

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 4
April 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:
Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Peter Stiefelhofen, Hachenburg

Der menschliche Wille: Frei oder determiniert?

113

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Clemens Unger, Freiburg

Bortezomib

Ein neuer Wirkstoff in der Therapie des multiplen Myeloms

114

Annemarie Musch, Stuttgart

B-Zell-gerichtete Therapie bei rheumatoider Arthritis

Viel versprechendes Behandlungskonzept?

118

Übersicht

Hartmut Lode und Ralf Stahlmann, Berlin

Therapie der Osteomyelitis

123

Consensus

Hans Christoph Diener, Essen, für die Expertengruppe

Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe

126

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen

Protonenpumpenhemmer per PEG-Sonde?

135

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

Asthma bronchiale: Kurzzeitige Glucocorticoid-Therapie bei Verschlechterung ausreichend?

Chronische Kopfschmerzen: Ist Botulinumtoxin wirksam?

Restenose-Prävention: Sirolimus- und Paclitaxel-beschichtete Stents im Vergleich

Frühgeborene: Plasmakonzentration von Caspofungin

137

Therapiehinweise

Myokardinfarkt: Aldosteron-Antagonist verbessert Überlebenschancen von Risikopatienten

Psoriasis-Arthritis und rheumatoide Arthritis: Adalimumab wirkt auf Gelenkschädigungen und Hautläsionen

Kollagenosen: Bosentan bei systemischer Sklerodermie

Osteoporose: Weniger Oberschenkelhalsfrakturen durch Knochendichte-Screening?

Schlaganfall: Undifferenzierte Antibiose in der Frühphase nicht wirksam

Antibiotika: Hohe Verordnungszahlen begünstigen Resistenzen

Carbapeneme: Ertapenem bei Kindern mit komplizierten intraabdominellen oder gynäkologischen Infektionen

141

Nebenwirkungen

HIV-Infektion: Umstellungsoptionen bei Nebenwirkungen und Non-Compliance

149

Interaktionen

Interaktionen: Linezolid und Antidepressiva

150

Impressum

150

Der menschliche Wille: Frei oder determiniert?

Menschen sind, wenn sie handeln, nicht frei! Diese Kernthese einer Gruppe von Neuro-Wissenschaftlern hat eine sehr lebhafte Diskussion entfacht. Und diese wird mit der Wucht eines weltanschaulich aufgeladenen Glaubenskampfes geführt, zumal unser humanistisches Menschenbild zur Debatte steht. Ausgangspunkt ihrer Überlegungen ist die unbestreitbare Tatsache, dass alle in den Entscheidungsprozess einmündenden Einflüsse räumlich strukturierte neuronale Erregungsmuster darstellen, unabhängig davon, ob diese Einflüsse bewusst oder unbewusst wirken. Man müsse deshalb davon ausgehen, dass jemand das, was er tat, deshalb tat, weil just in dem Augenblick sein Gehirn zu keiner anderen Entscheidung kommen konnte, und zwar unabhängig davon, wie viel bewusste oder unbewusste Faktoren tatsächlich dazu beigetragen haben. Diese Sicht steht im Widerspruch zu unserer Intuition, nämlich zu jedem Zeitpunkt frei darüber entscheiden zu können, was wir als nächstes tun oder lassen wollen. Da allgemein angenommen wird, dass die *Zuschreibung von Schuld* und damit einer der Grundpfeiler unseres Rechtssystems mit der *Existenz dieser Freiheit* verbunden ist, werden diese Thesen der modernen Hirnforschung insbesondere von der *forensischen Psychiatrie* mit großer Besorgnis rezipiert, wie die Diskussionen beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (23. bis 26. November 2005 in Berlin) gezeigt haben.

Nach Meinung der Psychiater spielen sich psychische Erkrankungen vor allem in der *inneren Perspektive* der Patienten ab, so dass die dabei involvierten erlebten Qualitäten wie Hoffnungen, Gefühle, Vorstellungen, Selbsteinschätzung und Einschätzung von anderen sich mit den objektivierenden Verfahren der neuro-wissenschaftlichen Forschung nicht direkt abbilden ließen. Das Erlebnis der Willensfreiheit lasse sich deshalb nicht auf die Ebene der Hirnfunktionen beschränken.

