. Lebensqualität kann aufgrund ihres subjektiven Charakters allerdings nicht unabhängig von individuellen Priorisierungen und Bewertung der Lebenszufriedenheit betrachtet werden. Die Fragen der Bewältigung (Coping) und der Interpretation von Krankheit (Bedeutung) sowie der Neubewertung (Reframing) der entsprechenden Situationen und Umstände durch die Betroffenen beeinflussen ihre Lebensqualität, wodurch ihr dynamisches Potenzial aufgezeigt wird. Daher scheint es zunächst sinnvoll, bei der Messung der Lebensqualität ermittelte Werte als „bedingt wahre Werte“ anzusehen und weniger als „stabile wahre Werte“ mit zeitlicher und interindividueller Beständigkeit [45]. Phänomene des Response-Shifts und des „Zufriedenheitsparadoxons“ sind zentral Gegenstände, die zukünftig die Lebensqualitätsforschung beschäftigen werden.

### Measuring health-related quality of life

The measurement of health-related quality of life (QoL) is part of the concept of patient-reported outcome (PRO) in clinical research. Besides objective parameters (e.g. mortality, morbidity, functional tests) based on physician's evaluation, the subjective condition of the patient as a criterion for therapeutic success, for health economic evaluations, or for the approval of drugs is increasingly taken into account. Health-related QoL is conceptualized as a multidimensional construct consisting of at least the physiological, psychological and social dimension. Difficulties are seen in a clear differentiation from related constructs, such as life satisfaction. Existing measurement techniques for health-related QoL are divided into utility measurements and psychometric measures. The widely used psychometric questionnaires in clinical research can be divided into profile and index instruments. The choice of a measurement procedure is based primarily on the particular research question. In addition, the quality of psychometric questionnaires has to be taken into account. All measurements have in common, that the patient itself reports on his/her quality of life. In the course of disease processes, adaptation and changes of internal standards and values may occur following a new conceptualisation of health and disease. The dynamic nature of the construct QoL has methodically to be considered.

**Keywords:** Health-related quality of life, quality of life research, measurement instruments

### Literatur

1. Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer E, Schrappe M. Memorandum III: „Methoden für die Versorgungsforschung“. Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V. Das Gesundheitswesen 2009;im Druck.
2. FDA. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes 2006;4:79.
3. Schön H, Schädlich PK. Patientenzentrierte Studienansätze – Lebensqualität und Ökonomie. DZKF 2008;5:23–7.
4. Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. Cancer Treat Rep 1985;69:1155–9.

5. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 3.0 vom 27.05.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2008 [updated 2008; cited 2008 27.01.]; Available from: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
6. WHO. Constitution of the World Health Organization. In: WHO (editor). Basic Documents. Genf: WHO, 1948.
7. Bussing A, Fischer J, Haller A, Heusser P, et al. Validation of the brief multidimensional life satisfaction scale in patients with chronic diseases. *Eur J Med Res* 2009;14:171-7.
8. Neugebauer E, Troidl H, Wood-Dauphinee S, Bullinger M. Quality-of-life assessment in surgery. *Theor Surg* 1991;6:121-2.
9. Moser MT, Weis J. Lebensqualitätsforschung in der Onkologie. Assessment-Verfahren und aktuelle Entwicklungen. Forum Das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. [Ref.Type: Electronic Citation]. 2004;19:33-6.
10. Güthlin C. Response Shift: Probleme der Veränderungsmessung, neu angewendet auf gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Z Med Psychol* 2004;13:165-74.
11. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, Mc Dowell J, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 1998;7:57-65.
12. Wilson IB. Clinical understanding and clinical implications of response shift. *Soc Sci Med* 1999;48:1577-88.
13. Bernhard J, Lowy A, Mathys N, Herrmann R, et al. Health related quality of life: a changing construct? *Qual Life Res* 2004;13:1187-97.
14. Carr A, Gibson B, Robinson P. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322:1240-3.
15. Joyce CRB, McGee HM, O'Boyle C. Individual quality of life: Approaches to conceptualization and assessment. Amsterdam: Harwood, 1999.
16. Daig I, Lehmann A. Verfahren zu Messung der Lebensqualität. *Z Med Psychol* 2007;16:5-23.
17. Guyatt GH, Cook DJ. Health status, quality of life, and the individual. *JAMA* 1994;272:630-1.
18. Bussing A, Fischer J. Interpretation of illness in cancer survivors is associated with health-related variables and adaptive coping styles. *BMC Womens Health*. 2009;9:2.
19. Bussing A, Abu-Hassan WM, Matthiessen PF, Ostermann T. Spirituality, religiosity, and dealing with illness in Arabic and German patients. *Saudi Med J* 2007;28:933-42.
20. Bussing A, Ostermann T, Matthiessen PF. Role of religion and spirituality in medical patients: confirmatory results with the SpREUK questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:10.
21. Büssing A, Ostermann T, Matthiessen PF. Adaptive coping and spirituality as a resource in cancer patients. *Breast Care* 2007;2:195-202.
22. Bussing A, Ostermann T, Koenig HG. Relevance of religion and spirituality in German patients with chronic diseases. *Int J Psychiatry Med* 2007;37:39-57.
23. Bussing A, Ostermann T, Matthiessen PF. Search for meaningful support and the meaning of illness in German cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25:1449-55.
24. Huber D, Heinrich G, Herschbach P. Measuring the quality of life: a comparison between chronically ill patients and healthy persons. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:453-5.
25. Bullinger M. Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (editors). *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin* Konzepte – Methoden – Anwendungen. Landsberg: Ecomed, 2000:13-24.
26. Diener E, Diener C. Most people are happy. *Psychol Sci* 1996;7:304-24.
27. Herschbach P, Heinrich G. The significance of objective determinants for the subjective quality of life. *Psychosom Med* 1998;60:113-4.
28. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol* 1994;12:608-16.
29. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986;5:1-30.
30. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004;13:311-20.
31. Schöffski P. Bewertende Literaturanalyse von Lebensqualitätsmaßen für die klinisch-experimentelle Onkologie. Magisterarbeit zum Magister Sanitatis Publicae. Medizinische Hochschule: Hannover, 1991.
32. Bullinger M. Lebensqualität in der Medizin. In: Graf v. d. Schulenburg J (editor). *Ökonomie in der Medizin*. Stuttgart: Schattauer, 1996:45-9.
33. Bullinger M, Ravens-Sieberer U. Diagnostik der Lebensqualität. In: Stieglitz R, Baumann U, Freyberger M (editors). *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie*. Berlin: Thieme, 2001:246-57.
34. Schöffski O, Glaser P, Graf v. d. Schulenburg JM. *Gesundheitsökonomische Evaluationen. Grundlagen und Standortbestimmung*. 1. Auflage. Berlin: Springer, 1998.
35. Pedroni G, Zweifel P. *Wie misst man Gesundheit?* Pharma-Information: Basel, 1990.
36. Hickey AM, Bury G, O'Boyle CA, Bradley F, et al. A new short form individual quality of life measure (SEIQoL-DW): application in a cohort of individuals with HIV/AIDS. *BMJ* 1996;313:29-33.
37. Moons P, Marquet K, Budts W, De Geest S. Validity, reliability and responsiveness of the „Schedule for the evaluation of individual quality of life-direct weighting“ (SEIQoL-DW) in congenital heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:27.
38. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer* 2009;45:347-53.
39. Moosbrugger H, Kelava A. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Heidelberg: Springer, 2007.
40. Kendall MG. *Rank correlation methods*. London: Griffin, 1962.
41. Chronbach L. Coefficient alpha and internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
42. Wright JG, Young NL. A comparison of different indices of responsiveness. *J Clin Epidemiol* 1998;50:239-46.
43. De Bruin AF, Diederiks JPM, De Witte LP, Stevens FCJ, et al. Assessing the responsiveness of a functional status measure; the Sickness Impact Profile versus the SIP68. *J Clin Epidemiol* 1997;50:529-40.
44. Menezes Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH, Costa LO. Systematic review of cross-cultural adaptations of McGill Pain Questionnaire reveals a paucity of clinimetric testing. *J Clin Epidemiol* 2009;62:934-43.
45. Schwartz CE, Rapkin BD. Reconsidering the psychometrics of quality of life assessment in light of response shift and appraisal. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:16.
46. EuroQoL. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQoL Group. *Health Policy* 1990;16:199-208.
47. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
48. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-9.
49. Ravens-Sieberer U, Gosch U, Rajmil L. The KIDSCREEN-52 Quality of life measure for children and adolescents: Development and first results from a European Survey. *Exp Rev Pharmacoeconom Outcomes Res* 2005;5:353-64.
50. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* 1998;7:399-407.
51. Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I. German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation. *Soz Präventivmed* 1997;42:175-85.
52. Siegrist J, Broer M, Junge A. *PLC-Profil der Lebensqualität chronisch Kranker*. Göttingen: Beltz Test, 1996.
53. Pirente N, Bouillon B, Schafer B, Raum M, et al. Systematische Entwicklung eines Messinstrumentes zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim poltraumatisierten Patienten – die Polytrauma Outcome Chart (POLO-Chart). *Unfallchirurg* 2002;105:413-22.
54. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
55. Bergner M, Bobbitt S, Carter W, Gilson B. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19:780-805.
56. WHOQOL. *The Development of the WHO Quality of Life Assessment Instrument (The WHOQOL)*. Paris: IPSEN Foundation Press, 1993.
57. Koller M. *Outcome und Lebensqualität*. In: Jauch K, Mutschler W, Wichmann M (editors). *Chirurgie Basisweiterbildung*. Heidelberg: Springer, 2007:583-9.
58. Neugebauer E, Bouillon B, Bullinger M, Wood-Dauphinee S. Quality of life after multiple trauma – summary and recommendations of the consensus conference. *Restor Neurol Neurosci* 2002;20:161-7.

# Behandlung von Depressionen bei Parkinson-Patienten

Christine B. Schneider und Heinz Reichmann, Dresden

Etwa 40% aller Patienten mit Morbus Parkinson leiden an Depressionen, die jedoch zu selten erkannt und behandelt werden. Depressive Störungen führen zu einer Verschlechterung der Beweglichkeit und einer Einschränkung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten. Zur Therapie der Parkinson-assoziierten Depression liegen nur wenige doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studien vor, so dass im Augenblick keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen möglich sind. Für die moderneren selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) konnte im Vergleich zu den älteren trizyklischen Antidepressiva keine bessere Wirksamkeit nachgewiesen werden. Trotzdem werden sie aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils häufig verordnet.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:383–7.*

Bei der Parkinson-Erkrankung oder dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) handelt es sich um eine Bewegungsstörung, die durch die Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Hypokinese und posturale Instabilität gekennzeichnet ist. Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von etwa 108 bis 257/100 000 Einwohner [1].

Eine Übersicht über mögliche psychiatrische Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom gibt **Tabelle 1**. Depressive Störungen treten bei etwa 40% der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom auf [2]. Obwohl sie

die häufigste psychiatrische Erkrankung bei Parkinson-Patienten darstellen, werden sie zu selten diagnostiziert und therapiert. Über die Hälfte der Patienten erhält keine oder keine ausreichende antidepressive Therapie [3, 4]. Dazu trägt die Einschätzung bei, es handle sich dabei um eine rein reaktive Depression als Folge der motorischen, emotionalen und sozialen Belastungen im Rahmen der Parkinson-Erkrankung. Nach derzeitigem Wissensstand muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Depression eine eigenständige Störung innerhalb der Krankheitsentität „Parkinson“ darstellt. Depressive Symptome können der Erstdiagnose einer Parkinson-Erkrankung um Jahre vorausgehen [5, 6] und korrelieren nicht mit der Schwere der motorischen Symptome [7].

An der Entstehung der depressiven Symptome sind bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nicht nur limbische, dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Mechanismen beteiligt, sondern es wird zudem diskutiert, dass sie Ausdruck der neuronalen Degeneration sind [8]. Dementsprechend fanden sich in pathologischen Untersuchungen ein erhöhter Zelluntergang im noradrenergen Locus coeruleus [7] und morphologische Veränderungen des serotonergen Raphe-Kerns [9]. In der funktionellen Bildgebung korrelierten die Symptome Depression und Angst invers mit der Bindungskapazität an den Dopamintransporter (DAT) und Noradrenalintransporter (NET) im limbischen System, wohingegen die Apathie invers mit der DAT/NET-Bindungskapazität im ventralen Striatum korrelierte [10]. Diese Befunde verdeutlichen, dass bei der Parkinson-assoziierten Depression ein Zusammenspiel aus organischen und psychologischen Faktoren vorzuliegen scheint.

Bei Parkinson-Patienten, die mit Tiefenhirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus behandelt werden, kön-

Tab. 1. Klinisches Spektrum psychiatrischer Symptome, affektiver Fluktuationen und Schlafstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom [nach 44]

| Einteilung               | Symptome  |
|--------------------------|---|
| Psychiatrische Symptome: | Depressive Symptome<br>Apathie<br>Angst<br>Panikstörung<br>Demenzielles Syndrom<br>Halluzinose/Psychose<br>Zwangsstörungen<br>Konfusion/Delir<br>Suchtverhalten<br>Repetitives Verhalten (Punding)<br>Fatigue |
| Affektive Fluktuationen: | Depression im Off<br>Angst im Off<br>Akathisie im Off<br>Panikstörung im Off<br>Euphorie im On  |
| Schlafstörungen:         | Restless-Legs-Syndrom<br>REM-Schlafverhaltensstörung<br>Non-REM-Schlafverhaltensstörung<br>Tagesmüdigkeit<br>Alpträume<br>Insomnie  |

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Dr. med. Christine B. Schneider, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Heinz.Reichmann@uniklinikum-dresden.de

nen postoperativ vorübergehend depressive Symptome auftreten. Als Ursache wird die Reduktion der dopaminergen Medikation diskutiert.

Depressionen bei Parkinson-Patienten sollten behandelt werden, da sie die Lebensqualität beeinträchtigen und mit einer Verschlechterung der kognitiven und motorischen Funktionen einhergehen [6].

## Diagnostik

Die Diagnosestellung einer Depression bei Parkinson-Patienten wird durch eine Überlappung der motorischen Symptome der Erkrankung mit den typischen depressiven Symptomen erschwert. Häufig sind die beiden Komplexe nicht vollständig zu trennen. So können Verlangsamung, Erschöpfung und Schlafstörungen sowohl als Teil der Parkinson-Erkrankung im engeren Sinn auftreten als auch Ausdruck einer Depression sein. In einer Untersuchung zu den Symptomen der Parkinson-assoziierten Depression lagen bei 50% der Patienten die Kernsymptome Gefühl der inneren Leere, Hoffnungslosigkeit und Anhedonie vor [11]. In der Praxis empfiehlt sich ein Screening der Parkinson-Patienten mit Fragebögen wie dem WHO-5 Wellbeing-Index oder dem Beck-Depressions-Inventar (siehe **Kasten**). Wecken Screening-Ergebnis oder Behandlungsgespräch den Verdacht auf eine depressive Störung, sollte die Diagnose anhand der ICD-10-Kriterien überprüft werden. Zu beachten ist das besondere Symptomenprofil der Parkinson-Patienten mit Depression, die im Vergleich zu Patienten mit primärer Depression häufiger unter Dysphorie, Gereiztheit, Irritabilität, Anhedonie und Suizidgedanken leiden. Inhaltliche Denkstörungen, Halluzinationen und Suizidhandlungen kommen dagegen eher selten vor [12]. Trotzdem ist ein aktives Erfassen der Suizidalität unerlässlich.

## Therapie der Parkinson-assoziierten Depression

### Therapieprinzipien

Die Diagnose einer Parkinson-assoziierten Depression sollte eine Therapie zur Folge haben, da die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die depressiven Symptome relevant ist. Allerdings existieren derzeit keine evidenzbasierten Richtlinien zur Therapie von Depressionen bei Parkinson-Patienten und der Bedarf an systematischen und kontrollierten Studien auf diesem Gebiet ist hoch. Die Therapie muss sich aufgrund der unzureichenden Datenlage an den Therapieleitlinien der primären Depression orientieren, insbesondere was die Therapiedauer und Medikamentendosierungen betrifft.

Von verschiedenen Autoren wurden Therapie-Algorithmen vorgeschlagen, die sich in der Praxis bewährt haben (Abb. 1) [2, 13–15]. Da Parkinson-Patienten mit Wirkungsflektuationen während der Off-Phasen häufig unter Angst und depressiven Symptomen leiden, sollte vor der spezifischen Behandlung der Depression zunächst immer die dopaminerge Parkinson-Medikation optimiert werden. Dadurch macht man sich einen möglichen antidepressiven Effekt der dopaminergen Medikation zunutze und reduziert depressive Symptome, die als Reaktion auf motorische Be-

schwerden entstanden sind. Besteht die depressive Symptomatik trotzdem weiter, sollte in einem zweiten Schritt eine antidepressive Therapie begonnen werden. Die Auswahl des Medikaments richtet sich nach der Zielsymptomatik. Bei ängstlich-agitiertem Krankheitsbild mit Schlafstörungen wird häufig ein Antidepressivum mit sedierender Komponente eingesetzt, beispielsweise Amitriptylin (z.B. Saroten®) oder Mirtazapin (z.B. Remergil®). Dabei ist zu bedenken, dass die sedierende Wirkung, die während der Akuttherapie gewünscht ist, im weiteren Verlauf störend sein kann und möglicherweise die Motorik beeinflusst. Sedierende Neuroleptika wie Melperon (z.B. Eunerpan®) sollten nicht verordnet werden, da sie zu einer Verschlechterung der Motorik führen. Bei eher antriebsgeminderten depressiven Patienten sollte ein antriebssteigerndes Antidepressivum, beispielsweise aus dem Spektrum der modernen selektiven Wiederaufnahmehemmer, ausgewählt werden. Analog zur primären Depression wird eine Akuttherapie von 6 bis 12 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 4 bis 9 Monaten vorgeschlagen [15]. Während dieser Zeit sollte sowohl die antidepressive Wirkung der Medikation regelmäßig evaluiert als auch ihre Wirkung auf die Motorik überwacht werden.