Krankheitsbedingte Veränderungen dieser Qualitäten korrelierten zwar mit Hirnprozessen, könnten aber mit solchen nicht hinreichend beschrieben werden. Ein Entscheidungsprozess sei nur dann *unfrei*,

wenn eindeutige Hinweise auf das Vorliegen besonderer äußerer oder innerer *Zwänge* bestünden, der Ausgang der Entscheidungen also beeinflusst würde durch Bedrohungen oder soziale Abhängigkeiten, durch neurotische Zwänge oder durch pathologische Triebstrukturen oder affektive Erregungen, die vom Betroffenen nicht gewollt werden und zu denen er sich nicht entschieden hat.

Somit gilt für die forensische Psychiatrie: Einschränkungen von Willensfreiheit: Ja! Ausschluss von Willensfreiheit: Nein! Denn zur menschlichen Identität und Entwicklung eines sozialen Selbst gehört das Gefühl der Verantwortlichkeit. Würde dieses Postulat aufgegeben, so wäre eine wesentliche Basis des menschlichen Zusammenlebens gefährdet. Im Rahmen der Schuldfähigkeitsuntersuchung müsse geklärt werden, ob Einschränkungen der Freiheitsgrade in Einsichts- und Steuerungsvermögen als Folge von krankhaften Einflüssen auf psychische Funktionen vorliegen.

Doch das Thema „freier Wille“ beschäftigt die Psychiatrie noch in einem anderen Zusammenhang, nämlich inwieweit unter dem Einfluss *degenerativer Erkrankungen* des Gehirns die Willensfreiheit im Alter begrenzt oder bedroht ist; denn schon der biologische Alterungsprozess, insbesondere aber Hirnveränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen schränken bei vielen älteren Menschen die biologischen Voraussetzungen von selbstbestimmten Willensentwicklungen, von Willensentscheidungen und von Handlungen ein. Somit werden die Betroffenen zunehmend von ihren eigenen inneren Zuständen und äußeren Gegebenheiten determiniert und fühlen sich in ihrem Wollen und Handeln nicht mehr frei. Das Fehlen eines freien Willens wird meist als extrem bedrückend erlebt, zumal das emotionale Vermögen häufig länger erhalten bleibt als die kognitiven Kompetenzen. Erst im Erleben dieses Verlusts an Selbstständigkeit im Alltagsleben wird die existenzielle Bedeutung der Freiheit des Willens auch in der Umsetzung in Handlungen für das menschliche Leben erkennbar.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Bortezomib

Ein neuer Wirkstoff in der Therapie des multiplen Myeloms

Clemens Unger, Freiburg

Proteasomen-Hemmer sind eine neue Klasse von Substanzen, die bei Patienten mit multiplen Myelom vielversprechende Therapieergebnisse zeigten. Mit Bortezomib konnte in einer Phase-II-Studie (SUMMIT-Studie) eine Ansprechrate von 35 % einschließlich 4 % Komplettremissionen erzielt werden, was im Jahr 2003 zu einer beschleunigten Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration führte. Erste Ergebnisse einer internationalen Phase-III-Studie (APEX-Studie) zeigten, dass Bortezomib bei Patienten mit Rezidiv eines multiplen Myeloms die Progression stärker verzögerte als die Standardtherapie mit Dexamethason. Schwere Nebenwirkungen (Grad 4) waren in der Bortezomib- und in der Hochdosis-Dexamethason-Gruppe ähnlich, Grad-3-Nebenwirkungen waren im Bortezomib-Arm häufiger, hierzu gehörten neurotoxische, hämatotoxische und gastrointestinale Reaktionen sowie Fatigue.

Arzneimitteltherapie 2006;24:114–7.

Bortezomib (Velcade®) wurde aufgrund überzeugender Wirksamkeit bei Patienten mit multiplen Myelom im Mai 2003 von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer randomisierten offenen Phase-II-Studie (SUMMIT-Studie, Study of uncontrolled multiple myeloma managed with proteasome inhibition therapy). An dieser Studie nahmen Patienten mit rezidiviertem und therapierefraktärem multiplen Myelom teil, die keine andere Therapieoption mehr hatten. Die Ansprechraten betrugen 35 %, einschließlich 4 % kompletter Rückbildungen. Im April 2004 folgte dann die Zulassung in Europa.

Bortezomib ist ein neuartiges Krebsmedikament, dessen Wirkungsmechanismus sich von denen der übrigen Substanzen, die derzeit in der Krebsmedizin angewendet werden, unterscheidet: Der Arzneistoff hemmt Proteasomen.

Das 26S-Proteasom spielt eine wichtige Rolle in der Regulation von Protei-

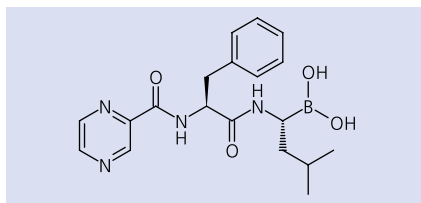


Abb. 1. Der Proteasomen-Inhibitor Bortezomib (Velcade®)

nen, die Zellzyklus, Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Apoptose kontrollieren. Die 20S-Untereinheit hat *proteolytische Eigenschaften*. Substrate des Proteasoms sind Signalmoleküle, Tumorsuppressoren, Zellzyklusproteine, Transkriptionsfaktoren und antiapoptotische Proteine.

Wird der Abbau dieser Proteine beispielsweise durch Bortezomib unterbrochen, hat dies auf sich teilende Krebszellen einen großen Einfluss.

Die Erkenntnis, dass Tumorzellen *anfälliger* für den Effekt einer Proteasomen-Inhibition sind als andere Zellen, hat dazu geführt, dass dieses Prinzip Einzug in die moderne Krebsmedizin gefunden hat [1, 2].

Molekularer Wirkungsmechanismus

Bortezomib ist eine Dipeptidylboronsäure (**Abb. 1**) [3]. Die Boronsäurestruktur ist für die Bindung des Moleküls an das Proteasom verantwortlich.

Intrazelluläre Proteine, die von Proteasomen abgebaut werden sollen, werden mit dem Protein Ubiquitin zunächst markiert und phosphoryliert (**Abb. 2**). Dies gewährleistet die Erkennung des markierten Proteins durch das Proteasom. Viele Proteine, die als Substrate für Proteasomen fungieren, wurden inzwischen identifiziert, unter anderem Cyclin-abhängige Kinasen (CDK, cyclin-dependent kinases) und deren Inhibitoren (CDKI, cyclin-dependent kinase inhibitors), Proteine mit Signaltransduktionsfunktion und Proteine, die in die Regulation der Apoptose involviert sind.

Prof. Dr. Clemens Unger, Klinik für Tumorbio-
logie an der Albert-Ludwigs-Universität Frei-
burg, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg,
E-Mail: unger@tumorbio.uni-freiburg.de

Bortezomib inhibiert durch die Proteasomen-Hemmung *indirekt* die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (nuclear factor kappa B) [4–6]. NF- κ B ist notwendig für das Überleben von Zellen und wird aktiviert durch Stressoren wie zytotoxische Substanzen, ionisierende Strahlen oder DNS-Bruchstücke. NF- κ B wird in vielen Tumorzellen überexprimiert und reguliert die Expression von Genen, die für Apoptose, Zellproliferation, Entzündung und Angiogenese von Bedeutung sind [7, 8].

Normalerweise ist NF- κ B an einen Inhibitor (I κ B α) gebunden. Phosphorylierung, Markierung mit Ubiquitin und Abbau von I κ B α sind notwendig für die Translokation von NF- κ B zum Zellkern zur Aktivierung der Transkription von Ziel-Genen. Bortezomib blockiert diese Aktivierung von NF- κ B, indem der Proteinabbau von I κ B α gehemmt wird. Durch die Hemmung von NF- κ B wird die *Apoptose* von Tumorzellen induziert, darüber hinaus reagieren Tumorzellen gegenüber Chemo-, Strahlen- und Immuntherapie *empfindlicher* [4, 6].

Durch zellbiologische Versuche mit spezifischen Inhibitoren von NF- κ B wurde aber auch klar, dass die Wirkung von Bortezomib auf Tumorzellen nicht allein durch die Hemmung von NF- κ B erklärt werden kann [4].