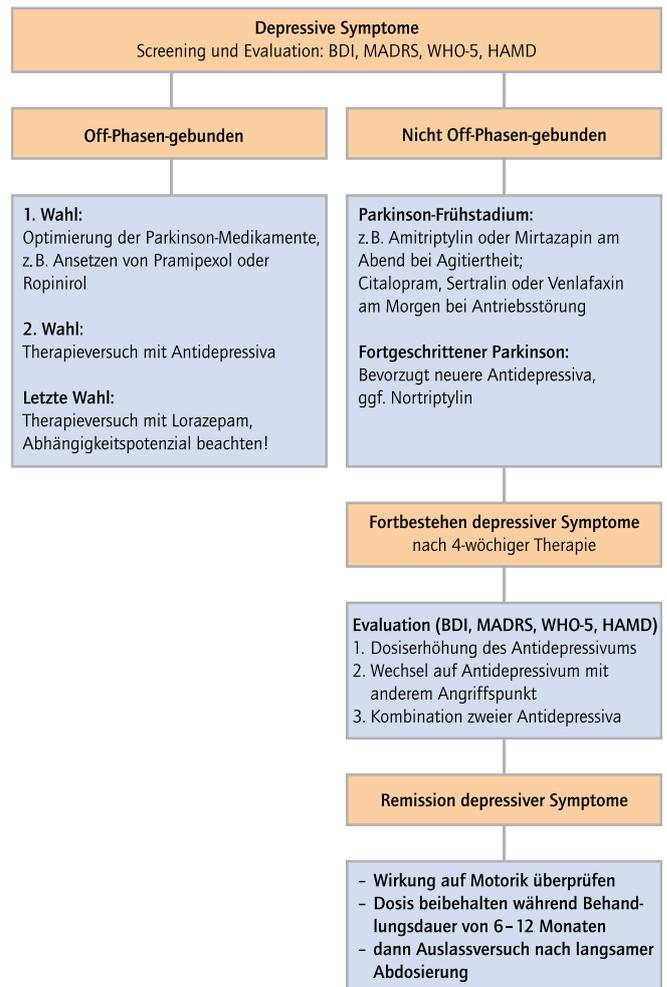


Abb. 1. Therapieschema zur Behandlung der Parkinson-assoziierten Depression [nach 15]

BDI: Beck-Depressions-Inventar; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; WHO-5: WHO-5 Wellbeing-Index; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton-Depressionsskala)

Als Ultima Ratio bei therapieresistenten Depressionen gilt gegenwärtig die Elektrokrampftherapie [13, 14].

### Dopaminerge Medikamente

Dopaminerge Substanzen scheinen eine antidepressive Wirkung zu besitzen. Dies erklärt man sich mit der Rolle, die die dopaminergen Neuronen des limbischen Systems bei Motivation und Belohnungsverhalten spielen, worauf das Erleben von Freude und Genuss basiert [16]. Die im Rahmen einer Depression auftretende Antriebsminderung und Anhedonie wird demzufolge als Störung des dopaminergen Verstärkersystems gedeutet [17]. In einem Tiermodell der Depression, dem Schwimmtest, werden Ratten oder Mäuse gezwungen, in einem begrenzten Raum zu schwimmen. Die Gabe von Antidepressiva verlängert dabei die Zeitdauer, in der die Tiere aktiv zu entkommen versuchen. Ähnliche Effekte konnten in dem Modell mit dem Dopaminagonisten Pramipexol (Sifrol®) nachgewiesen werden, einem Non-Ergotamin-Derivat, das ebenfalls die Immobilitätszeit als Parameter für eine antidepressive Wirkung verkürzte [18]. Ein etwas realistischeres Tiermodell für Depression oder Anhedonie ist die Untersuchung von Ratten oder Mäusen unter chronischem, leichtem Stress. Hier werden die Tiere über Wochen oder Monate leichten, unberechenbaren Stressoren ausgesetzt, was zu einer verminderten Motivierbarkeit durch Belohnungsanreize führt, welche sich nach Gabe von trizyklischen Antidepressiva oder Pramipexol wieder anheben lässt [18, 19].

Die antidepressive Wirkung von Levodopa, dem klassischen Parkinson-Medikament, ist nur unzureichend untersucht. Die Studiendaten sind widersprüchlich: Einige Arbeiten lieferten Hinweise für eine antidepressive Wirkung [20], die in anderen Studien nicht nachgewiesen werden konnte [21, 22].

Umfassendere Daten liegen zur antidepressiven Wirksamkeit des D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Dopaminagonisten Pramipexol vor, die unter anderem in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte [23, 24]. Eine aktuelle doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 296 Parkinson-Patienten mit stabiler motorischer Funktion und depressiver Symptomatik ergab nach 12 Wochen Behandlung eine signifikante Überlegenheit von Pramipexol gegenüber Placebo, gemessen am Beck-Depressions-Inventar ( $p=0,0103$ ) [25].

### Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva inhibieren die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin und führen in der Langzeittherapie zu einer Sensitivierung der Rezeptoren dieser beiden Neurotransmitter [26]. Obwohl es sich um eine häufig verwendete Substanzklasse handelt, die zu den Standardmedikamenten in der antidepressiven Therapie gehört, finden sich nur wenige Daten zur spezifischen Therapie von Parkinson-Patienten. Zu den trizyklischen Antidepressiva Nortriptylin, Desipramin und Imipramin gibt es jeweils eine ältere Doppelblind-Studie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Depression [45–47]. In diesen Studien zeigte sich eine gute antidepressive Wirkung der Trizyklika. Diese Ergebnisse konnten in den folgenden beiden Studien bestätigt werden:

In einer randomisierten, doppelblinden Studie, an der 48 Parkinson-Patienten mit einer Major Depression teilnahmen, wurde die antidepressive Wirksamkeit von Desipramin (in Deutschland nicht mehr im Handel), Citalopram (z.B. Cipramil®) und Placebo an den Behandlungstagen 14 und 30 verglichen [27]. Nach 14 Tagen war es unter Desipramin im Vergleich zu Citalopram und Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des Scores auf der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS, s. **Kasten**) gekommen ( $p<0,05$ ). An Tag 30 konnten in beiden Antidepressiva-Gruppen signifikante Verbesserungen des MADRS-Scores festgestellt werden ( $p<0,05$ ).

In der im Jahr 2009 veröffentlichten und bisher größten Placebo-kontrollierten Studie zur Therapie der Parkinson-assoziierten Depression zeigte sich eine Überlegenheit von Nortriptylin gegenüber Placebo, aber auch gegenüber selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [28]: An der Studie nahmen 52 Patienten teil, die randomisiert entweder mit Nortriptylin (z.B. Nortrilen®), Paroxetin CR (mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, z.B. Paxil CR® [in Deutschland nicht im Handel]) oder Placebo behandelt wurden. Primäre Endpunkte waren die Veränderung des Scores auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD, s. **Kasten**) und der Anteil der Responder in Woche 8. Nortriptylin führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesse-

#### Messinstrumente zur Beurteilung depressiver Störungen

**Beck-Depressions-Inventar (BDI):** Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrads einer depressiven Symptomatik. In der aktuellen deutschen Version (1994) werden 21 von depressiven Patienten häufig und von nichtdepressiven Personen selten berichtete Symptome abgefragt. Jedes der 21 Items umfasst vier Aussagen, von denen der Patient sich diejenige aussuchen soll, die dem Schweregrad seiner gegenwärtigen Symptomatik entspricht (0=nicht vorhanden, 1=leicht, 2=mäßig, 3=schwer ausgeprägt).

**Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS):** Fremdbeurteilungsskala, die folgende 10 Items umfasst: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Jedes Item wird anhand einer siebenstufigen Skala mit aufsteigendem Schweregrad auf der Grundlage eines Interviews und Beobachtungen bewertet. Die Werte der 10 Items werden zur einem Gesamtwert addiert (maximal 60).

**WHO-5 Wellbeing-Index (WHO-5):** Fragebogen zur Beurteilung des Wohlbefindens in den letzten zwei Wochen, der die Bereiche Stimmung, Ausgeglichenheit, Aktivität, Schlaf und Interesse an Dingen/für Menschen abdeckt. Die Antworten werden mit 0 (geringstes Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität) bis 5 Punkten (größtes Wohlbefinden/höchste Lebensqualität) bewertet und addiert; den Prozentwert (0–100; 0=schlechtestes, 100=höchstes Wohlbefinden) erhält man durch Multiplikation mit 4.

**Hamilton Depression Rating Scale (HAMD):** Aus 17 (in anderen Versionen 21 oder 24) Fragen bestehende Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der Schwere einer depressiven Störung. Auf einer Punkteskala von 0 bis 4 oder 0 bis 2 werden unter anderem die Symptome depressive Stimmung, Schuldgefühle, Schlafstörungen, Suizidgedanken und Angst bewertet. Ein Ergebnis von 15 bis 18 Punkten steht für eine milde bis mittelschwere Depression, schwer depressive Patienten erreichen in der Regel Werte  $\geq 25$ .

zung des HAMD-Scores ( $p < 0,002$ ). Im Vergleich zu Paroxetin war die Verbesserung des HAMD-Scores unter Nortriptylin stärker ausgeprägt; der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p < 0,079$ ). Die Ansprechrate war in der Nortriptylin-Gruppe mit 53% am höchsten und unterschied sich signifikant von der unter Paroxetin (11%,  $p = 0,034$ ).

Aufgrund ihrer anticholinergen Nebenwirkungen, die zu kognitiven Einbußen, deliranten Zuständen, orthostatischer Hypotension oder Blasenstörungen führen können, werden trizyklische Antidepressiva jedoch nur unter Vorbehalt empfohlen. Insbesondere bei älteren Patienten scheinen Trizyklika kognitive Defizite hervorzurufen oder zu verstärken, was zu erheblichen Einbußen an Lebensqualität führen kann. Patienten, die bereits vor Beginn der antidepressiven Therapie unter diesen Symptomen leiden, sollte nach Möglichkeit kein Trizyklikum verordnet werden. Andere relevante Kontraindikationen, gerade bei älteren Patienten, sind Überleitungsstörungen im EKG, Engwinkelglaukom und epileptische Anfälle [15]. Andererseits stellen trizyklische Antidepressiva bei jüngeren, durch oben genannte Symptome nicht vorbelasteten Patienten eine mögliche effektive Therapieoption dar, die aufgrund der zitierten Studien wieder ins Blickfeld gerückt ist [29].

### Selektive Wiederaufnahmehemmer

Aufgrund einer selektiveren Wirkung zeigen die jüngeren Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) weniger Nebenwirkungen als trizyklische Antidepressiva [30].

Die Gruppe der SSRI wird am häufigsten in der antidepressiven Therapie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom verschrieben [31]. SSRI hemmen die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin in die Präsynapse und erhöhen so dessen Konzentration im synaptischen Spalt. Sie wirken im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva stimulierend, was ein durchaus gewünschter Effekt ist. Häufige Nebenwirkungen der SSRI sind gastrointestinale Störungen, innere Unruhe und sexuelle Dysfunktion [30].

Trotz der häufigen Verschreibung der SSRI gibt es nur wenige Placebo-kontrollierte Studien zur Depressionsbehandlung bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Die bereits im Abschnitt „Trizyklische Antidepressiva“ angeführte, bisher größte Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von SSRI bei der Parkinson-Depression zeigte nach 8 Wochen keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit des SSRI gegenüber Placebo [28], was die Ergebnisse vorausgegangener Studien bestätigte [32, 33]. Nach acht Wochen sprachen lediglich 11% der Patienten in der Paroxetin-Gruppe auf die Behandlung an, verglichen mit 53% der mit Nortriptylin und 24% der mit Placebo behandelten Patienten [28].

In einer weiteren, ebenfalls bei den trizyklischen Antidepressiva bereits vorgestellten Studie [27] zeigte sich für Citalopram zwar nach 14 Tagen noch keine Überlegenheit gegenüber Placebo, nach 30 Behandlungstagen konnte jedoch eine signifikante Besserung der mit der MADRS bewerteten depressiven Symptome festgestellt werden ( $p < 0,05$ ).

Obwohl in den bislang (an relativ kleinen Fallzahlen) durchgeführten Studien keine Überlegenheit von SSRI gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, wird derzeit noch ein Therapieversuch mit SSRI (z. B. Citalopram) empfohlen, vor allem aufgrund der guten Verträglichkeit. Kontraindiziert ist jedoch der Einsatz von SSRI mit dem MAO-B-Hemmer Selegilin (z. B. Movergan®; für die Kombination mit Rasagilin [Azilect®] besteht eine Anwendungsbeschränkung), da ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom besteht [34]. Dieses äußert sich unter anderem mit Unruhe, Bewusstseinsstörungen, Halluzinationen, Tremor oder Myoklonien, vermehrtem Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen.

Zu den jüngeren Antidepressiva wie dem noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressivum Mirtazapin (z. B. Remergil®) oder dem SNRI Reboxetin (z. B. Edronax®) finden sich lediglich Fallberichte oder offene Studien mit kleinen Fallzahlen [35–37]. Keine klinischen Daten liegen bislang zur antidepressiven Therapie von Parkinson-Patienten mit den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern Duloxetine und Venlafaxin vor. Letzteres führt nicht nur zu einem erhöhten Angebot von Serotonin und Noradrenalin, sondern verfügt auch über eine schwache dopaminerge Aktivität, womit es alle drei Transmittersysteme anspricht.

Der in den USA häufig verordnete kombinierte Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion (Elontril®) ist seit 2007 auch in Europa erhältlich. In einer doppelblinden Studie, an der 20 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Depressionen teilnahmen, konnte eine partielle Besserung der motorischen Funktionen gezeigt werden, der Arzneistoff wurde jedoch insgesamt schlecht vertragen. Die depressiven Symptome besserten sich bei 5 Studienteilnehmern [38].

### Monoaminoxidase-Hemmer

Monoaminoxidase-(MAO)-Inhibitoren wirken antidepressiv durch eine Hemmung der Monoaminoxidase und damit des Abbaus biogener Amine. Unterschieden werden sie nach dem Isoenzym, das sie hemmen, in MAO-A-(→ Abbau von Serotonin und Noradrenalin) und MAO-B-(→ Abbau von Dopamin)-Hemmer. Reversible und irreversible MAO-Hemmer werden seit langem in der Behandlung der primären Depression eingesetzt, allerdings gelten die irreversiblen MAO-Hemmer aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht mehr als Therapie der ersten Wahl.

Für den reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid (z. B. Aurorix®) konnte in einzelnen älteren Studien eine statistisch signifikante Besserung in den verwendeten Depressionskalen gezeigt werden [39–43]. Da das Medikament zu etwa 30% auch die Monoaminoxidase B inhibiert, verlängert es die Wirkungsdauer von Levodopa und führt damit zu einer Verstärkung der dopaminergen Medikation. Irreversible MAO-Hemmer sind als Begleitmedikation bei Parkinson-Patienten kontraindiziert.

### Nichtansprechen und Therapieresistenz

Ein Nichtansprechen liegt vor, wenn nach vierwöchiger Behandlung mit einem adäquat aufdosierten Antidepressivum keine oder lediglich eine unzureichende Wirkung zu verzeichnen ist. Therapieresistenz bedeutet, dass nach

vier Wochen Behandlung mit einer Kombinationstherapie keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann. Bei partiellem Ansprechen (Verbesserung <50% im verwendeten Messinstrument) auf ein Antidepressivum empfiehlt sich zunächst die Erhöhung der Dosis. Ist das Medikament ausdosiert, sollte auf ein Medikament mit einem anderen Wirkungsprofil gewechselt werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, nach sorgfältiger Überprüfung möglicher Interaktionen zwei Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsprofil zu kombinieren. Bei einer schweren therapieresistenten Depression sollte nach Ausschöpfen dieser Behandlungsmöglichkeiten die Überweisung an eine psychiatrische Fachklinik erfolgen, wo analog zur primären Depression eine Augmentation mit Lithium oder Schilddrüsenhormon durchgeführt werden kann, oder, als Ultima Ratio, eine Elektrokrampftherapie.

### Treatment of depression in Parkinson's disease

About 40% of patients with Parkinson's disease (PD) suffer from depression. Depressive symptoms in PD patients are still underdiagnosed and often treated inadequately. Depressive symptoms worsen the motility of PD patients and lead to a decrease in quality of life. There are only few double-blind, placebo-controlled studies evaluating the therapeutic options and no evidence based recommendations can be given at this moment. Even though the more modern selective serotonin reuptake inhibitors were not superior compared to the older tricyclic antidepressants they are often prescribed because of their favourable side effect profile.