Bortezomib induziert die Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase (JNK) in Zellen des multiplen Myeloms und in Lungenkrebszellen [9, 10]. JNK-Aktivierung führt zur Apoptose in Situationen, in denen erhöhte Mengen an strukturell veränderten Proteinen in der Zelle anfallen [11]. Die Hemmung der Proteasomen führt weiterhin zu einer Stabilisierung von CDKI (p21 und p27), des Tumorsuppressors p53 und der proapoptotischen Proteine Bid und Bax [4, 9, 10, 12]. Die erhöhte zelluläre Verfügbarkeit der genannten Proteine führt zu einer *Unterbrechung des Zellzyklus*, die Zellteilung wird gestoppt und Apoptose eingeleitet. Weitere antitumorale Wirkungsmechanismen beziehen sich auf die Hemmung der Sekretion proangiogener Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF, vascular endothelial growth factor) durch das Knochenmark.

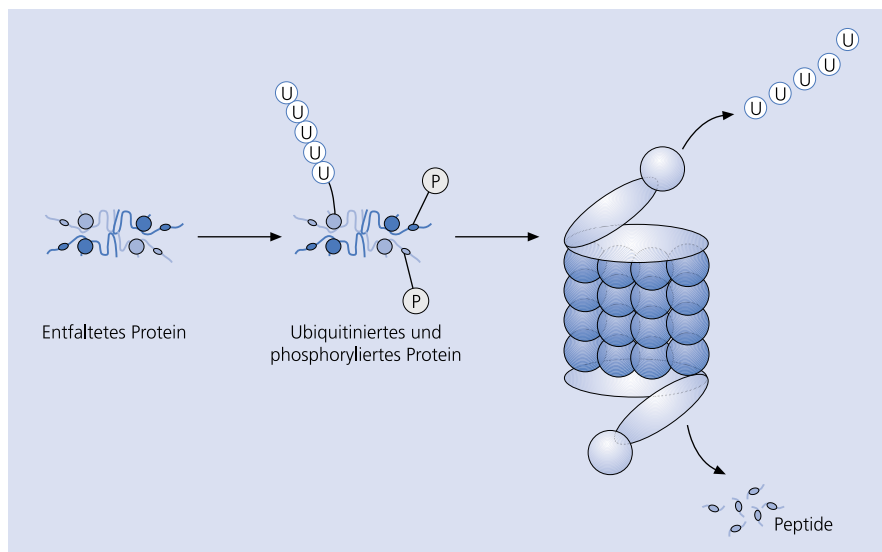


Abb. 2. Schematische Darstellung des Ubiquitin-Proteasom-Stoffwechselwegs. Entfaltete Proteine (z.B. p53) werden ubiquitiniert und phosphoryliert und danach durch das 26S-Proteasom abgebaut [nach Boccardo M, et al. 2005]

Trotz vieler Teilinformationen über den molekularen antitumoralen Wirkungsmechanismus von Bortezomib ist ein geschlossenes Bild derzeit noch nicht verfügbar.

Pharmakokinetik, Verteilung und Metabolismus

Die Pharmakokinetik von Bortezomib ist im Dosisbereich von 1,45 bis 2,0 mg/m² Körperoberfläche (KOF) dosisabhängig, wie die dosisproportionale Zunahme der Eliminationshalbwertszeit zeigt. Nach Mehrfachdosierungen beobachtet man eine Abnahme der Clearance von Bortezomib. Dies führt zu einer entsprechenden Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und damit zur Vergrößerung der AUC [13, 14].

Nach intravenöser Applikation beträgt die prozentuale Plasmaproteinbindung in einem Konzentrationsbereich von 100 bis 1000 ng/ml etwa 83 %.

Tierversuche mit radioaktiv markiertem Wirkstoff zeigten eine schnelle Verteilung von Bortezomib in alle Gewebe mit Ausnahme des Fettgewebes und des ZNS [15].

Die biphasisch verlaufende Abnahme der Plasmakonzentration ist durch eine schnelle Verteilungsphase, eine langsamere Eliminationsphase und durch ein großes Verteilungsvolumen (> 500 l)

charakterisiert. Die Halbwertszeit der Verteilungsphase beträgt weniger als 10 Minuten, die Halbwertszeit der Eliminationsphase wird schwankend mit 5 bis 40 Stunden angegeben [15].

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen und humanen cDNA-exprimierten Cytochrom-P450-Isoenzymen zeigten, dass Bortezomib primär oxidativ über die Cytochrom-P450-Enzyme 3A4, 2C19 und 1A2 metabolisiert wird. Beim Abbau wird zunächst die Borsäuregruppe oxidativ abgespalten, wobei zwei Carbinolamid-Diastereomere entstehen. Bisher wurden über 30 inaktive Metaboliten von Bortezomib gefunden [13–15]. Der exakte Stoffwechselweg der Elimination im Menschen ist bislang nicht charakterisiert worden. Ebenso wenig sind bislang pharmakokinetische Studien bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion durchgeführt worden.

Klinische Studien

Bortezomib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit *fortgeschrittenem* multiplen Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Chemotherapie und einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder für Patienten, die dafür nicht geeignet sind [16].

Multiples Myelom

In einer klinischen Phase-II-Studie (SUMMIT-Studie) mit Bortezomib bei 193 auswertbaren Patienten betrug die Ansprechrate 35 % inklusive einer Minor Response von 7 %, einer partiellen Remission von 18 %, einer sehr guten Response mit positiver Immunfixation von 6 % und einer kompletten Remission von 4 %. Dabei waren 92 % der Patienten intensiv mit Chemotherapie vorbehandelt und in 91 % der Fälle lag ein Myelom vor, das nicht mehr auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte. Die mediane Ansprechdauer betrug 12 Monate, das mediane Gesamtüberleben betrug 16 Monate [17].

In einer zweiten Phase-II-Studie (CREST-Studie, Clinical response and efficacy study of bortezomib in the treatment of relapsing multiple myeloma) wurden zwei Dosierungen von Bortezomib, 1,0 und 1,3 mg/m² KOF zweimal wöchentlich für zwei Wochen, untersucht. Der Therapiezyklus betrug drei Wochen. Die Ansprechraten lagen bei 33 % und 50 % in den beiden Therapiearmen. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason zu Bortezomib bei Patienten, bei denen die Erkrankung nach zwei Zyklen fortschritt oder die nach vier Zyklen eine stabile Erkrankung aufwies, führte zu Ansprechraten von 44 % und 62 % auf den jeweiligen Dosisstufen.

Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen waren periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Schwäche, Pneumonie und Hyponatriämie. Zwölf von 54 Patienten beendeten die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig, fünf davon wegen peripherer Neuropathie [18].

In eine prospektive randomisierte klinische Phase-III-Studie wurden 669 Patienten eingeschlossen (APEX-Studie, Assessment of proteasome-inhibition for extending remissions). Das Studiendesign war so gestaltet, dass Bortezomib gegen hoch dosiertes Dexamethason geprüft wurde. Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression, TTP). Erlaubt waren ein bis drei Vortherapien mit Zytostatika. Die mit Bortezomib

behandelten Patienten zeigten gegenüber den mit Dexamethason behandelten Patienten

- eine signifikant höhere *Remissionsrate* (38 % vs. 18 %, Vollremission und partielle Remission, $p < 0,001$),
- eine signifikant höhere Rate *kompletter Remissionen* (6 % vs. <1 %, $p < 0,001$),
- eine signifikant längere mediane *progressionsfreie Überlebenszeit* (189 Tage vs. 106 Tage, $p < 0,001$) und
- eine signifikant höhere *Ein-Jahres-Überlebensrate* (80 % vs. 66 %, $p = 0,003$) [19].

Maligne Non-Hodgkin-Lymphome

In einer klinischen Phase-II-Studie wurden 39 Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL), follikulären, kleinzelligen lymphozytischen (SLL) sowie Mantelzell- und Marginalzell-Lymphomen behandelt. Alle Patienten waren mehrfach, zum Teil intensiv vortherapiert. Bei 29 auswertbaren Patienten wurden folgende objektive *Remissionsraten* erzielt:

- Follikuläre Lymphome: 7/12 (56 %), davon eine komplette und eine nicht bestätigte komplette Remission
- Mantelzell-Lymphome: 6/11 (54 %)
- Marginalzonen-Lymphome: 2/2 (100 %)
- CLL/SLL: 1/4 (25 %) [20]

In einer weiteren Phase-II-Studie bei Patienten mit indolenten und Mantelzell-Lymphomen, die maximal drei Vortherapien hatten, ergab sich eine Remissionsrate von 58 % mit einer Vollremission, einer nicht bestätigten Vollremission und vier partiellen Remissionen mit einer Ansprechdauer von bis zu 24 Monaten [21]. Damit ist davon auszugehen, dass Bortezomib bei indolenten Lymphomen ebenfalls wirksam ist.