**Keywords:** Depression, Parkinson's disease, therapy

### Literatur

1. Campenhausen S von, Bornschein B, Wick R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:473-90.
2. Poewe W, Luginger E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999;52(Suppl 3):S2-6.
3. Shulman LM, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-7.
4. Weintraub D, et al. Effect of psychiatric and other non-motor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:784-8.
5. Shiba M, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-77.
6. Starkstein SE, et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:377-82.
7. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65:49-60.
8. Rub U, Del TK, Schultz C, Ghebremedhin E, et al. Parkinson's disease: The thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002;23:245-54.
9. Becker T, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:590-6.
10. Remy P, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-22.
11. Lemke MR, et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251(Suppl 6):VI/24-7.
12. Lemke MR, Ceballos-Baumann AO. Depression bei Parkinson-Patienten. *Dtsch Arztebl* 2002;99:2625-31.
13. Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology* 2002;58(Suppl 1):S63-70.
14. Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(Suppl 6):S33-8; discussion S44-8.
15. Reiff J, Witt K, Deuschl G. Medikamentöse Therapie depressiver Störungen beim Morbus Parkinson. *Akt Neurol* 2005;32:77-85.
16. Lemke M. Dopaminagonisten als Antidepressiva. *Nervenarzt* 2007;78:31-8.
17. Heinz A. Psychopathologische Korrelate dopaminerger Dysfunktion bei alkoholabhängigen und schizophrenen Patienten. *Nervenarzt* 1999;70:399-407.
18. Willner P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 3):7-14.
19. Maj J, Rogoz Z, Skuza G, Kolodziejczyk K. Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor antagonist. *J Neural Transm* 1997;104:525-33.
20. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):20-3; discussion 24-5.
21. Habermann-Little B. An analysis of the prevalence and etiology of depression in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 1991;23:165-9.
22. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-54.
23. Corrigan M, Denahan AQ, Wright CE, Raqual RJ, et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
24. Zarate C, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004;56:54-60.
25. Barone P, Poewe W, Massey D, Debievre CD. Pramipexole ameliorates depression in Parkinson's disease: a randomized double-blind versus placebo trial. *Abstr Neurology* 2009;72(Suppl 3):A413.
26. Veazey C, et al. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:310-23.
27. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23:850-7.
28. Menza M, DeFronzo Dobkin R, Marin H, Mark MH, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-92.
29. Okun M, Fernandez HH. Will tricyclic antidepressants make a comeback for depressed Parkinson disease patients? *Neurology* 2009;72:868-9.
30. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care World. *J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
31. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-8.
32. Wermuth L, Sorensen PS, Timm S, Christensen B, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163-9.
33. Leentjens AF, et al. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:552-4.
34. Richard I, Kurlan R, Tanner C, Factor S, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 1997;48:1070-7.
35. Pact V, Giduz T. Mirtazapine treats resting tremor, essential tremor, and levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 1999;53:1154.
36. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:300-4.
37. Normann C, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:263-5.
38. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092-4.
39. Takats A, Tarczy M, Simo M, Szombathelyi E, et al. Moclobemide/aurorix treatment in Parkinson's disease with depression. Abstracts of the 11th Symposium on Parkinson's disease, Rome, Italy. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1994;VIII:260.
40. Chan-Palay V, Zetzsche T, Savaskan E. Moclobemide in depressed patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharm* 1992;15(Suppl 1):217B.
41. Jansen Steur E, Ballering LA. Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:547.
42. Gimenez-Roldan S, Dobato JL, Mateo D. Treatment of depression in Parkinson's disease with moclobemide: A pilot open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:219-25.
43. Torun S, et al. Moclobemide in depressed patients with Parkinson's disease. Abstracts of the First Congress of the European Federation of Neurological Societies 1995. *Eur J Neurol* 1995;2:92.
44. Storch A, Ebersbach G, Fuchs G, Jost WH, et al. Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik. *Fortschr Neurol Psychiat* 2008;76:715-24.
45. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, et al. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-Dopa. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-9.
46. Laitinen L. Desipramine in treatment of Parkinson's disease. A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1969;45:109-13.
47. Strang R. Imipramine in treatment of parkinsonism: a double-blind placebo study. *Br Med J* 1965;2:33-4.

# Cinacalcet – medikamentöse Option zur effektiven Calciumsenkung bei primärem Hyperparathyreoidismus

Johann D. Ringe, Leverkusen

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) wird heute meist bei der Abklärung des Zufallsbefunds einer Hyperkalzämie beim Laborscreening als klinisch noch asymptomatischer pHPT diagnostiziert. Eine Behandlung ist jedoch in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle indiziert, da mittel- bis langfristig Komplikationen drohen. Die klassische Therapie besteht in der operativen Entfernung eines zugrunde liegenden Nebenschilddrüsen-Adenoms. Die spezifisch am Calcium-Sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüse angreifenden Calcimimetika und speziell das im Juni 2008 zur medikamentösen Therapie des pHPT zugelassene Cinacalcet erlauben jedoch eine neue, gezielte, konservative, nichtchirurgische Behandlung dieser nicht seltenen Endokrinopathie. Damit stellt sich die Frage nach Entscheidungskriterien für die medikamentöse oder chirurgische Behandlung. Bei symptomatischem pHPT mit renalen, ossären oder eventuell auch kardiologisch-neurologischen Symptomen ist nach initialer Senkung der Serumcalciumkonzentration die chirurgische Entfernung des Adenoms oder der Hyperplasie weiterhin die Therapie der Wahl. Eindeutig keine Indikation für die operative Therapie ist nach aktuellen Leitlinien der asymptomatische pHPT mit Calciumwerten im Serum  $< 11,6 \text{ mg/dl}$  ( $2,90 \text{ mmol/l}$ ). Weitere Indikationen für die neue medikamentöse Behandlung sind erfolglose Voroperation, Rezidiv oder Kontraindikationen für eine Operation (Alter, Komorbidität, Operationsrisiko, Voroperation an Nebenschilddrüsen oder Schilddrüse, frühere Strahlentherapie im Halsbereich). In Anbetracht der heute überwiegend frühen Diagnosestellung noch leichter Fälle liegt der Anteil der pHPT-Patienten mit Indikationen zur medikamentösen Therapie nach eigener Einschätzung bei 30 bis 50%.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:388–92.*

## pHPT: Definition, Diagnosekriterien, Komplikationen

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine relativ häufige Störung des Mineralstoffwechsels, bedingt durch eine exzessive, nicht adäquat regulierte Parathormon-Sekretion aus einer oder mehreren Nebenschilddrüsen (NSD). In etwa 80% der Fälle liegt ein singuläres Nebenschilddrüsen-Adenom zugrunde, in weniger als 0,5% ein Nebenschilddrüsen-Karzinom [1]. Während der pHPT in den ersten Jahrzehnten nach seiner Erstbeschreibung überwiegend als ein klinisches Syndrom mit Nierensteinen und Skeletterkrankung (Ostitis fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen) diagnostiziert wurde [2], geschieht dies heute meist bei der Abklärung des Zufallsbefunds einer Hyperkalzämie beim Laborscreening oder im Rahmen der Ursachenklärung einer erniedrigten Knochendichte [3]. Bei der Mehrzahl der heute gestellten Diagnosen liegt demnach zunächst ein asymptomatischer pHPT vor [1]. Der Nachweis eines signifikant und reproduzierbar erhöhten Parathormonspiegels bei Hyperkalzämie ist dabei für die Diagnosestellung entscheidend und ausreichend [4]. Werden solche

asymptomatischen Fälle jedoch nicht behandelt, treten früher oder später klinische Symptome auf, wie progrediente Osteopenie mit erhöhtem Frakturrisiko [5], Nierensteine, erhöhter Blutdruck und Herzrhythmusstörungen [6, 7], neurologische und kognitive Störungen bis hin zur lebensbedrohlichen hyperkalzämischen Krise. Verständlicherweise neigen Patienten mit asymptomatischem pHPT dazu, eine chirurgische Therapie im Halsbereich kritisch zu hinterfragen und dann zunächst oft abzulehnen. Diese Patienten sollten sehr sorgfältig beraten, aber nicht zur Operation gedrängt werden. Es gibt eine Reihe von Substanzen zur medikamentösen, symptomatischen Senkung des Serumcalciumspiegels und mit Cinacalcet (Mimpara®) auch eine spezifische Therapie über den Calcium-Sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüse zur Normalisierung des Calciumserumspiegels und Reduktion der erhöhten PTH-Sekretion [8].

Prof. Dr. Johann D. Ringe, Westdeutsches Osteoporose Zentrum (WOZ) und Medizinische Klinik 4 (Schwerpunkt: Rheumatologie, Osteologie), Klinikum Leverkusen, Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

## Therapeutische Optionen

### Chirurgische Behandlung

Aktuelle internationale Leitlinien betonen erneut, dass bei Patienten mit laborchemisch gesichertem pHPT mit gleichzeitig eindeutigen Krankheitssymptomen die operative Therapie die erste Wahl ist. Dabei sollte der Calciumspiegel in wiederholten Messungen mindestens 1 mg/dl (0,25 mmol/l) über der oberen Normgrenze liegen, also bei einem oberen Normwert von 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) über 11,6 mg/dl (2,90 mmol/l) [9, 10]. Methoden der präoperativen Lokalisationsdiagnostik (u. a. <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi-Szintigraphie, Sonographie) werden nicht als obligat angegeben. Bei erfolglosen Voroperationen ist jedoch die Bildgebung unverzichtbar, eventuell auch mit Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), PET(Positronenemissionstomographie)-CT oder MIBI(Methoxyisobutylnitrit)-SPECT(Single-Photonen-Emissions-CT).

Wichtige Argumente für die chirurgische Therapie sind die in den letzten Jahren verbesserten Operationstechniken, der in der Regel dauerhafte Effekt und die Kosteneffizienz. In Kliniken mit großer Erfahrung wird die operative Therapie des pHPT heute bereits in etwa 50% der Fälle mit minimal invasiver Technik durchgeführt. Als Voraussetzung wird allerdings eine in Sonographie und MIBI-SPECT übereinstimmende, eindeutige Lokalisation des Adenoms gefordert [11].

Mögliche Risiken und Komplikationen der operativen Therapie sind Rekurrensparese und permanenter Hypoparathyreoidismus durch Entfernung oder ungewollte Zerstörung aller Epithelkörperchen. Das Risiko dieser technisch bedingten Komplikationen steigt bei Patienten mit Voroperationen an Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen oder nach Radiojodtherapie der Schilddrüse an. Oftmals werden multiple Adenome oder Hyperplasien übersehen, so dass die Hyperkalzämie persistiert oder ein frühes Rezidiv auftritt [10]. Nebenschilddrüsen-Operationen sollten von auf diesem Gebiet besonders erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.

Besonders wichtig ist, dass gerade bei moderatem pHPT mit Calciumwerten zwischen 10,7 und 11,6 mg/dl (2,68 bis 2,9 mmol/l) das meist noch sehr kleine Adenom häufig nicht gefunden wird. Die Entscheidung eines Patienten, aufgrund der möglichen Komplikationen oder des Risikos eines frustranen Eingriffs zunächst auf die operative Therapie zu verzichten, sollte in Anbetracht der medikamentösen Möglichkeiten respektiert werden.

### Medikamentöse Behandlung

Es gibt eine Reihe von Substanzen, die in der Lage sind, symptomatisch bei pHPT den erhöhten Serumcalciumspiegel zu senken. Es handelt sich um antiresorptiv, das heißt Osteoklasten hemmende, wirksame Osteoporose-Therapeutika wie Calcitonin (z. B. Karil®), Estrogene, Raloxifen (z. B. Evista®) und verschiedene Bisphosphonate, die in der Vergangenheit offLabel zur Behandlung der Hyperkalzämie bei pHPT eingesetzt wurden. Bei kritisch erhöhten Serumcalciumwerten sind besonders die intravenös anwendbaren Bisphosphonate Ibandronat (z. B. Bondronat®) und Zoledronsäure (z. B. Zometa®) geeignet, initial die lebensbedroh-

liche Hyperkalzämie zu reduzieren, um den Patienten „operationsfähig“ zu bekommen. Der calciumsenkende Effekt der oralen Bisphosphonate in den für Osteoporose üblichen Dosierungen ist eher leicht; noch schwächer sind die Effekte von Estrogenen, Raloxifen und Calcitonin [8]. Die entsprechenden Langzeiteffekte bei nicht operablen Patienten sind nicht systematisch untersucht, nach eigenen Erfahrungen jedoch häufig enttäuschend. Länger anhaltende Normalisierungen der Serumcalciumspiegel gelingen in der Regel mit diesen Substanzen nicht. Infolgedessen wird den Patienten die Einnahme von Calcium/Vitamin-D-Supplementen meist untersagt und oft sogar zusätzlich eine calciumarme Diät verordnet. Damit wird die Hyperkalzämie auf Kosten des Knochens aufrechterhalten und es resultiert trotz antiresorptiver Therapie eine fortschreitende Osteopenie. In den bereits erwähnten aktuellen Leitlinien [9] wird betont, dass die wissenschaftliche Evidenzlage für die bisher genannten pharmakologischen Therapien mangels größerer Studien ungenügend ist. Insbesondere können ein osteoprotektiver Langzeiteffekt und eine Reduktion des Frakturrisikos nicht konsistent belegt werden.

Nach der Entdeckung und Sequenzierung eines schon lange postulierten Calcium-Sensing-Rezeptors (CaSR) zunächst an den Zelloberflächen von Nebenschilddrüsenzellen, später auch an Nierenzellen und in weiteren Geweben, wurde es möglich, allosterische CaSR-Agonisten („calcimimetics“) zu entwickeln und zunächst präklinisch und dann an Patienten zu testen [12, 13].

Im Gegensatz zur Off-Label-Therapie mit symptomatisch den Calciumspiegel mehr oder weniger senkenden Antiresorptiva stehen mit den Calcimimetika erstmals spezifisch auf die Pathogenese des Hyperparathyreoidismus ausgezielte Medikamente zur Verfügung. Die Calcimimetika täuschen dem Calcium-Sensing-Rezeptor (CaSR) überhöhte extrazelluläre Calciumspiegel vor und sind dadurch in der Lage, die Parathormonsekretion zu blockieren und damit weiterhin auch Zellwachstum der Nebenschilddrüse und Nebenschilddrüsen-Hyperplasie zu unterdrücken [14, 15]. Für das Calcimimetikum Cinacalcet wurden diese spezifisch an der Pathogenese angreifenden Wirkungen zunächst für den sekundären renalen, später auch für den primären Hyperparathyreoidismus in verschiedenen Studien nachgewiesen [16–18].

### Studienlage zu Cinacalcet

Cinacalcet wurde unter anderem in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 78 Patienten mit moderatem pHPT mit Calciumwerten > 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) und < 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l) sowie einer Plasmaparathormonkonzentration von > 45 pg/ml getestet. Die Cinacalcet-Dosierung wurde in den ersten 12 Wochen der Studie in einem Bereich zwischen 30 und 50 mg zweimal täglich austitriert. In den nachfolgenden 12 Wochen wurde die Effektivität unter fortlaufender Therapie ermittelt.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Normokalzämie (Serumcalciumspiegel ≤ 10,3 mg/dl bzw. 2,57 mmol/l) mit einer Reduktion gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 0,48 mg/dl bzw. 0,12 mmol/l erreicht

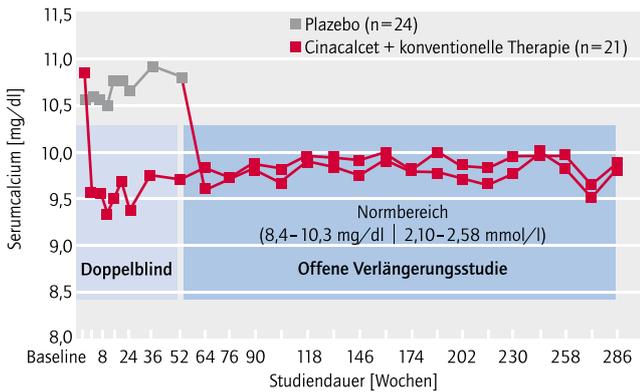


Abb. 1. Langzeitkontrolle des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) mit Cinacalcet [mod. nach 20]

45 Patienten mit pHPT, die eine einjährige doppelblinde Placebo-kontrollierte Dosisstärkungsstudie beendet hatten, wurden in eine offene Verlängerungsstudie eingeschlossen. 73 % dieser Patienten waren mit einer Erhaltungsdosis von zweimal 30 mg Cinacalcet täglich gut eingestellt. 30 der ursprünglich 45 Studienteilnehmer schlossen die Studie ab, bei 80 % von ihnen lagen die Calciumwerte über die gesamte Studiendauer hinweg im Normbereich (8,4-10,3 mg/dl bzw. 2,10-2,58 mmol/l).

hatten. Weitere Endpunkte waren Parathormonkonzentration im Plasma, Marker des Knochenbaus, Knochendichte und Verträglichkeit.

73% der Cinacalcet-Patienten im Gegensatz zu nur 5% der Placebo-Patienten erreichten den primären Endpunkt ( $p < 0,001$ ). Die Plasmaparathormonkonzentration sank bei den Cinacalcet-Patienten im Mittel um 7,6%, während sie in der Placebo-Gruppe um 7,7% stieg ( $p < 0,01$ ). Im Studienverlauf kam es unter der Behandlung mit Cinacalcet zu einem leichten Anstieg von Knochen- und abbaumarkern ( $p < 0,05$ ), die Knochendichte änderte sich jedoch nicht. Cinacalcet wurde gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse waren in den beiden Behandlungsgruppen gleich häufig, am häufigsten waren Übelkeit (28% unter Cinacalcet vs. 16% unter Placebo) und Kopfschmerzen (23% vs. 41%).

Die Autoren folgerten, dass Cinacalcet bei Patienten mit pHPT rasch und dauerhaft die Serumcalciumkonzentration normalisiert und die Parathormon-Werte absenkt und daher ein erster effektiver nichtchirurgischer Therapieansatz zur Beherrschung des pHPT sein könnte [18].

In einem nachfolgenden Review zur Bedeutung der Calcimimetika bei den verschiedenen Formen des Hyperparathyreoidismus wird diese Einschätzung bestätigt und postuliert, dass Cinacalcet aufgrund seines besonderen Wirkungsmechanismus neben seiner bereits etablierten Rolle beim sekundären renalen Hyperparathyreoidismus auch als medikamentöse Therapie des primären und tertiären Hyperparathyreoidismus an Bedeutung gewinnen wird [19].

Inzwischen liegen 5-Jahres-Daten vor: 45 Patienten mit pHPT, die an der oben genannten einjährigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teilgenommen hatten, wurden in eine offene Verlängerungsstudie eingeschlossen und erhielten Cinacalcet bis zu einer Maximaldosis von 50 mg zweimal täglich. 73% der Studienteilnehmer waren mit einer Erhaltungsdosis von zweimal 30 mg pro Tag gut eingestellt. 30 der bei Studienbeginn 45 Patienten blieben kontinuierlich über fünf Jahre in der Studie und

80% davon zeigten über den gesamten Studienzeitraum normale Calciumwerte (Abb. 1) [20].