Weitere Tumoren

Die klinische Aktivität von Bortezomib in anderen Tumoren war weniger eindrucksvoll mit marginaler Aktivität beim Nierenzellkarzinom, bei neuroendokrinen Tumoren, akuten Leukämien und malignen Melanomen [22–25]. Aufgrund der Fähigkeit von

Proteasomen-Inhibitoren, Tumorzellen gegenüber Zytostatika zu sensibilisieren, wurde eine Reihe von Studien mit Kombinationstherapien begonnen. Mit den bislang vorliegenden Daten dieser Studien kann der Wert von Kombinationstherapien allerdings noch nicht sicher eingeschätzt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Bortezomib induziert *periphere Neuropathien*. Dies ist von besonderem Interesse, da strukturveränderte Proteine eine wichtige Rolle in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise Alzheimer-Krankheit, spielen.

Die Inzidenz von peripherer Neuropathie in den beiden Phase-II-Studien, SUMMIT und CREST, betrug 35 %. Allerdings hatten 80 % dieser Patienten eine präexistierende Neuropathie, und diese Patienten hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, eine Grad-3-Neuropathie bei der Therapie mit Bortezomib zu bilden, als Patienten ohne vorausgegangene Neuropathie (16 % vs. 3 %). Ob die Neuropathie durch die Proteasomen-Hemmung erklärt werden kann oder ob dies ein direkter Effekt von Bortezomib ist, kann derzeit nicht gesagt werden. Weitere unerwünschte Wirkungen, in absteigender Häufigkeit, sind: gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation), Fatigue, Fieber, Thrombopenie und Anämie [15, 19, 26].

Dosisempfehlung und Dosisreduktion

Die empfohlene Verabreichung erfolgt zweimal wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF über einen Zeitraum von zwei Wochen in einem dreiwöchigen Therapiezyklus. Die Weiterführung der Therapie ist abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Beim Auftreten von nicht-hämatologischer Toxizität CTC (common toxicity criteria) Grad 3 oder 4 muss die Therapie unterbrochen werden. Nach Abklingen der Toxizität kann die The-

rapie wieder aufgenommen werden, allerdings sollte dann eine Dosisreduktion um 25 % erfolgen [16].

Beim Auftreten einer peripheren Neuropathie sind laut Fachinformation besondere Dosisanpassungen vorzunehmen. Bei CTC Grad 1 mit Schmerzen oder CTC Grad 2 ist eine 25%ige Dosisreduktion vorzunehmen. Bei CTC Grad 2 mit Schmerzen oder CTC Grad 3 kann nach Aussetzen der Therapie und abklungener Toxizität die Therapie mit der Dosis von 0,7 mg/m² einmal wöchentlich fortgeführt werden. Bei Vorliegen einer Toxizität CTC Grad 4 ist die Therapie abubrechen [16].

Bortezomib

Proteasome inhibitors are a new class of targeted therapies that may be more effective in patients with relapsed or refractory myelomas. Among them bortezomib (Velcade®) showed in a phase II trial 35 % response rate including 4 % complete remissions (SUMMIT study) leading to a fast track approval in the United States in 2003. Early results from an international phase III trial in patients with relapsed multiple myeloma (APEX study) showed that bortezomib is more effective than a standard treatment of dexamethasone at delaying disease progression. While the rates of most serious (grade 4) side effects were similar between high dose dexamethasone and bortezomib, less serious but still severe grade 3 events were more frequent in the bortezomib arm including neurotoxicity, hematotoxicity, gastrointestinal side effects and fatigue. The drug bortezomib is the first to be fully developed in this new class of proteasome inhibitors and its effectiveness as a single agent is promising.