Aufgrund der positiven Studiendaten und weil die Substanz über den Calcium-Sensing-Rezeptor am zentralen Kontrollelement für die Parathormon-Synthese und -Sekretion angreift, wurde Cinacalcet nach der Zulassung für die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus im Jahr 2004 im Juni 2008 auch für den primären Hyperparathyreoidismus zugelassen.

In einer weiteren offenen Studie wurde eine therapeutische Lücke geschlossen, indem gezeigt wurde, dass bei 17 Patienten mit therapierefraktärem pHPT (erfolgreiche Operation) oder mit Kontraindikationen gegen eine Operation der Calciumspiegel erfolgreich gesenkt werden konnte [21]. In einer zusätzlichen Untersuchung an diesem Patientenkollektiv wurde neben der signifikanten Senkung des Serumcalciumspiegels mittels Patientenfragebögen (SF-36) auch eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert [22].

### Indikationen für Cinacalcet

Dass das Calcimimetikum bislang noch relativ wenig eingesetzt wird, liegt unter anderem an fehlender Kenntnis der neuen medikamentösen Option und Festhalten an der überkommenen Überzeugung, dass möglichst alle Patienten einer Operation zugeführt werden sollten.

Nach der Fachinformation ist Cinacalcet zur Vermeidung einer Hyperkalzämie bei Patienten mit pHPT indiziert, bei denen eine Operation zwar aufgrund des Serumcalciumspiegels angezeigt wäre, klinisch jedoch nicht angebracht oder kontraindiziert ist [23].

Für Patienten mit asymptomatischem pHPT und moderater Hyperkalzämie ( $< 11,6$  mg/dl bzw.  $2,90$  mmol/l), die nach den Leitlinien [9] nicht chirurgisch behandelt werden sollten, ist die spezifische Therapie mit Cinacalcet somit jetzt die erste Wahl. Daneben ist diese neue Therapie aber auch eine interessante neue Option für Patienten, die eine Operation ablehnen oder bei denen Kontraindikationen vorliegen, ein erster Eingriff erfolglos war oder nach kurzer Besserung ein Rezidiv auftrat (Tab. 1) [19, 21, 22].

In Anbetracht der heute überwiegend frühen Diagnosestellung noch leichter Fälle und der anderen in Tabelle 1 genannten Indikationen kommt nach eigener Einschätzung eine medikamentöse Therapie des pHPT bei 30 bis 50% der Patienten infrage.

Tab. 1. Mögliche Indikationen für eine medikamentöse Therapie des primären Hyperparathyreoidismus mit Cinacalcet

|   |
|---|
| Operation formal indiziert, aber asymptomatischer pHPT mit Serumcalciumspiegeln $< 11,6$ mg/dl ( $< 2,90$ mmol/l) [9]   |
| Patient lehnt aus persönlichen Gründen Operation ab und wünscht medikamentösen Versuch oder Dauertherapie   |
| Erfolgreiche Voroperation oder Rezidiv (evtl. zusätzlich erneut negative Lokalisationsdiagnostik)   |
| Kontraindikationen für Nebenschilddrüsen-Chirurgie (Alter, Komorbidität, Operationsrisiko, Voroperation an Nebenschilddrüsen oder Schilddrüse, frühere Strahlentherapie im Halsbereich) |

## Praktische Erfahrungen mit dem Einsatz von Cinacalcet

In Relation zu den möglichen Indikationen für die Anwendung von Cinacalcet (Tab. 1) sind in Deutschland seit der Zulassung mit etwa 300 Fällen bislang vergleichsweise wenige Patienten entsprechend konservativ-medikamentös behandelt worden. Erste Erfahrungen wurden auf einem Expertenpanel im Mai 2008 in Berlin ausgetauscht. Folgende Aspekte wurden hervorgehoben:

- Die Cinacalcet-Therapie zeigte in verschiedenen Studien durchweg eine rasch eintretende und nachhaltige Reduktion des Serumcalciums in den Normbereich oder in die Größenordnung des oberen Normbereichs
- Die bisherigen Studiendaten bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil der Substanz analog zu den umfassenden Therapiedaten bei an pHPT erkrankten Patienten
- Bei einer Cinacalcet-Therapie tritt keine Tachyphylaxie oder Gewöhnung auf
- Interessant bewertet wurden präklinische Befunde, die zeigen, dass Cinacalcet die infolge der Nebenschilddrüsen-Hyperplasie supprimierten Calcium-Sensing-Rezeptoren (CaSR) wieder heraufregulieren kann

Seit der Zulassung von Cinacalcet zur Behandlung des pHPT erscheinen zunehmend Kurzpublikationen mit interessanten Fallberichten aus der täglichen Praxis. Nachfolgend sind zwei Beispiele kurz wiedergegeben:

- Eine britische Kasuistik berichtet über einen 72-jährigen Mann mit pHPT, der aufgrund seiner Komorbidität nicht operabel war. Innerhalb eines Jahres musste er 6-mal stationär aufgenommen werden, um mit Flüssigkeits- und Pamidronsäure-Infusionen den Calciumspiegel jeweils passager wieder abzusenken. Unter Cinacalcet kam es dann zu einer befriedigenden, anhaltenden Senkung der Calcium- und Parathormonspiegel ohne dass dabei Nebenwirkungen auftraten. Interessant ist die Anmerkung der Autoren, dass die wiederholten stationären Aufnahmen zur symptomatischen Calciumsenkung mit Pamidronsäure Jahreskosten von 4800 Pfund verursachten, während die Jahrestherapiekosten für Cinacalcet bei 1646 Pfund lagen [24].
- Da Cinacalcet in der Leber abgebaut wird, stellt sich die Frage, ob Lebererkrankungen eine Kontraindikation für die Behandlung mit diesem Calcimimetikum darstellen oder ob die Dosis adaptiert werden muss. Eine Kasuistik zu diesem Thema wurde kürzlich veröffentlicht: Bei einer 62-jährigen türkischen Patientin mit primär biliärer Leberzirrhose wurde ein pHPT diagnostiziert. Da die Patientin die Nebenschilddrüsen-Operation sehr entschieden ablehnte, wurde zunächst ein Behandlungsversuch mit Cinacalcet unternommen. Unter 30 mg Cinacalcet pro Tag kam es zur Normalisierung des Serumcalciumspiegels. Nach einem Auslassversuch nach 6 Monaten stieg dieser allmählich wieder an und konnte schließlich doch operativ behandelt werden [25].

### Interessenkonflikt

Der Autor hat Vortrags- und Publikationshonorare von der Amgen GmbH erhalten. Die vorliegende Publikation wurde inhaltlich jedoch nicht durch die Firma Amgen beeinflusst.

## Cinacalcet – a new pharmacological option for effective lowering of serum calcium in primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is mostly diagnosed as clinical still asymptomatic PHPT following the incidental finding of hypercalcaemia during laboratory screening. In most cases treatment is indicated because of medium- and long-term complications. The classic therapeutic approach is the surgical removal of an underlying adenoma of the parathyroid glands. Calcimimetics, and especially cinacalcet, a recently approved drug for the medical treatment of PHPT, act specifically on the calcium-sensing receptor of the parathyroid glands and allow a new, targeted, conservative, non-surgical treatment of this not infrequent endocrinopathy.

The efficacy of cinacalcet was assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 78 patients with moderate PHPT with serum calcium concentration above 10.3 mg/dl (2.57 mmol/l) and lower than 12.5 mg/dl (3.12 mmol/l). It was shown that the new drug effectively and consistently normalized mean serum calcium concentrations and reduced mean PTH. Adverse events did not differ from those in the placebo group. With these results the question arises for decision criteria for medical or surgical treatment. In symptomatic PHPT with renal, osseous, cardiologic or neurological symptoms the first choice therapy after initial reduction of serum calcium is still surgical removal of the underlying adenoma or the hyperplasia of parathyroid tissue.

According to the guidelines, surgical treatment is clearly not indicated for asymptomatic PHPT with serum calcium concentrations < 11.6 mg/dl (2.90 mmol/l). Patients with such mild asymptomatic PHPT often refuse surgical treatment following information about possible complications and they wish to first try a pharmacological approach or even long-term treatment. Ineffective previous surgical treatments, disease relapse, or contraindications for surgical treatment (age, co-morbidities, surgery risks, previous surgeries on parathyroid glands or thyroid gland, previous radiation therapy in the region of the throat) are further indications for the new medical treatment. Considering that nowadays most diagnoses are of still mild cases we estimate that in 30 – 50 % of patients with PHPT there could be an indication for pharmacological treatment.

**Keywords:** Primary hyperparathyroidism, differentiated treatment, medical versus surgical therapy, cinacalcet

### Literatur

1. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:647–56.
2. Ringe JD, Kuhlencordt F. Ostitis fibrosa generalisata. In: Kuhlencordt F, Bartelheimer H (Hrsg.). *Handbuch Innere Medizin VI/1B*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1980:821–901.
3. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1746–51.
4. Raue F, Frank-Raue K. Primary hyperparathyroidism – what the nephrologist should know – an update. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:696–9.
5. Ringe JD, Wander-Dammann M, Kruse HP, Rehpenning W. Ist der primäre Hyperparathyreoidismus ein Osteoporoserisikofaktor? *Med Klinik* 1987;82:763–7.
6. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism – Pre- and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984;62:465–9.
7. Ringe JD, Rehpenning W, Runge M. EKG-Veränderungen und Blutdruckverhalten bei Hyper-, Normo- und Hypokalzämie. *Herz/Kreislauf* 1986;1:13–8.
8. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs* 2006;66:2189–211.
9. Belzikian JP, Kahn AA, Potts JT on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol* 2009;94:335–9.
10. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:366–72.
11. Lorenz K, Dralle H. Chirurgie des Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 2003;74:593–616.
12. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001;59:1187–201.
13. Brown EM, Pollak M. The extracellular calcium-sensing-receptor: Its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998;49:15–29.
14. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetic and calcilytics – fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005;365:2237–9.
15. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:373–81.

16. Collocoton M, Shatzen F, Miller G, Stehman-Breen C, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67:467–76.
17. Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;107:1–12.
18. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, GUO MD, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135–41.
19. Wüthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2007;37:915–22.
20. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA, Borofsky MA, et al. Long term control of primary hyperparathyroidism with Cinacalcet. *J Bone Miner Res* 2006;(Suppl):Abstract 1137.
21. Marocci C, Fernandez-Cruz L, Cheng S, Ren L, et al. Cinacalcet reduces serum calcium in intractable primary hyperparathyroidism. *ECE-Congress, Berlin, 2008: abstract P 709.*
22. Chanson P, Shoback D, Lu J, Cheng S, et al. Impact of cinacalcet treatment on health related quality of life (HRQOL) in patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) who have failed parathyroidectomy (PTX) or in whom PTX is contraindicated. *ECE-Congress, Berlin, 2008: abstract P 750.*
23. Fachinformation Mimpara®, Stand: August 2009.
24. Paxton F, Panting M, Nayak A, Hameed A. Cinacalcet as a conservative and economical alternative to parathyroidectomy. *Endocr Rev* 2008;15: P51.
25. Akinci B, Comlekci A, Tankurt E. Hypercalcemia of primary hyperparathyroidism was treated by Cinacalcet in a patient with liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:142–5.

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

## — Bücherforum —

### Innere Medizin

#### Nach der neuen ÄAppo

Herausgegeben von Dariusch Haghi und Karl Konstantin Haase. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2009. Reihe Roter Faden. XXXIV, 998 Seiten, 95 Abbildungen, 175 Tabellen. Gebunden. 49,- Euro.*

Innere Medizin ist ein Fachgebiet, das sich in fast allen anderen Disziplinen der Medizin wiederfindet. Auch ein Chirurg und ein Psychiater sind immer wieder gut beraten, die häufigsten internistischen Krankheitsbilder zu kennen und zu erkennen. Problematisch gestaltet sich jedoch nicht nur in vielen Fällen das Erinnern an ehemals Gelerntes für Nicht-Internisten. Auch der Einstieg in die Innere Medizin, mit einer Flut von Informationen und Details, ist häufig mühsam und anstrengend. Einen leichteren Einstieg und schnelleren Wiedereinstieg möchte „Roter Faden Innere Medizin“ ermöglichen, der sich auf die Darstellung der wichtigsten internistischen Krankheitsbilder beschränkt und diese sehr kompakt darstellt. Die einzelnen

Kapitel sind in sich sehr homogen aufgebaut, was den Überblick und das schnelle Erfassen von Informationen erleichtert. Den einzelnen Kapiteln vorgeschaltet sind Einleitungen, die den Rahmen vorgeben und helfen, die nachgestellten Informationen in einen Gesamtkontext einzuordnen. Kurze, zusammenfassende Randbemerkungen stellen Schlüsselwörter auf einen Blick bereit, wichtige Informationen sind im Text grau hinterlegt. Sehr hilfreich für den unerfahrenen Kliniker sind die eingestreuten klinisch relevanten Informationen und „Insidertipps“ für die Praxis, die in der Darstellung anderer Lehrbücher oft fehlen. Zusätzlich zu den klassischen internistischen Krankheitsbildern gibt es Zusatzkapitel zu Schwangerschaft, spezieller Onkologie, Palliativmedizin, Geriatrie, Akutsituationen, Radiologie und Labordiagnostik. „Innere Medizin“ schafft einen gelungenen Spagat zwischen Lehrbuch und Buch aus der Praxis für die Praxis. Es bleibt dabei in der Darstellung einzelner Krankheitsbilder manchmal vielleicht zu kurz und bietet dem Ein-



steiger damit eventuell zu wenig Hintergrundinformationen, macht dies aber durch die hohe Orientierung an der Praxis wieder wett, die in anderen Büchern häufig zu kurz kommt und mühsam im klinischen Alltag erlernt werden muss. Somit ist das Buch eine gelungene Alternative zu den klassischen Lehrbüchern, insbesondere, da es an die neue ÄAppO angepasst ist. Darüber hinaus bietet es auch bereits fertigen Medizinerinnen einen guten Überblick und ein verlässliches Nachschlagewerk für den klinischen Alltag.

Dr. Christina Breithach,  
Ravensburg

# Cinacalcet bei primärem Hyperparathyreoidismus

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zum primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist falsch?

- A In etwa 80% der Fälle liegt ihm ein singuläres Nebenschilddrüsen-Adenom zugrunde
- B In <0,5% der Fälle ist ein Nebenschilddrüsen-Karzinom die Ursache
- C Die Erkrankung ist extrem selten
- D Die Parathormonsekretion ist erhöht

### 2. Welche Aussage zur Manifestation des pHPT ist falsch?

- A Früher wurde der pHPT meist erst bei Auftreten von Komplikationen diagnostiziert
- B Der pHPT kann sich als Ostitis fibrosa cystica generalisata manifestieren
- C Heute ist der pHPT meist ein asymptomatischer Zufallsbefund
- D Oft wird er bei der Abklärung einer Hypokalzämie entdeckt

### 3. Was gehört nicht zu den klinischen Symptomen eines pHPT?

- A Nephrolithiasis
- B Erhöhte Knochendichte
- C Neurologische und kognitive Störungen
- D Herzrhythmusstörungen

### 4. Welche Aussage zur chirurgischen Behandlung des pHPT ist richtig?

- A Ein pHPT sollte möglichst immer operativ therapiert werden
- B Sie ist indiziert, wenn der Calciumspiegel wiederholt mindestens 2 mg/dl über dem oberen Normwert liegt
- C Eine mögliche Komplikation ist die Rekurrensparese
- D Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik ist nie erforderlich

### 5. Welche Aussage ist falsch? Argumente für die operative Therapie des pHPT sind:

- A die in den letzten Jahren immer besser gewordenen Operationstechniken
- B der in der Regel dauerhafte Effekt
- C die Kosteneffizienz
- D auch sehr kleine Adenome werden fast immer gefunden

### 6. Zur Behandlung der Hyperkalzämie bei pHPT kommt bzw. kommen nicht zum Einsatz:

- A i. v.-Bisphosphonate wie Ibandronat und Zoledronsäure
- B Calcitriol
- C Estrogene
- D Raloxifen

### 7. Welche Aussage zur Wirkungsweise des Calcimimetikums Cinacalcet ist falsch?

- A Es wirkt agonistisch am Calcium-Sensing-Rezeptor
- B Es täuscht überhöhte extrazelluläre Calciumspiegel vor
- C Es führt zu einer Blockade der Parathormonsekretion
- D Es hat keinen Einfluss auf das Wachstum der Nebenschilddrüsenzellen

### 8. Welche Aussage zu den Studienergebnissen zur Wirksamkeit von Cinacalcet ist falsch?

- A 73% der Patienten erreichten einen Serumcalciumspiegel  $\leq 10,3$  mg/dl bzw. 2,57 mmol/l
- B Eine Erhöhung der Knochendichte konnte nachgewiesen werden
- C Die Plasmaparathormonkonzentration sank unter Cinacalcet im Mittel um 7,6%, während sie unter Plazebo um 7,7% stieg
- D Cinacalcet kann dauerhaft die Serumcalciumkonzentration senken

### 9. Welche Aussage zu den Studienergebnissen zur Verträglichkeit von Cinacalcet ist falsch?

- A Kopfschmerzen traten unter Cinacalcet nicht auf
- B Unerwünschte Ereignisse waren gleich häufig wie unter Plazebo
- C Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörte Übelkeit
- D Patienten gaben eine Verbesserung ihrer Lebensqualität an

### 10. Was gehört nicht zu den Indikationen für eine Therapie des pHPT mit Cinacalcet?

- A Asymptomatischer pHPT mit einem Serumcalciumspiegel  $< 11,6$  mg/dl bzw.  $< 2,9$  mmol/l
- B Erfolgreiche Voroperation oder Rezidiv
- C Symptomatischer und laborchemisch gesicherter pHPT
- D Wunsch des Patienten nach einem medikamentösen Therapieversuch

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

### Lösungen aus Heft 10/2009:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Cinacalcet bei primärem Hyperparathyreoidismus

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer\*

Straße

PLZ/Ort

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

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

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

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Dezember 2009 bis  
15. Januar 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Januar 2010 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

|    | A                        | B                        | C                        | D                        |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

# Bluthochdruck bei Kindern und Jugendlichen

## Empfehlungen der europäischen Hypertoniegesellschaft

Immer mehr Kinder und Jugendliche leiden unter einem Bluthochdruck – häufig infolge von Bewegungsmangel und Adipositas. Unbehandelt geht die juvenile Hypertonie zumeist in eine Erwachsenenhypertonie über. Daher sind die von der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) entwickelten Leitlinien zum Bluthochdruck bei Kindern und Adoleszenten von hoher Bedeutung.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:395-7.*

### Ab wann beginnt die kindliche Hypertonie?

Der Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen nimmt physiologischerweise in Abhängigkeit von Alter, Körpergröße und Geschlecht zu. Es ist daher nicht einfach, eine exakte Grenze zwischen normalen und erhöhten Werten zu ziehen. Anders als bei Erwachsenen werden hochnormale Blutdruckwerte und Hypertonie nicht anhand von Blutdruckschwellenwerten definiert, sondern unter Bezug auf die Perzentilen der altersentsprechenden Blutdruckwerte. Die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) unterscheidet vier verschiedene Blutdruckbereiche (Tab. 1).

Die normativen Daten, mit welchen die Perzentilen berechnet wurden, beruhen auf einer US-amerikanischen Studie an über 70 000 Kindern (Task Force for Blood Pressure in Children) (Tab. 2).

### Diagnostik

Um Folgeschäden vorzubeugen, muss eine Hypertonie rechtzeitig erkannt werden. Kinder und Jugendliche mit schwerer Hypertonie, die nicht therapiert wurde, haben ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, hypertensive Enzephalopathien, Krampfanfälle und eine kongestive Herzinsuffizienz.

Bei allen Kindern ab drei Jahren sollte der Arzt daher routinemäßig den Blutdruck untersuchen. Gemäß den Empfehlungen der ESH müssen mehrere unabhängige Messungen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um eine Hypertonie zu diagnostizieren. Die Klassifikation

Tab. 1. Klassifikation von Blutdruckbereichen [nach Lurbe et al. 2009]

| Klassifikation                     | Bereich  |
|------------------------------------|--|
| Normal                             | <90. Perzentile  |
| Hochnormal                         | ≥90. bis <95. Perzentile, bei Adoleszenten auch ≥120/80 mm Hg (sogar dann, wenn <90. Perzentile) |
| Milde Hypertonie (Schweregrad 1)   | ≥95. Perzentile bis 99. Perzentile + 5 mm Hg   |
| Schwere Hypertonie (Schweregrad 2) | >99. Perzentile + 5 mm Hg  |

Tab. 2. Alters- und geschlechtsabhängige Zunahme der Blutdruckschwellenwerte (Beispiel)

| Alter    | 90. Perzentile | 95. Perzentile |
|----------|----------------|----------------|
| 5 Jahre  |                |                |
| Mädchen  | 118/80 mm Hg   | 121/82 mm Hg   |
| Jungen   | 120/79 mm Hg   | 123/81 mm Hg   |
| 10 Jahre |                |                |
| Mädchen  | 123/79 mm Hg   | 126/81 mm Hg   |
| Jungen   | 124/80 mm Hg   | 127/82 mm Hg   |
| 14 Jahre |                |                |
| Mädchen  | 127/80 mm Hg   | 130/82 mm Hg   |
| Jungen   | 134/80 mm Hg   | 138/82 mm Hg   |

der Blutdruckbereiche (Tab. 1) beruht auf der auskultatorischen Blutdruckmessmethode. Oszillometrisch gewonnene Werte können höher sein. Daher muss ein Bluthochdruck per Auskultation diagnostiziert werden. Um eine Praxis-Normotonie („masked hypertension“) sowie eine Weißkittelhypertonie auszuschließen, sind auch ambulante Blutdruckmessungen erforderlich. Hierbei sind 24-Stunden-Messungen von Vorteil.

Es ist jedoch noch unbekannt, ob die Profile der 24-Stunden-Messungen von hypertensiven Kindern und Jugendlichen denen erwachsener Bluthochdruckkranker entsprechen. Lurbe et al. heben hervor, dass in Zukunft die von Kindern und Jugendlichen erhaltenen Profile genau ausgewertet werden müssen. Bei Erwachsenen ist bekannt, dass der Blutdruck einem natürlichen biologischen Rhythmus folgt: Morgens steigt er rasch an, hat meistens abends einen zweiten, kleineren Gipfel und fällt nachts deutlich ab („Dipping“). Diese rhythmischen Schwankungen finden sich auch bei den meisten erwachsenen Hypertonikern – allerdings nicht bei allen. „Non-Dipping“ bezeichnet das nächtliche Absinken um weniger als 10 % des Tagesblutdrucks

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch, Medizjournalistin, Forsthofweg 9, 86441 Zusmarshausen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

oder gar einen Blutdruckanstieg in der Nacht. Unklar ist, ob der Hochdruck bei kindlichen Hypertonikern meist dem natürlichen biologischen Rhythmus folgt oder ob es auch bei ihnen Non-Dipping gibt.

Wird eine Hypertonie diagnostiziert, sollte zunächst geklärt werden, ob es sich um eine primäre Hypertonie (Synonym: essenzielle, genuine oder idiopathische Hypertonie) mit unbekannter Ursache oder um eine sekundäre Hypertonie als Folge pathologischer Organveränderungen handelt. Eine sekundäre Hypertonie tritt häufig bei Erkrankungen der Niere auf. Auch endokrine Störungen wie Phäochromozytom, Hyperthyreose und Cushing-Syndrom sowie kardiovaskuläre oder neurogene Erkrankungen können zu einem sekundären Hochdruck führen.

Wichtig ist es festzustellen, ob die Hypertonie bereits zu Organschäden geführt hat. Eine der häufigsten Komplikationen ist die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), die zu meist später – im Erwachsenenalter – zu kardiovaskulären Ereignissen führen kann.

### Therapie

Bei einer sekundären Hypertonie steht die Behandlung des Grundleidens im Vordergrund. Dies ist bei der primären Hypertonie definitionsgemäß nicht möglich. Bei *hochnormalen Blutdruckwerten* sollte zunächst auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Adipositas ist der wichtigste Risikofaktor für einen erhöhten Blutdruck. Oft reicht es aus, Übergewicht zu reduzieren und Sport zu treiben.

Gelingt es nicht, den Blutdruck auf Werte unterhalb der 95. Perzentile zu senken, ist eine *medikamentöse Behandlung* meist indiziert. Bei der Entscheidung sollten nicht nur die Blutdruckwerte, sondern auch andere Risikofaktoren wie renale Schädigungen oder Diabetes mellitus berücksichtigt werden. Die vier wichtigsten Medikamentenklassen, die zur Therapie der juvenilen Hypertonie eingesetzt werden, sind Angiotensin-Konversionsenzym-(ACE-)Hemmer, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten (AT<sub>1</sub>-Blocker), Calciumkanalblocker und Betablocker (Tab. 3). Wie häufig in der Pädiatrie kann allerdings ein Teil der Arzneistoffe nur off Label eingesetzt werden, weil wegen mangelnder Erfahrung die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen wird.

Die Auswertung von 27 pädiatrischen Studien ergab eine vergleichbare blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Blockern und Calciumkanalblockern. Diuretika werden meist zusammen mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern gegeben – obgleich die Datenlage noch unzureichend ist. Dies gilt auch für andere Antihypertensiva wie direkte Vasodilanzien, Antisymphotonika oder Alphablocker.

Die Wirksamkeit des ältesten ACE-Hemmers Captopril konnte hinlänglich nachgewiesen werden. Von Nachteil ist jedoch, dass Captopril nur eine kurze Wirkungsdauer hat und daher dreimal täglich eingenommen werden muss. Die Wirksamkeit von Enalapril, Fosinopril und Lisinopril wurde in Plazebo-kontrollierte Studien nachgewiesen. Auch Ramipril führte zu einer Blutdrucksenkung und verminderte darüber hinaus die Proteinurie bei renaler Hypertonie.

Tab. 3. Dosierungsempfehlungen für die medikamentöse antihypertensive Therapie bei Kindern (Anfangsdosis und Einnahmefrequenz) [nach Lurbe et al. 2009]

| Arzneistoffklasse                  | Arzneistoff        | Handelsname® (Beispiel) | Dosis               | Einnahme                  | Zulassungsstatus in Deutschland*                       |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|--|
| <b>ACE-Hemmer</b>                  |                    |                         |                     |                           |  |
|                                    | Captopril          | Lopirin                 | 0,3–0,5 mg/kg/Dosis | Zwei- bis dreimal täglich | Zugelassen, sorgfältige medizinische Überwachung       |
|                                    | Enalapril          | Xanef                   | 0,08–0,6 mg/kg/Tag  | Ein- bis zweimal täglich  | Zugelassen ab 6 Jahren (nur für Indikation Hypertonie) |
|                                    | Fosinopril         | Fosinorm                | 0,1–0,6 mg/kg/Tag   | Einmal täglich            | Nicht empfohlen**                                      |
|                                    | Lisinopril         | Acerbon                 | 0,08–0,6 mg/kg/Tag  | Einmal täglich            | Nicht empfohlen**                                      |
|                                    | Ramipril           | Delix                   | 2,5–6 mg/Tag        | Einmal täglich            | Nicht empfohlen**                                      |
| <b>Angiotensin-Rezeptorblocker</b> |                    |                         |                     |                           |  |
|                                    | Irbesartan         | Aprovel                 | 75–150 mg/Tag       | Einmal täglich            | Nicht empfohlen**                                      |
|                                    | Losartan           | Lorzaar                 | 0,75–1,44 mg/kg/Tag | Einmal täglich            | Zugelassen ab 6 Jahren                                 |
| <b>Calciumantagonisten</b>         |                    |                         |                     |                           |  |
|                                    | Amlodipin          | Norvasc                 | 0,06–0,03 mg/kg/Tag | Einmal täglich            | Nicht empfohlen  |
|                                    | Nifedipin          | Adalat                  | 0,25–0,5 mg/kg/Tag  | Ein- bis zweimal täglich  | Zugelassen   |
| <b>Betablocker</b>                 |                    |                         |                     |                           |  |
|                                    | Propranolol        | Dociton                 | 1 mg/kg/Tag         | Zwei- bis dreimal täglich | Zugelassen   |
| <b>Diuretika</b>                   |                    |                         |                     |                           |  |
|                                    | Hydrochlorothiazid | Esidrix                 | 0,5–1 mg/kg/Tag     | Einmal täglich            | Zugelassen   |
|                                    | Spironolacton      | Aldactone               | 1 mg/kg/Tag         | Ein- bis zweimal täglich  | Zugelassen   |
|                                    | Furosemid          | Lasix                   | 0,5–2,0 mg/kg/Dosis | Ein- bis zweimal täglich  | Zugelassen   |

\* für Kinder; \*\* wegen unzureichender Therapieerfahrungen

Tab. 4. Behandlung der hypertensiven Krise bei Kindern [nach Lurbe et al. 2009]

| Arzneistoff                    | Arzneistoffklasse       | Verabreichungsmodus        | Dosis                | Wirkungseintritt       | Nebenwirkungen   |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|--|
| Nitroprussidnatrium (Nipruss®) | Direkter Vasodilatator  | Intravenöse Infusion       | 0,5–8 µg/kg/min      | Innerhalb von Sekunden | Thiocyanat-Toxizität   |
| Labetalol                      | Alpha- und Beta-blocker | Intravenöse Infusion       | 0,25–3 mg/kg/h       | 5–10 Minuten           | Herzversagen, Bradykardie, kontraindiziert bei Asthma bronchiale |
| Nicardipin                     | Calciumantagonist       | Intravenöse Infusion       | 1–3 µg/kg/h          | Innerhalb von Minuten  | Reflex tachykardie   |
| Clonidin (z. B. Catapresan®)   | Antisymphotonikum       | Intravenöse Bolusinjektion | 2–6 µg/kg/Dosis      | 10 Minuten             | Mundtrockenheit, Sedierung                                       |
| Esmolol (Brevibloc®)           | Betablocker             | Intravenöse Infusion       | 100–500 µg/kg/min    | Innerhalb von Sekunden | Bradykardie, kontraindiziert bei Asthma bronchiale               |
| Enalapril                      | ACE-Hemmer              | Intravenöse Bolusinjektion | 0,05–0,1 mg/kg/Dosis | 15 Minuten             | Kontraindiziert bei beidseitiger Verengung der Nierenarterien    |
| Furosemid                      | Diuretikum              | Intravenöse Bolusinjektion | 0,5–5 mg/kg/Dosis    | Innerhalb von Minuten  | Hypokaliämie   |
| Nifedipin                      | Calciumantagonist       | Oral                       | 0,25 mg/kg/Dosis     | 20–30 Minuten          | Reflektorische Tachykardie                                       |
| Captopril                      | ACE-Hemmer              | Oral                       | 0,1–0,2 mg/kg/Dosis  | 10–20 Minuten          | Kontraindiziert bei beidseitiger Verengung der Nierenarterien    |
| Minoxidil (Lonolox®)           | Direkter Vasodilatator  | Oral                       | 0,1–0,2 mg/kg/Dosis  | 5–10 Minuten           | Salz- und Wasserretention  |

Andere Studien belegten die Effizienz von AT<sub>1</sub>-Blockern wie Irbesartan und Losartan. Der Calciumantagonist Amlodipin reduzierte signifikant den systolischen Blutdruck in einer großen Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie, an welcher 268 Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren teilnahmen. Demgegenüber ist die Datenlage bezüglich Nifedipin begrenzt.

Der Betablocker Propranolol wird seit langer Zeit zur Behandlung des juvenilen Bluthochdrucks eingesetzt. In einer kürzlich durchgeführten Placebo-kontrollierten Studie wurden 140 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren 52 Wochen lang untersucht. Propranolol führte zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks und erwies sich als gut verträglich.

Die medikamentöse Behandlung beginnt mit nur einem Arzneistoff in der niedrigsten Dosierung. Falls der Blutdruck innerhalb 4 bis 8 Wochen nicht ausreichend gesenkt werden kann, wird die Dosis erhöht, bis therapeutische Wirkungen und Nebenwirkungen eintreten oder die maximal zulässige Dosis erreicht ist. Ist auch dann die therapeutische Wirkung noch unzureichend, wird auf ein anderes Medikament umgestellt. Falls der Blutdruck noch immer nicht ausreichend gesenkt werden konnte, wird ein zweiter Wirkstoff, vorzugsweise mit einem komplementären Wirkmechanismus, hinzugefügt.

### Hypertensive Krise

Bei einer Hochdruckkrise ist meist die *intravenöse Gabe* von blutdrucksenkenden Arzneistoffen erforderlich. Eine Dauerinfusion ist ungefährlicher als die Injektion eines Bolus, da dies zu einer Mangel durchblutung mit Organschäden führen kann. Nitroprussidnatrium und Labetalol sind die am häufigsten verabreichten Medikamente. Eine orale Gabe auch beim hypertensiven Notfall ist mit Nifedipin, Captopril oder Minoxidil möglich (Tab. 4).

Zu beachten ist, dass der Blutdruck nicht zu rasch abgesenkt werden darf. Eine Blutdrucksenkung um mehr als 20 % in den ersten sechs Stunden ist gefährlich, da sie zu einer Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe führen kann. Innerhalb der nächsten 24 bis 48 Stunden erfolgt eine allmähliche weitere Reduktion des Blutdrucks.

### Fazit

Die ESH-Empfehlungen geben erstmalig Pharmazeuten, Ärzten und Patienten eine einheitliche Leitlinie an die Hand, nach der sie sich bei kindlicher Hypertonie richten können. Allerdings wird deutlich, dass die Datenlage noch unzureichend ist. Im Gegensatz hierzu kann man sich beim Erwachsenen auf umfangreiche Untersuchungen stützen. Allein die Definition der adulten Hypertonie beruht auf Beobachtungen an mehr als einer Million Menschen. Nichts von alledem gibt es beim juvenilen Bluthochdruck. Der meist lange zeitliche Abstand zwischen dem Beginn der kindlichen Hypertonie und späteren Organschädigungen macht es schwierig, einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen. Aus diesem Grund ist es auch nicht einfach, positive Auswirkungen einer medikamentösen Langzeittherapie im Kindesalter aufzuzeigen, insbesondere die Verhütung bluthochdruckbedingter Organschäden durch Antihypertensiva. Für die Zukunft sind weitere Studien dringend erforderlich.

### Quelle

Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719–42.

# Aus Forschung und Entwicklung

## Avotermin

### Rekombinanter Wachstumsfaktor vermindert Narbenbildung

Avotermin, der rekombinante humane Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ 3, hat das Potenzial, nach Hautverletzungen die Regeneration gesunder Haut zu fördern und die Narbenbildung zu verringern.

Die Haut ist das am häufigsten verletzte Gewebe. Weltweit ziehen sich jedes Jahr Millionen von Menschen Narben zu. Wie die klinische Erfahrung zeigt, wünschen sich Patienten Narben, die in ihrer Farbe und Struktur der normalen Haut möglichst ähnlich und dadurch wenig sichtbar sind.

Trotz jahrzehntelanger Forschung sind die genauen Mechanismen der Narbenbildung noch immer nicht vollständig bekannt. Für den therapeutischen Einsatz scheint unter den zahlreichen beteiligten Wachstumsfaktoren der vor allem von Keratinozyten und Fibroblasten gebildete Transforming growth factor beta-3 (TGF- $\beta$ 3) besonders geeignet zu sein. Untersuchungen an Ratten zeigten eine verminderte Narbenbildung, wenn TGF- $\beta$ 3 bei der Operation in die Lederhaut (Dermis) injiziert wurde.