Keywords: Proteasome inhibitors, bortezomib, multiple myeloma

Literatur

- Albanell J, Adams J. Bortezomib, a proteasome inhibitor, in cancer therapy: from concept to clinic. *Drugs of the future* 2002;27:1079–92.
- Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev* 2003;29(Suppl 1):3–9.
- Adams J. The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs. *Cancer Cell* 2004;5:430–42.
- Hideshima T, Chauban D, Richardson P, Mitsiades C, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002;277:16639–47.
- Tan C, Waldmann TA. Proteasome inhibitor PS-341, a potential therapeutic agent for adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 2002;62:1083–6.
- Cusack JCJ, Liu R, Houston M, Abendroth K, et al. Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: implication for systemic nuclear factor-kappa B inhibition. *Cancer Res* 2001;61:3535–40.
- Dong QG, Sclabas GM, Fujoka S, Schmidt C, et al. The function of multiple IkappaB: NF-kappaB complexes in the resistance of cancer cells to Taxol-induced apoptosis. *Oncogene* 2002;21:6510–9.
- Zong XW, Edelstein LC, Chen C, Bash J, et al. The prosurvival Bcl-2 homolog Bfl-1/A1 is a direct transcriptional target of NF-kappaB that blocks TNFalpha-induced apoptosis. *Genes Dev* 1999;13:382–7.
- Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, Hayashi T, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003;101:1530–4.
- Yang Y, Ikezoe T, Saito T, Kobayashi M, et al. Proteasome inhibitor PS-341 induces growth arrest and apoptosis of non-small cell cancer cells via the JNK/c-Jun/AP-1 signaling. *Cancer Sci* 2004;95:176–80.
- Gabai VL, Meriin AB, Yaglom JA, Volloch VZ, et al. Role of Hsp70 in regulation of stress-kinase JNK: implications in apoptosis and aging. *FEBS Lett* 1998;438:1–4.
- Li B, Dou QP. Bax degradation by the ubiquitin/proteasome-dependent pathway: involvement in tumor survival and progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3850–5.
- Pekol T, Daniels JS, Labutti J, Parsons I, et al. Human metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib: identification of circulating metabolites. *Drug Metab Dispos* 2005;33:771–2.
- Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2005;55:178–94.
- Schwarz R, Davidson T. Pharmacology, pharmacokinetics, and practical application of bortezomib. *Oncology (Willistone Park)* 2004;18:14–21.
- Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Velcade®. 4/2005.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, et al. A phase II study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, et al. A phase II study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165–72.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- Goy A, Younes A, McLaughlin P, Romaguera JE, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:667–75.
- O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, Muzzy J, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:667–75.
- Davis NB, Taber DA, Ansari RH, Ryan CW, et al. Phase II trial of PS-341 in patients with renal cell cancer: a University of Chicago phase II consortium study. *J Clin Oncol* 2004;22:115–9.
- Cortes J, Thomas D, Koller C, Giles F, et al. Phase I study of bortezomib in refractory or relapsed acute leukemias. *Clin Cancer Res* 2004;10:3371–6.
- Sha MH, Young D, Kindler HL, Webb I, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor bortezomib (PS-341) in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10:6111–8.
- Markovic SN, Geyer SM, Dawkins F, Sharfman W, et al. A phase II study of bortezomib in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2005;103:2584–9.
- Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:630–9.
- Boccardo M, et al. Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy. *Cancer Cell Intern* 2005;5:18.

B-Zell-gerichtete Therapie bei rheumatoider Arthritis

Viel versprechendes Behandlungskonzept?

Annemarie Musch, Stuttgart

Der rekombinante chimäre monoklonale Antikörper Rituximab (MabThera®) reduzierte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht ausreichend behandelt werden konnten, die Krankheitsaktivität signifikant.

Rituximab ist ein gegen das Oberflächenprotein CD20 gerichteter Antikörper. CD20 wird mit Ausnahme von multipotenten Stammzellen und ausgereiften Plasmazellen von allen B-Zellen exprimiert. Die Bindung des Antikörpers an CD20 führt vor allem durch Zell-Lyse zu B-Zell-Depletion. B-Zellen sind entscheidend an der Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens bei rheumatoider Arthritis beteiligt, so dass die B-Zell-gerichtete Therapie mit Rituximab eine neue viel versprechende Therapieoption darstellt. Aktuelle Daten präsentierte die Firma Hoffmann-La Roche im Rahmen eines Presse-Workshops im Universitätsklinikum Köln im September 2005.