Avotermin ist die rekombinante Version des humanen TGF- $\beta$ 3. Nachdem die intradermale Injektion der Substanz in einer ersten Phase-I-Studie gut verträglich war, wurden drei weitere Untersuchungen als Dosisfindungsstudien geplant.

#### Studienziel und -design

Ziel der drei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-I/II- bzw. Phase-II-Studien war es, die Wirkung einer prophylaktischen Verabreichung von Avotermin auf die Narbenbildung zu untersuchen. Insgesamt wurden 223 gesunde Probanden rekrutiert. Frauen im gebärfähigen Alter wurden ausgeschlossen, ebenso Personen, die zu Keloidbildung neigen, Narben oder Tattoos in der Untersuchungsregion aufwiesen oder Medikamente einnahmen, die möglicherweise Ein-

fluss auf die Wundheilung haben. Um bewerten zu können, ob Avotermin bei Populationen mit unterschiedlichen Risiken für eine gute und schlechte Wundheilung – bei älteren Patienten heilen Narben in der Regel besser als bei jüngeren – eine klinische Wirkung zeigt, wurde die Substanz in unterschiedlichen Altersgruppen getestet (Studie 1002: 18–45 Jahre, Studie 1005:  $\geq$  60 Jahre). In Studie 0036 waren Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahre eingeschlossen.

Je nach Studie wurden an zuvor festgelegten Stellen der Oberarminnen-seiten bis zu vier 1 cm lange, bis auf das subkutane Fettgewebe reichende Inzisionen vorgenommen. In allen drei Studien wurde den Probanden Avotermin unmittelbar vor der Inzision gleichmäßig entlang der vorgesehenen Inzisionslinie und 24 Stunden später entlang des Wundrands in die Dermis injiziert. Die Avotermin-Dosierung variierte je nach Studie zwischen 0,25 und 500 ng/100  $\mu$ l/cm Wundrand. Die entsprechenden Inzisionen im Bereich des anderen Arms wurden mit Placebo oder einer Standardwundtherapie behandelt. Jeder Proband diente also als seine eigene Kontrolle. Die Zuordnung der verschiedenen Behandlungsmethoden zu den Oberarmschnittwunden erfolgte anhand eines Computer-generierten Randomisierungsschemas. Primäre Studienendpunkte waren in zwei der drei Studien die visuelle Bewertung der Narbenbildung sechs und zwölf Monate nach der Inzision, in der dritten Studie die Narbenbildung von der sechsten Woche bis zum siebten Monat. Bewertet wurden die Narben von Laien und klinischen Experten anhand standardisierter, kalibrierter di-

gitaler Bilder mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS, 100 mm).

#### Studienergebnis

In allen drei Studien konnte durch Injektion von Avotermin die Narbenbildung reduziert werden:

In Studie 1002 hatte sich der VAS-Score nach Injektion von 50 ng Avotermin/100  $\mu$ l/cm Wundrand nach 12 Monaten im Vergleich zur Kontrolle im Median um 8 mm verbessert (–29 bis 18;  $p=0,023$ ). In Studie 1005 führte die gleiche Dosis Avotermin nach 6 Monaten zu einer medianen Verbesserung des VAS-Scores um 5 mm (–2 bis 14;  $p=0,001$ ).

In der dritten Studie, in der Avotermin in den Dosierungen 5, 50, 200 und 500 ng/100  $\mu$ l/cm Wundrand getestet wurde, verbesserte der rekombinante Wachstumsfaktor den Gesamtscore in allen Dosierungen signifikant gegenüber Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung reichte von 14,84 mm (95%-Konfidenzintervall [KI] 5,5–24,2) unter 5 ng/100  $\mu$ l bis zu 64,25 mm unter 500 ng/100  $\mu$ l/cm Wundrand (95%-KI 49,4–79,1).

Avotermin hatte zudem Einfluss auf die Anordnung der Kollagenfasern im Gewebe: In Studie 1005 wiesen neun Narben (60%), die mit Avotermin in einer Dosierung von 50 ng/100  $\mu$ l/cm Wundrand behandelt worden waren, keine oder nur wenige ( $\leq$  25%) abnorm ausgerichtete Kollagenfasern im Stratum reticulare auf, bei den mit Placebo therapierten Narben waren es nur fünf (33%).

Eine Wirkung von Avotermin ließ sich bereits sechs Wochen nach der Inzision feststellen. In diesem Zeitraum verbesserte Avotermin in einer Konzentration von 500 ng/100  $\mu$ l/cm Wundrand das Ergebnis auf der visuellen Analogskala um 16,12 mm (95%-KI 10,61–21,63).

Avotermin war gut verträglich. Die Nebenwirkungen im Bereich der Wunde entsprachen denen der Kontrollen. Häufiger als nach Placebo-Gabe wurden nach Verabreichung höherer Konzentrationen von Avotermin lediglich Erytheme und Ödeme registriert. Diese traten allerdings nur vorübergehend

auf und werden auch bei der normalen Wundheilung beobachtet.

### Fazit

Die drei Studien konnten zeigen, dass es sich bei dem rekombinanten Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ 3 (Avotermin) um eine wirksame und gut verträgliche prophylaktische Behandlungsmethode handelt, die die Regeneration der Haut fördern und bei der Narbenbildung zu einem besseren optischen Ergebnis führen kann. Künftige Untersuchungen müssen noch zeigen, wo die Substanz überall eingesetzt werden kann.

### Quelle

Ferguson MWJ, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet* 2009;373:1264-74.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen

## In der Pipeline von MSD

### Vorinostat, Ridaforolimus und MK-0646

In der onkologischen Pipeline von MSD Sharp & Dohme befinden sich unter anderem der HDAC-Hemmer Vorinostat, der mTOR-Hemmer Ridaforolimus und der IGF-1R(Insulin-like Growth Factor-1 Receptor)-Inhibitor MK-0646.

#### Vorinostat

Vorinostat (Abb. 1), ein oral applizierbarer Hemmer des Enzyms Histondesacetylase (HDAC), ist ein kleines Molekül, das 2006 von der amerikanischen FDA für die Behandlung kutaner Manifestationen bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom zugelassen wurde. Vorinostat hemmt in vitro die in Krebszellen verstärkte Expression von Histondesacetylase. Hierdurch können Tumorsuppressorgene aktiviert und das Wachstum von Krebszellen verlangsamt oder gestoppt werden.

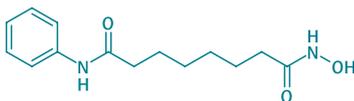


Abb. 1. HDAC-Hemmer Vorinostat

Vorinostat wird derzeit in Phase-III-Studien bei Patienten mit malignem Pleura-Mesotheliom und bei multiple Myelom, in Phase-II-Studien bei Patienten mit Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, ferner bei Non-Hodgkin-Lymphom, T-Zell-Lymphom, myelodysplastischem Syndrom und Glioblastom untersucht.

Für die klinische Prüfung wurde das Studienprogramm VANTAGE (Vorinostat clinical trials in hematologic and solid malignancies) initiiert. In der randomisierten Phase-III-Studie VANTAGE 088 soll bei Patienten mit multiple Myelom die Wirksamkeit von Bortezomib in Kombination mit Vorinostat oder Plazebo untersucht

werden. In die unverblindete Phase-IIb-Studie VANTAGE 095 werden Patienten mit intensiv vorbehandeltem multiple Myelom aufgenommen, die therapieresistent gegenüber Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapeutika sind und in der Vergangenheit mit Immunmodulatoren wie Thalidomid oder Lenalidomid behandelt wurden. Sie werden ebenfalls mit Bortezomib ohne oder mit Vorinostat behandelt.

In der Phase-III-Studie VANTAGE 014 wird Vorinostat bei Patienten mit Pleura-Mesotheliom untersucht, die zuvor mit Chemotherapie behandelt worden waren.

#### Ridaforolimus

Der mTOR-Hemmer Ridaforolimus (Abb. 2) ist ein stabiles Rapamycin-Analogon, das oral appliziert werden kann. In einer Phase-II-Studie konnte mit der Substanz bei verschiedenen Sarkom-Subtypen eine Wirksamkeit mit Ansprechrate und progressions-

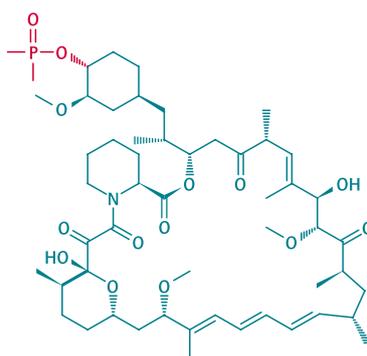


Abb. 2. mTOR-Hemmer Ridaforolimus

freiem Überleben in der Größenordnung anderer aktiver Substanzen nachgewiesen werden. In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie SUCCEED (Sarcoma multi-center clinical evaluation of the efficacy of Ridaforolimus) sollen bei über 700 Patienten mit metastasiertem Sarkom nach Ansprechen auf eine Chemotherapie Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Ridaforolimus im Vergleich zu Plazebo untersucht werden.

#### MK-0646

MK-0646, ein IGF-1R-Inhibitor, befindet sich derzeit in Phase II/III der klinischen Prüfung bei Patienten mit soliden Tumoren. Der humanisierte Antikörper bindet selektiv an den IGF-1R und nicht an den Insulinrezeptor. Es konnte gezeigt werden, dass der Antikörper die IGF-1-induzierte IGF-1R-Phosphorylierung dosisabhängig hemmt und die über IGF-1R induzierte Aktivierung von PI3K/AKT- und MAPK-Stoffwechselwegen hemmt. Darüber hinaus führt der Antikörper zu einer raschen Internalisierung des Rezeptors, der in der Folge vermehrt im Zellplasma abgebaut wird.

Phase-II-Studien bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ergaben, dass MK-0646 in Kombination mit Cetuximab und Irinotecan keine überlappenden Toxizitäten hat und dass das Nebenwirkungsspektrum akzeptabel ist. Die Wirksamkeit wird derzeit in Phase-II/III-Studien weiter untersucht.

### Quelle

Prof. Dr. Paul Baas, Amsterdam, Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Halle, Prof. Dr. Jean-Yves Blay, Lyon, Satellitensymposium „Therapeutic targets in oncology research: investigative approaches to improve patient care“, veranstaltet von MSD Oncology beim ECCO/ESMO-Kongress, Berlin, 20. September 2009.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

# Therapiehinweise

## Periphere arterielle Verschlusskrankheit

### Acetylsalicylsäure zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei pAVK

Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse nur begrenzt wirksam.

Die Rolle von Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) in der Sekundärprävention nach kardiovaskulären Ereignissen ist gut belegt. Deutlich schlechter ist die Studienlage bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Aus diesem Grund wurde nun in einer Metaanalyse von 18 prospektiven randomisierten Studien der Einfluss von Acetylsalicylsäure auf die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in diesem Patientenkollektiv untersucht. Die aus mehreren Datenbanken (u. a. MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Science Citation Index 1966–Dezember 2008) stammenden Studien schlossen insgesamt 5269 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein. Primärer Studienendpunkt waren kardiovaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall und kardiovaskulär bedingte Todesfälle); zu den sekundären End-

punkten gehörten Tod aufgrund aller Ursachen und schwere Blutungen.

#### Ergebnisse

Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 251 (8,9%) von 2823 Patienten auf, die Acetylsalicylsäure als Monotherapie oder in Kombination mit Dipyridamol (z. B. Aggrenox®) einnahmen, verglichen mit 269 (11%) von 2446 Patienten in der Kontrollgruppe (relatives Risiko [RR] 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,76–1,04). Der Unterschied war nicht signifikant.

Allerdings führte Acetylsalicylsäure zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz nichttödlicher Schlaganfälle (52 von 2823 Patienten versus 76 von 2446 Patienten; RR 0,66; 95%-KI 0,47–0,94). Die Einnahme von Acetylsalicylsäure ging jedoch nicht mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität sowie der Anzahl der Myo-

kardinfarkte oder schweren Blutungskomplikationen einher.

#### Kommentar

Diese große Metaanalyse zeigt, dass Acetylsalicylsäure nur eine begrenzte Wirksamkeit in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit hat. Da dieses Ergebnis möglicherweise durch eine begrenzte statistische Aussagekraft bedingt ist, sind weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, um den tatsächlichen Nutzen einer Therapie mit Acetylsalicylsäure bei pAVK nachweisen und damit verbundene Blutungsrisiken besser einschätzen zu können. Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist allerdings, dass durch Thrombozytenfunktionshemmer offenbar das Risiko nichttödlicher Insulte in dieser Patientengruppe signifikant reduziert werden kann.

#### Quelle

Berger JS, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009; 301:1901–19.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

## Pharmakovigilanz

### Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapielevanten Arzneimittelwechselwirkungen

#### Mögliche klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und oralen Antikoagulantien

Bei Patienten mit geplanter perkutaner transluminärer koronarer Angioplastie (PTCA) wird die duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) und Clopidogrel (z. B. Iscover®, Plavix®) routinemäßig

eingesetzt. Ein relevanter Anteil dieser Patienten erhält gleichzeitig eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, in Europa meist Phenprocoumon (z. B. Marcumar®). Clopidogrel und die Coumarin-Derivate werden über Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme metabolisiert. In der vorliegenden Studie aus dem Deutschen Herzzentrum

in München wurden mögliche Auswirkungen einer begleitenden Phenprocoumon-Therapie auf den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel bei Patienten mit einer kürzlich durchgeführten PTCA untersucht.

#### Studiendesign

Insgesamt 1000 Patienten erhielten die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel (75 mg/Tag); 79 dieser Patienten erhielten zusätzlich den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon. Die PTCA fand im Mittel 7 Monate vor Studienbeginn statt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,3 ± 10,3 Jahren, der Frauenanteil bei 23%.

## Ergebnisse

Der INR-Wert lag bei den Patienten mit gleichzeitiger Phenprocoumon-Therapie bei 1,8 gegenüber 1,0 bei den Patienten ohne gleichzeitige Gabe eines oralen Antikoagulanz ( $p < 0,001$ ).

Die mit der auf der Impedanzaggregometrie basierenden Multiplate®-Analyse gemessene Thrombozytenfunktion lag in der Gruppe mit Phenprocoumon signifikant höher (318 vs. 220 Aggregation units  $\times$  min,  $p = 0,0001$ ). In einer Multivarianzanalyse, in der unter anderem der Einfluss einer gleichzeitigen PPI-Therapie berücksichtigt wurde, konnte dieser Einfluss bestätigt werden. Es ergab sich, dass die Koadministration von Phenprocoumon mit einem veränderten Effekt auf die Plättchenhemmung einherging ( $p < 0,01$ ).

## Fazit

**Phenprocoumon verändert signifikant den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel. Dieses Ergebnis deutet auf eine klinisch relevante Arzneimittelinteraktion zwischen Clopidogrel und Coumarin-Derivaten hin, wahrscheinlich über eine Beeinflussung der CYP-Metabolisierung. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Bedeutung dieser Interaktion aufzuklären.**

## Quelle

Sibbing D, et al. Impact of concomitant oral anticoagulation with a coumarine derivate on the antiplatelet effects of clopidogrel. Eur Heart J 2009;30(Suppl):884.

## Potenzielle Interaktion zwischen Granatapfelsaft und Warfarin

In In-vitro-Studien wurde festgestellt, dass Granatapfel-Saft in der Lage ist CYP-Enzyme zu hemmen. So ging im Tierversuch an Mäusen nach 4-wöchiger Granatapfelsaftgabe der CYP-Gehalt in der Leber der Versuchstiere um 43% zurück. Inwieweit jedoch Granatapfelpolyphenole, die vermutlich hierfür verantwortlich sind, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen verursachen, ist noch nicht hinreichend untersucht.

In einem Fallreport wurde kürzlich eine mögliche Interaktion zwischen Warfarin (Coumadin®) und Granatapfelsaft beschrieben: Eine 64-jährige Frau erhielt über Monate 4 mg/Tag

Warfarin zur Behandlung ihrer tiefen Beinvenenthrombose. Sie wies einen stabilen INR-Wert auf. Während dieser Zeit konsumierte die Frau 2- bis 3-mal wöchentlich Granatapfelsaft. Nach Absetzen des Safts kam es zu subtherapeutischen INR-Werten und die Warfarin-Dosis musste erhöht werden. Eine Reexposition wurde nicht vorgenommen.

Auch wenn diese potenzielle Interaktion einer weiteren Untersuchung bedarf, sollten Patienten nach Granatapfelsaft-Konsum befragt, auf mögliche Wirksamkeitsverluste oder -steigerungen bei erstmaliger Einnahme geachtet und der INR-Wert überwacht werden.

## Quelle

Komperda KE. Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. Pharmacotherapy 2009;29:1002-6.

## Interaktionen mit Clopidogrel: Vergleich zwischen Omeprazol und Pantoprazol

Besonders bei der Anwendung von Omeprazol (z. B. Antra®MUPS) wurde in einigen Untersuchungen eine signifikante Abnahme des plättchenhemmenden Effekts von Clopidogrel beobachtet. Als Ursache wurde eine Hemmung von CYP2C19 angenommen, das für die Bioaktivierung von Clopidogrel erforderlich ist. Nicht alle PPI sind starke Hemmstoffe wie Omeprazol oder Esomeprazol (z. B. Nexium®mups), Pantoprazol (z. B. Pantozol®) beispielsweise ist lediglich ein Substrat dieses Enzyms.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der beiden Protonenpumpenhemmer (PPI) Omeprazol und Pantoprazol auf den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel bei Patienten nach Koronarstent-Implantation bei akutem Koronarsyndrom mit Non-ST-Streckenerhöhung (NSTE ACS) verglichen.

## Studiendesign

Insgesamt 104 Patienten erhielten prospektiv und randomisiert entweder 20 mg Omeprazol oder 20 mg Pantoprazol. Bei der Entlassung erhielten sie 75 mg ASS und 150 mg Clopidogrel. Der VASP-Test-Plättchenreaktivitätsindex wurde eingesetzt, um den Effekt von Clopidogrel zu beurteilen, die

ADP-induzierte Aggregation wurde als Kriterium für die Plättchenaktivität gemessen.

## Ergebnisse

Nach einem Monat zeigten die Patienten unter Pantoprazol eine signifikant bessere Plättchenantwort auf Clopidogrel gegenüber Omeprazol (PRI VASP:  $36 \pm 20\%$  vs.  $48 \pm 17\%$ ;  $p = 0,007$ ). In der Omeprazol-Gruppe wurden mehr Clopidogrel-Nonresponder gefunden als in der Pantoprazol-Gruppe (44% vs. 23%;  $p = 0,04$ ). Im Gegensatz hierzu wurden jedoch in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Plättchenaktivität mittels des ADP-Ag-Tests beobachtet.

## Fazit

**Nach den vorliegenden Ergebnissen erscheint es sicherer, Pantoprazol als PPI einzusetzen, um jede mögliche potenzielle Interaktion mit CYP2C19 zu vermeiden.**

## Quelle

Cuisset T, Frere C, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose: The PACA (Proton pump inhibitors and clopidogrel association) prospective randomized study. J Am Coll Cardiol 2009;54:1149-53.

## Colchicin-induzierte Rhabdomyolyse nach kurzzeitiger Behandlung mit Clarithromycin

Ein Fall einer Colchicin-induzierten Rhabdomyolyse wurde bei einem 48-jährigen Mann afro-amerikanischen Ursprungs berichtet. Der Mann hatte eine Hypertonie und chronische Gicht und erhielt 0,6 mg Colchicin täglich. Außerdem wies er Symptome einer ambulant erworbenen Pneumonie auf, weshalb er zweimal täglich 500 mg Clarithromycin p. o. einnahm. Nach 3 Tagen wurde er mit schweren Muskelschmerzen notfallmäßig stationär aufgenommen. Er wies stark erhöhte Leberwerte auf: AST 513 mU/ml (normal: 15-41 mU/ml) und ALT 182 mU/ml (normal: 17-63 mU/ml). Die Zahl seiner weißen Blutkörperchen lag bei 18 800/ml (normal: 4000-10 000/ml). Im Urin ließ sich Myoglobin nachweisen. Die Serum-Creatinkinase (CK) lag bei 22 996 mU/ml (normal: 31-221 mU/ml). Es konnte eine Rhabdomyolyse nachgewiesen werden. Die sofortige Unterbrechung der Therapie mit Col-

chicin und Clarithromycin führte zu einem Rückgang der klinischen und biochemischen Symptome der Rhabdomyolyse. Der Patient konnte nach 5 Tagen entlassen werden, die Pneumonie wurde mit Doxycyclin weiterbehandelt.

Colchicin wird über CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Dies ist der erste veröffentlichte

Bericht einer Colchicin-assoziierten Rhabdomyolyse, die durch eine Enzym-inhibition durch ein Antibiotikum zustande kommt. Prinzipiell sind Interaktionen dieser Art mit Colchicin auch bei Kombination mit anderen Hemmstoffen von CYP3A4 und P-Glykoprotein wie Amiodaron, Azol-Antimykotika, Diltiazem, Erythromycin, Grapefruit oder Verapamil zu erwarten.

#### Quelle

McKinnell J, Tayek JA. Short term treatment with clarithromycin resulting in colchicine-induced rhabdomyolysis. *J Clin Rheumatol* 2009;15:303-5.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,  
Wiesbaden

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### HIV-Infektion

## Integrase-Hemmer Raltegravir für verschiedene Patientengruppen

Der Integrase-Hemmer Raltegravir ist in Kombination mit weiteren antiretroviralen Medikamenten bereits seit 2007 zur Behandlung von vorbehandelten HIV-Patienten zugelassen, wenn trotz antiviraler Therapie HI-Viren nachgewiesen werden können. Die Zulassung für die First-Line-Therapie erfolgte im September 2009. Die Studiendaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Raltegravir in der Second- und First-Line-Therapie wurden im Rahmen des 1. Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen AIDS-Kongresses (SÖDAK) im Juni 2009 bei einem von der Firma MSD veranstalteten Satellitensymposium in St. Gallen/Schweiz vorgestellt.

Mittlerweile sind mehr als 20 verschiedene antiretrovirale HIV-Medikamente und fixe Kombinationen aus sechs verschiedenen Substanzklassen auf dem Markt, die meist in Form einer Dreifachkombination eingesetzt werden können. Raltegravir (Isentress®) ist bisher der einzige Vertreter der Integrase-Hemmer. Die virale Integrase bindet in der Wirtszelle an die Enden der Virus-DNS und bildet den sogenannten Präintegrationskomplex (PIC). Mit Hilfe zellulärer Kofaktoren schleust die Integrase den PIC in den Zellkern ein und integriert die virale DNS in das Wirtsgenom. Durch Hemmung der Integrase verhindert Raltegravir den Einbau der viralen DNS in die Wirts-DNS und hemmt dadurch die weitere Virenvermehrung und Bildung latenter Reservoirs.

### Salvagetherapie

Dass die Integrasehemmung funktioniert und in der Salvagetherapie gute Erfolge erzielt, ergaben die beiden Zu-

lassungsstudien BENCHMRK 1 und 2. Insgesamt 699 vorbehandelte Patienten, deren Viren gegen mindestens ein HIV-Medikament der zu dieser Zeit gängigen drei Substanzklassen resistent waren, erhielten zweimal täglich 400 mg Raltegravir (n=462) oder Placebo (n=237) jeweils in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBT). Nach 96 Wochen lag die Viruslast nach kombinierter Auswertung der beiden Studien in der Gruppe Raltegravir plus OBT nach wie vor bei 57% und in der Gruppe Placebo plus OBT bei 26% der Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-RNS-Kopien/ml Blut [4] (Abb. 1). Die CD4-Zellzahl stieg unter Verum plus OBT um 123 Zellen/ $\mu$ l, unter Placebo plus OBT um 49 Zellen/ $\mu$ l. Die Studiendauer war auf 156 Wochen angelegt. Das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir war dem von Placebo vergleichbar, in beiden Gruppen berichteten gleich viele Patienten hauptsächlich über Durchfälle, Übelkeit, Kopfschmerzen und Fieber.

### First-Line-Therapie

Bei bisher nicht vorbehandelten HIV-Patienten ist Raltegravir dem derzeitigen Standardregime nicht unterlegen [2]. In der Phase-III-Studie STARTMRK erhielten 561 unbehandelte HIV-Patienten als Erstlinientherapie entweder zweimal täglich 400 mg Raltegravir oder einmal täglich 600 mg des nicht nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmers (NNRTI) Efavirenz (Sustiva®) und jeweils zusätzlich einmal täglich die fixe Kombination der beiden nucleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC; Truvada®). Nach 48 Wochen hatten vergleichbar viele Patienten eine Viruslast von <50 Kopien/ml (86% vs. 82%; Abb. 2). Die CD4-Zellzahl stieg durchschnittlich um 189 (Raltegravir) bzw. 163 Zellen/ $\mu$ l (Efavirenz). Mittelschwere und schwere therapiebedingte Nebenwirkungen

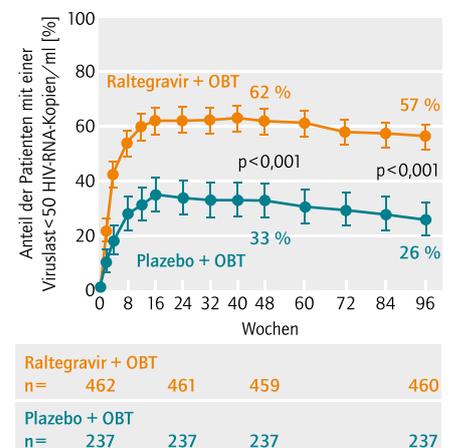
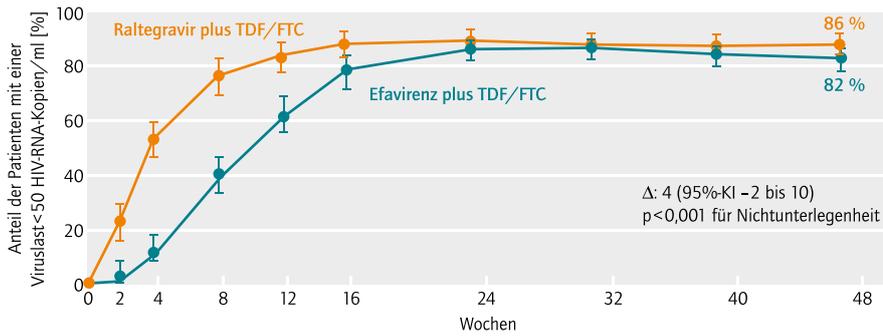


Abb. 1. BENCHMRK-Studien 1&2 (Intention-to-treat-Analyse; Therapieabbruch wurde als versagen gewertet): Nach 96 Wochen bleibt Raltegravir Placebo nach wie vor signifikant überlegen [nach 4] OBT: optimierte Basistherapie



| Wochen | Raltegravir plus TDF/FTC (n) | Efavirenz plus TDF/FTC (n) |
|--------|------------------------------|----------------------------|
| 0      | 281                          | 282                        |
| 2      | 279                          | 282                        |
| 4      | 281                          | 282                        |
| 8      | 279                          | 282                        |
| 12     | 281                          | 282                        |
| 16     | 279                          | 281                        |
| 24     | 278                          | 280                        |
| 32     | 280                          | 281                        |
| 48     | 280                          | 281                        |

Abb. 2. STARTMRK-Studie (Intention-to-treat-Analyse; Therapieabbruch wurde als -versagen gewertet): Nach 48 Wochen hatten vergleichbar viele Patienten unter Raltegravir- und Efavirenz-haltiger Therapie eine Viruslast unter der Nachweisgrenze [nach 2] TDF/FTC: Tenofovir/Emtricitabin

wurden häufiger im Efavirenz-Arm berichtet (16% vs. 32%;  $p < 0,001$ ).

### Switch-Therapie

Bei einem Wechsel auf Raltegravir, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeit eines Protease-Hemmers, muss sichergestellt werden, dass die HI-Viren des Patienten keine Resistenzen gegen die verbleibenden Medikamente entwickelt haben. In den Studien SWITCHMRK 1 und 2 wurde genau dieser Wechsel von Lopinavir/r (Kaletra®) auf Raltegravir untersucht. Das überraschende Ergebnis: Nach 24 Wochen ergab die kombinierte Auswertung, dass Raltegravir unterlegen war; eine Nichtunterlegenheit konnte nicht nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast von  $< 50$  Kopien/ml betrug im Raltegravir-Arm 88% und im Lopinavir/r-Arm 93%. Allerdings verringerten sich nach der Umstellung auf Raltegravir in diesem Zeitraum die Lipidwerte und Durchfälle deutlich. Die Studie wurde abgebrochen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass zwei Drittel der Patienten, bei denen Raltegravir nicht wirksam war, lange und teilweise erfolglos mit verschiedenen Therapieregimen vorbehandelt waren. In diesen Fällen scheint Raltegravir als funktionelle Monotherapie gegeben worden zu sein.

### NRTI-freie Therapie

Ob in jeder Kombinationstherapie immer zwei nucleos(t)idische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) enthalten sein müssen, wird seit längerem diskutiert. Zurzeit wird die Kombina-

tion Raltegravir plus Lopinavir/r bei therapienaiven Patienten in der Progress-Studie M10-336 mit der Standardkombination Lopinavir/r plus TDF/FTC verglichen. Erste Ergebnisse nach acht Wochen ergaben für die NRTI-freie Behandlung eine sehr gute Absenkung

### Vorhofflimmern

## Dronedaron senkt Hospitalisierungsrate und kardiovaskuläre Mortalität

Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen die Wiederherstellung und Stabilisierung des Sinusrhythmus gelingt, profitieren von der Rhythmuskorrektur sowohl im Hinblick auf die Prognose als auch auf die Lebensqualität. Der Einsatz der bisher verfügbaren Antiarrhythmika ist jedoch mit einer Reihe von Problemen assoziiert. In der ATHENA-Studie zeigte der neue Mehrkanalblocker Dronedaron als erstes Antiarrhythmikum, dass er die Rate an Krankenhausaufenthalten aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen und die kardiovaskuläre Mortalität senken kann. Die Studiendaten wurden im Juni 2009 in Berlin auf einem von der Firma Sanofi-Aventis veranstalteten Symposium im Rahmen des Kongresses der European Heart Rhythm Association (EUROPACE 2009) vorgestellt.

Vorhofflimmern ist die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag. Dabei steigt die Prävalenz mit dem Alter deutlich an. Derzeit sind in Deutschland 0,5 bis 1% der Gesamtbevölkerung und über 10% der über 60-Jährigen betroffen.

### Vorhofflimmern verschlechtert die Prognose

Das Vorhofflimmern entsteht aus einer komplexen Wechselwirkung zwischen

der Viruslast ( $< 40$  Kopien/ml: 77% versus 38%) und eine geringere Abbruchrate aufgrund von Durchfällen (4% versus 8%) [3].

### Fazit

Infolge der positiven Studienergebnisse zur Wirksamkeit in der First-Line-Therapie wurde Raltegravir am 9. September 2009 für die Behandlung therapienaiver Patienten zugelassen.

### Quelle

1. Dr. Hans Jäger, München, Satellitensymposium „Medizin und soziale Verantwortung – gemeinsam stark gegen HIV“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 1. Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Aids-Kongresses (SÖDAK), St. Gallen/Schweiz, 26. Juni 2009.
2. Lennox et al., ICAAC/IDSA 2009, Abstract 896a.
3. Podsadecki et al. 15. Am Conf Brit HIV Ass. Liverpool 2009.
4. Steigbigl R et al., CROI 2009, Poster 571b.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

Frequenzkorrektur und thromboembolische Komplikationen, insbesondere der Schlaganfall. Insgesamt ist bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko einer thromboembolischen Komplikation um das 4,5-Fache, das Risiko einer Herzinsuffizienz um das 2- bis 3-Fache und das Mortalitätsrisiko um das 2-Fache erhöht.

Die besondere prognostische Relevanz des Vorhofflimmerns ergibt sich auch daraus, dass bei vielen Betroffenen kardiale Komorbiditäten (KHK, Herzinsuffizienz, Vitien) bestehen.

### Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle

Für die Behandlung des persistierenden Vorhofflimmerns bieten sich grundsätzlich zwei Strategien an: Rhythmuskontrolle und Frequenzkorrektur. Die AFFIRM-Studie (Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management) ergab in der Intention-to-treat-Analyse für die Lebensqualität und die Prognose quoad vitam keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien. Verantwortlich für die fehlende Überlegenheit einer rhythmuskontrollierenden Behandlung war insbesondere die erhöhte Rate an ischämischen Schlaganfällen. Ursache dafür war eine im Vertrauen auf eine Stabilisierung des Sinusrhythmus weniger konsequente Antikoagulation in dieser Patientengruppe.

Ein anderes Bild ergab sich allerdings bei der As-treated-Analyse: Insgesamt konnte nur bei 63% der Patienten der AFFIRM-Studie eine dauerhafte Stabilisierung des Sinusrhythmus erreicht werden. Diejenigen Patienten, bei denen eine effektive Rhythmuskontrolle gelang, zeigten eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums und der Prognose.

### Nachteile bisher verfügbarer Antiarrhythmika

Auch wenn die Stabilisierung des Sinusrhythmus grundsätzlich für betroffene Patienten sowohl hinsichtlich der klinischen Symptomatik als auch der Prognose sinnvoll erscheint, so ist die dauerhafte Gabe eines Antiarrhythmikums im klinischen Alltag bisher doch mit einer Reihe von Problemen assoziiert, die ihren Einsatz stark limitieren. Besonders gefürchtet sind

die proarrhythmogene Wirkung, die zu Torsades de Pointes führen kann, und die negativ inotrope Wirkung, die insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten die hämodynamische Situation verschlechtert. Deshalb sind Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung auch grundsätzlich kontraindiziert.

Bei dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron (z. B. Cordarex®), das auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung eingesetzt werden kann, stehen dagegen die extrakardialen, organotoxischen Nebenwirkungen im Vordergrund. Zu den gefürchtetsten Komplikationen einer Therapie mit dieser Substanz gehören Hyperthyreose, Lungenfibrose, Hepatopathie und Lichtdermatose.

### Überzeugende Studienergebnisse für Dronedaron

Ein neues Antiarrhythmikum für die Rhythmuskontrolle mit gleichzeitig guter frequenzkontrollierender Wirkung bei Vorhofflimmern ist der Mehrkanalblocker Dronedaron. Dabei handelt es sich wie bei Amiodaron um ein Benzofuran-Derivat, das jedoch nicht jodiert ist. Deshalb führt es nicht zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Schilddrüse. Die Substanz verfügt über unterschiedliche elektrophysiologische Wirkungsmechanismen. Im Vordergrund steht jedoch die Blockierung der Kaliumkanäle, was zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und der Refraktärperiode führt. Die Substanz wirkt aber auch Calciumantagonistisch und nichtkompetitiv antiadrenerg.

Im den beiden großen klinischen Phase-III-Studien EURIDIS (European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for maintenance of sinus rhythm) und ADONIS (American-Australian trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm) konnte für Dronedaron eine überzeugende klinische Wirkung dokumentiert werden: Das Zeitintervall bis zum erneuten Auftreten von Vorhofflimmern wurde signifikant um den Faktor 2,3 bzw. 2,7 verlängert. Außerdem konnte in beiden Studien eine effektive Frequenzkontrolle erzielt werden, wenn erneut Vorhofflimmern auftrat. Auch in der ERATO-

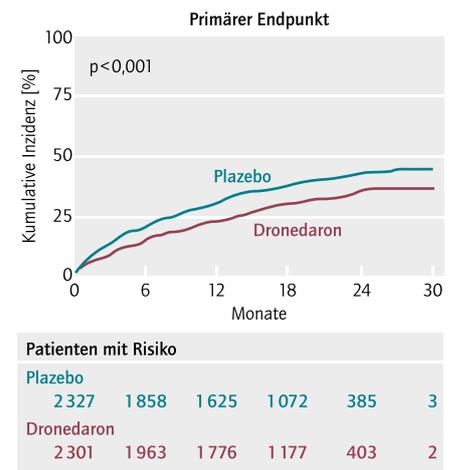


Abb. 1. Das Risiko für den primären Studienendpunkt „kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte und Tod aufgrund aller Ursachen“ war unter Dronedaron signifikant geringer als unter Placebo [Hohnloser et al. 2009]

(Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate)-Studie konnte für Dronedaron eine effektive frequenzkorrigierende Wirkung bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern dokumentiert werden.

### ATHENA-Studie - Design

Die ATHENA-Studie (A trial with dronedarone to prevent hospitalization or death in patients with atrial fibrillation) ist die größte doppelblinde randomisierte Studie, die jemals bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 4628 Patienten, die entweder über 75 Jahre alt waren oder mindestens 70 Jahre alt waren und zusätzlich mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, zurückliegendes zerebrovaskuläres Ereignis, Größe des linken Vorhofs  $\geq 50$  mm oder linksventrikuläre Auswurffraktion  $\leq 40\%$ ) aufwiesen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten unter anderem das Vorliegen eines permanenten Vorhofflimmerns, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einer bradykarden Herzrhythmusstörung und einer hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion. Die Patienten erhielten randomisiert entweder zweimal täglich 400 mg Dronedaron ( $n=2301$ ) oder Placebo ( $n=2327$ ). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug  $21 \pm 5$  Monate.

Als primärer kombinierter Endpunkt wurde Tod jeglicher Ursache und erst-

malige Krankenhauseinweisung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingter Tod und Krankenhausaufenthalt aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse.

#### ATHENA-Studie - Ergebnisse

Das Risiko für den primären Studienendpunkt „kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte und Tod aufgrund aller Ursachen“ war unter Dronedaron signifikant geringer als unter Placebo (31,9% vs. 39,4%; Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,84;  $p < 0,001$ ) (Abb. 1). Dabei konnte insbesondere die Zahl der erstmaligen Klinikaufenthalte aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse durch Dronedaron im Vergleich zu Placebo signifikant von 36,9% auf 29,3% gesenkt werden (HR 0,74; 95%-KI 0,67–0,82;  $p < 0,001$ ). Die Gesamttodesrate war unter Dronedaron nicht signifikant geringer als unter Placebo (5% vs. 6%;

HR 0,84;  $p = 0,18$ ). Kardiovaskulär und insbesondere durch Arrhythmien bedingte Todesfälle kamen unter Dronedaron allerdings signifikant seltener vor ( $p = 0,03$  bzw.  $p = 0,01$ ).

Insgesamt wurde Dronedaron von den Studienpatienten gut vertragen. Im Vergleich zu Placebo traten vermehrt gastrointestinale Störungen, Hautveränderungen, Bradykardien, Verlängerung des QT-Intervalls und Serumcreatinin-Erhöhungen auf ( $p \leq 0,001$ ). Ernsthafte Nebenwirkungen wie Lungenfibrose oder Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden unter Dronedaron jedoch nicht signifikant häufiger beobachtet als unter Placebo.

#### Fazit

**Der Mehrkanalblocker Dronedaron bewirkt eine effektive Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern. Darüber hinaus garantiert er bei permanentem Vorhofflimmern eine**

**ausreichende Frequenzkorrektur. Im Unterschied zu anderen Antiarrhythmika konnte für Dronedaron in der ATHENA-Studie zudem eine signifikante Senkung der Rate an kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalten sowie der kardiovaskulären Mortalität dokumentiert werden. Nach ersten Zulassungen in den USA, Kanada und der Schweiz ist Dronedaron (Multaq®) seit Ende November auch in der EU zugelassen.**

#### Quelle

Vorträge Prof. Paulus Kirchhof, Münster, Prof. Gerald Naccarelli, Hershey, Prof. Stuart Connolly, Hamilton, Prof. Harry J.G.M. Crijns, Maastricht, Satellitensymposium „Breaking down the walls in atrial fibrillation management“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des EUROPACE 2009, Berlin, 21. Juni 2009.  
Hohnloser SH, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

## Cetuximab

### Erstlinientherapie von rezidierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren

Die zusätzliche Gabe von Cetuximab (Erbix®) zur platinbasierten Chemotherapie steigert das Überleben von Patienten mit rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren signifikant um beinahe drei Monate und führt zu einer annähernden Verdopplung der Ansprechrate. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die Cetuximab-Chemotherapie-Kombination zur Erstlinienbehandlung bei diesem Tumor in den aktuellen Leitlinien der ESMO mit Grad A1 empfohlen, wie auf einem Satellitensymposium der Firma Merck Pharma, Darmstadt, während der DGHO-Tagung im Oktober 2009 in Mannheim berichtet wurde.

In den letzten 30 Jahren konnte bei rezidierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren keine Besserung des Überlebens erreicht werden. Im Median überlebten die Patienten 6 bis 8,5 Monate.

Der Durchbruch kam mit den Ergebnissen der 2008 publizierten EXTREME-Studie (Erbix in 1<sup>st</sup>-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer), einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie, die in 17 europäischen Ländern durchgeführt worden war. Zwischen Dezember 2004

und Dezember 2005 wurden 442 Patienten mit unbehandeltem rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wie folgt behandelt:

- Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) oder Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) plus Fluorouracil (1 000 mg/m<sup>2</sup> täglich über vier Tage alle drei Wochen, maximal sechs Zyklen, n=220)
- Chemotherapie plus Cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> initial, dann wöchentliche Dosen von 250 mg/m<sup>2</sup>, n=222). Bei Patienten mit stabiler Erkrank-

kung nach sechs Zyklen wurde die Cetuximab-Therapie bis zur Progression oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen fortgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben, Tod jeder Ursache, Ansprechrate, Krankheitskontrolle, Zeit bis zum Therapieversagen und Verträglichkeit.

Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar. Wie Tabelle 1 zeigt, war das Gesamtüberleben in der Cetuximab-Gruppe mit 10,1 Monaten signifikant länger als mit 7,4 Monaten in der Gruppe, die nur mit Chemotherapie behandelt wurde. Auch in den sekundären Endpunkten erwies sich die Kombination mit Cetuximab als signifikant besser außer in der Dauer des Ansprechens.

Die Ansprechraten schienen mit Cisplatin-haltigen Chemotherapieregime etwas besser zu sein als mit Carboplatin-haltigen Regimen.

Im Nebenwirkungsspektrum zeigten sich keine unerwarteten Reaktionen. Jedoch kam es in der Cetuximab-Grup-

pe bei neun Patienten zu einer Sepsis im Vergleich zu einem Sepsis-Fall in der Gruppe ohne Cetuximab ( $p=0,02$ ). Darüber hinaus wurden in der Cetuximab-Gruppe signifikant häufiger Hypomagnesiämien und Hautreaktionen beobachtet. Die Hautreaktionen sind jedoch auch ein klinischer Prädiktor für das Ansprechen.

Die *Lebensqualität* verschlechterte sich nicht. *Biomarkeranalysen* zeigten, dass die Patienten von der Kombination mit Cetuximab unabhängig von EGFR-Biomarkern profitierten.

### Zulassung erweitert

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Zulassung von Cetuximab für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung oder in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie für eine rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung

Tab. 1. Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Platin-basierter Chemotherapie ohne und mit Cetuximab [nach Vermorken]

|                                       | Cetuximab plus Platin-Fluorouracil (n=222) | Platin-Fluorouracil (n=220) | Hazard(HR)- oder Odds-Ratio (OR) (95%-KI) | p-Wert |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|---|--------|
| Gesamtüberleben [Monate]              | 10,1 (8,6-11,2)                            | 7,4 (6,4-8,3)               | HR 0,80 (0,64-0,99)                       | 0,04   |
| Progressionsfreies Überleben [Monate] | 5,6 (5,0-6,0)                              | 3,3 (2,9-4,3)               | HR 0,54 (0,43-0,67)                       | <0,001 |
| Gesamtansprechen [%]                  | 36 (29-42)                                 | 20 (15-25)                  | OR 2,33 (1,50-3,60)                       | <0,001 |
| Krankheitskontrolle [%]               | 81 (75-86)                                 | 60 (53-67)                  | OR 2,88 (1,87-4,44)                       | <0,001 |

erweitert. Außerdem wird die Cetuximab-haltige Chemotherapie als Erstlinienbehandlung in den aktuellen *Leitlinien* der ESMO mit Grad A1 empfohlen.

In Phase-II-Studien wird derzeit untersucht, ob die Wirksamkeit der Behandlung durch eine weitere Intensivierung wie durch zusätzliche Gabe von Docetaxel verbessert werden kann. Bei anderen Tumoren konnten nämlich synergistische Wirkungen von Cetuximab und Docetaxel gesehen werden,

die auch in präklinischen Untersuchungen belegt wurden.

### Quellen

- Prof. Dr. Dirk Arnold, Halle, Satellitensymposium „Neue Konzepte in der Erstlinienbehandlung von kolorektalen, Bronchial- und Kopf-Hals-Tumoren“, veranstaltet von Merck Serono Oncology bei der DGHO-Tagung 2009, Mannheim, 2. Oktober 2009.
- Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2009;359:1116-27.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## SATURN-Studie

### Erlotinib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit NSCLC

Der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib (Tarceva®) verlängerte als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) das progressionsfreie Überleben. Dies ergab die randomisierte SATURN-Studie, deren Daten bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Orlando und bei der 13th World Conference on Lung Cancer in San Francisco vorgestellt wurden.

Der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib kann bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als Zweit- oder Drittlinientherapie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo verlängern. In der SATURN-Studie (Sequential Tarceva in unresectable NSCLC, BO18192) wurde nun untersucht, welchen Nutzen eine Erhaltungstherapie mit Erlotinib nach einer platinhaltigen Chemotherapie hat.

### Design

In der Phase-III-Studie wurden 1949 chemo-naive Patienten mit fortge-

schrittenem NSCLC mit vier Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt. Die 889 Patienten ohne Krankheitsprogression nach vier Zyklen Chemotherapie erhielten randomisiert Erlotinib (150 mg/Tag, n=438) oder Placebo (n=451) bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) bei allen Patienten sowie bei den Patienten, die immunhistochemisch nachgewiesen EGFR-positiv (IHC-positiv) waren. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, die Verträglich-

keit, Biomarkeranalysen und die Lebensqualität.

Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten lag bei 60 Jahren. Rund 74% waren Männer, rund 18% der Patienten hatten nicht geraucht. An einem Adenokarzinom litten etwa 45%, an einem Plattenepithelkarzinom 38 bzw. 43% der Patienten.

### Ergebnisse

Das *Progressionsrisiko* sank bei allen Patienten signifikant um 29% (Hazard-Ratio 0,71, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,62-0,82,  $p<0,0001$ ), bei den IHC-positiven Patienten signifikant um 31% (HR 0,69; 95%-KI 0,58-0,82,  $p<0,0001$ ) (Tab. 1). Die Subgruppenanalyse zeigte eine signifikante Wirkung bei allen Gruppen. Das PFS wurde durch Erlotinib sowohl bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HR=0,76;  $p=0,0148$ ; n=359) als auch bei Patienten mit Adenokarzinomen (HR=0,60;  $p<0,0001$ ; n=401) verlängert.

Das *Gesamtüberleben* (OS) wurde ebenfalls signifikant von 11,0 auf 12,0 Mo-

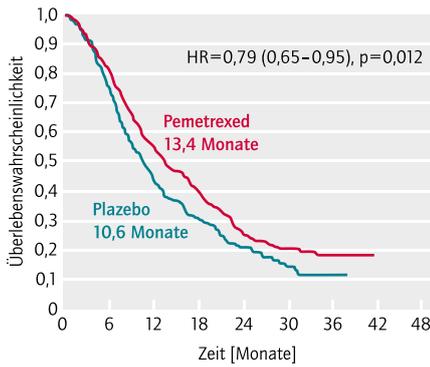


Abb. 1. Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC [Belani et al, ASCO 2009]

nate verlängert (HR=0,81 [0,70–0,95], p=0,0088) (Abb. 1).

Die Ansprechrates (komplettes und partielles Ansprechen) betrug 12% in der Erlotinib- und 5% in der Plazebo-Gruppe (p=0,0006). Eine Krankheitskontrolle (komplettes plus partielles Ansprechen plus Stabilisierung) wurde bei 60,6% der Erlotinib-Patienten und bei 50,8% der Patienten der Plazebo-Gruppe beobachtet (p=0,0035), eine Krank-

heitskontrolle länger als 12 Wochen konnte bei 40,8% der Patienten der Erlotinib- und bei 27,4% der Patienten der Plazebo-Gruppe erreicht werden (p<0,0001).

### Verträglichkeit

Erlotinib wurde gut vertragen, die meisten unerwünschten Wirkungen waren vom Schweregrad 1/2. Bei 60% der mit Erlotinib behandelten Patienten trat ein Hautausschlag auf, hiervon waren in der Plazebo-Gruppe 9% der Patienten betroffen. In der Erlotinib-Gruppe kam es bei 20% der Patienten zu Durchfall, meist Grad 1/2, in der Plazebo-Gruppe wurde diese Nebenwirkung bei 5% der Patienten registriert. Nur bei 2,3% der mit Erlotinib behandelten Patienten trat eine schwere Arzneimittelbedingte unerwünschte Wirkung auf. 2,8% der Patienten brachen die Therapie wegen Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen ab.

Untersuchungen mit dem FACT-L-Fragebogen ergaben, dass die Lebensqualität in beiden Gruppen nicht verändert war.

### Fazit

In der SATURN-Studie wurden beide primären Endpunkte erreicht. Erlotinib verlängerte als Erhaltungstherapie das PFS und auch den sekundären Endpunkt OS bei den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC signifikant. Der Tyrosinkinasehemmer war gut verträglich.

### Quelle

Cappuzzo F, et al, on behalf of the SATURN Investigators. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. 45. Jahrestagung der ASCO, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009. J Clin Oncol 2009;27:7s, (Suppl); Abstr 8001.

Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco, 31. Juli bis 4. August 2009.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Erhaltungstherapie beim NSCLC

### Pemetrexed verlängert Gesamtüberleben

Erstmals konnte in einer randomisierten, doppelblind durchgeführten und Plazebo-kontrollierten Studie ein signifikanter Überlebensvorteil für eine Erhaltungstherapie mit einem Chemotherapeutikum, nämlich Pemetrexed (Alimta®), bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) gezeigt werden. Dies zeigten die Endergebnisse einer Phase-III-Studie, die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Ende Mai 2009 in Orlando (Florida/USA) vorgestellt wurden.

Pemetrexed ist derzeit als Monotherapie für die Zweitlinienbehandlung und in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC zugelassen. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie war nun untersucht worden, wie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die auf eine Behandlung mit vier Zyklen Chemotherapie angesprochen hatten, wirkt.

### Design

Nach der Chemotherapie wurden 441 Patienten randomisiert mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen plus beste Supportivtherapie (BSC), 222 Patienten mit Plazebo plus BSC bis zur Progression der Erkrankung behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Ansprechrates, die Krankheitskontrolle sowie die Verträglichkeit.

Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar, die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt, 73% waren Männer. Als initiale Chemotherapie wurde am häufigsten Paclitaxel/Carboplatin, Gemcitabin/Carboplatin oder Gemcitabin/Cisplatin eingesetzt.

### Ergebnisse

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, wurde durch

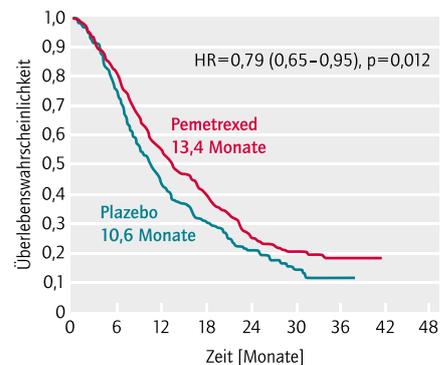


Abb. 1. Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC [Belani et al, ASCO 2009]

Pemetrexed hochsignifikant von 2,0 auf 4,0 Monate verlängert, das Progressionsrisiko wurde durch das Chemotherapeutikum um 40% verringert (Hazard-Ratio 0,60 [0,49–0,73],  $p < 0,00001$ ). Die Wirkung war allerdings nur bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen nachzuweisen.

Die nun beim ASCO 2009 vorgelegte Analyse der Überlebensdaten ergab erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für eine Erhaltungstherapie mit einem Chemotherapeutikum bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC: Das Gesamtüberleben verbes-

serte sich von 10,6 auf 13,4 Monate (HR 0,79 [0,65–0,95],  $p = 0,012$ ) (Abb. 1).

Die Gesamtüberlebensrate wird jedoch auch durch die anschließenden Therapien beeinflusst. In dieser Studie wurden die meisten Patienten bei Progression mit Docetaxel, Erlotinib oder Vinorelbin behandelt. Nur 19% der Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten Pemetrexed. Diskutant Prof. Dr. Nasser Hanna, Indiana University, äußerte deshalb die Meinung, dass diese Studie nicht belege, dass die Erhaltungstherapie die Ursache für das bessere Gesamtüberleben der Patien-

ten sei, weil die Patienten der Placebo-Gruppe insgesamt weniger intensiv behandelt worden waren.

#### Quellen

Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus Best supportive Care (BSC) versus placebo plus BSC: a phase III study in NSCLC. Vortrag 45. Jahrestagung der ASCO, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009;27:18s: Abstr. CRA8000.

Hanna N. Maintenance therapy for NSCLC: Is this a new paradigm? Vortrag 45. Jahrestagung der ASCO, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

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

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

#### Verlag

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

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

#### Anzeigen

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

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53

E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

#### Abonnenten-Service

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

#### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

#### Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

#### Gebrauchsnamen

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

#### Hinweis

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



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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