Arzneimitteltherapie 2006;24:118–22.

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische *chronisch entzündliche* Autoimmunerkrankung des *Bindegewebes*, die meist in Schüben verläuft. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 0,8 bis 1 % der erwachsenen Bevölkerung. Die

Erkrankung betrifft vorwiegend Gelenke, aber auch beispielsweise Augen, Gefäße und andere innere Organe. Die zu Beginn vorherrschende Gelenkentzündung – primär die Entzündung der Synovialmembran – geht im weiteren

Krankheitsverlauf in die Zerstörung des Gelenks über: Es kommt zu Erosionen, Ankylosen, Gelenkspaltverschmälerungen und Subluxationen. Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden nicht nur unter einem *Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit* und *Lebensqualität*, sondern haben auch eine deutlich *verkürzte Lebenserwartung*. Der Verlauf der Erkrankung kann durch eine *frühe Diagnosestellung* und einen dementsprechend *frühen Therapiebeginn* und regelmäßige Therapiekontrolle entscheidend beeinflusst werden.

Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis ist unklar, scheint aber multifaktoriell zu sein. Als Auslöser sind beispielsweise denkbar:

- genetische Prädisposition (HLA-DR-Locus)
- Exogene Antigene/Infektionen (viral oder bakteriell)
- Autoantigene
- Umweltfaktoren

Im Mittelpunkt steht die Immunreaktion im Gelenk (Abb. 1). Hierbei scheint

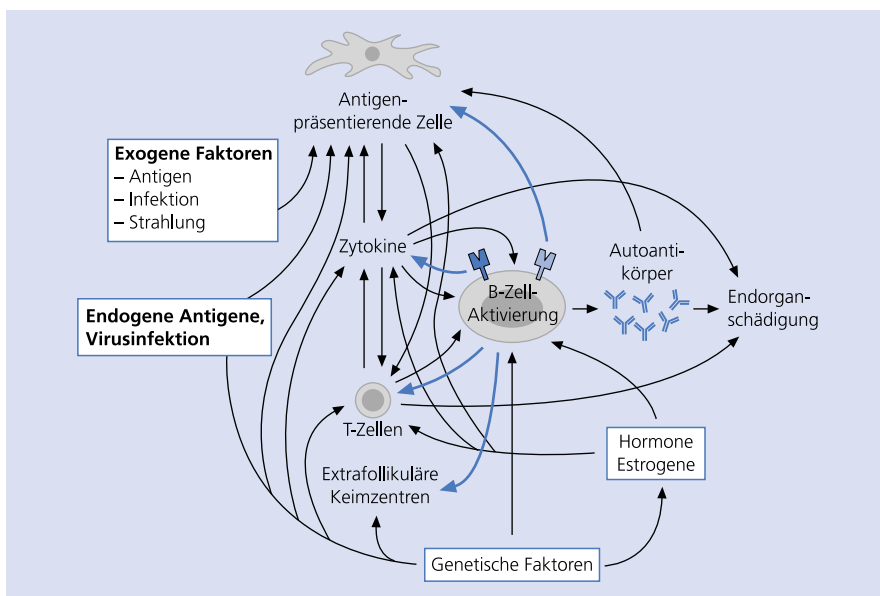


Abb. 1. Zusammenspiel wesentlicher Komponenten des Immunsystems bei der rheumatoiden Arthritis: Nach Antigenpräsentation wird zum einen eine TH1-Zell-vermittelte Immunreaktion hervorgerufen: Über freigesetztes Interferon gamma ($\text{INF-}\gamma$) kommt es zur Aktivierung von Makrophagen und weiterhin in Gegenwart der Zytokine Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha ($\text{TNF-}\alpha$) zur Aktivierung von Fibroblasten und der Freisetzung weiterer Zytokine und Mediatoren (z. B. IL-6 und Prostaglandine) sowie von Enzymen (z. B. Matrixmetalloproteinasen). Zum anderen kommt es zu einer Aktivierung von B-Zellen.

Dr. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

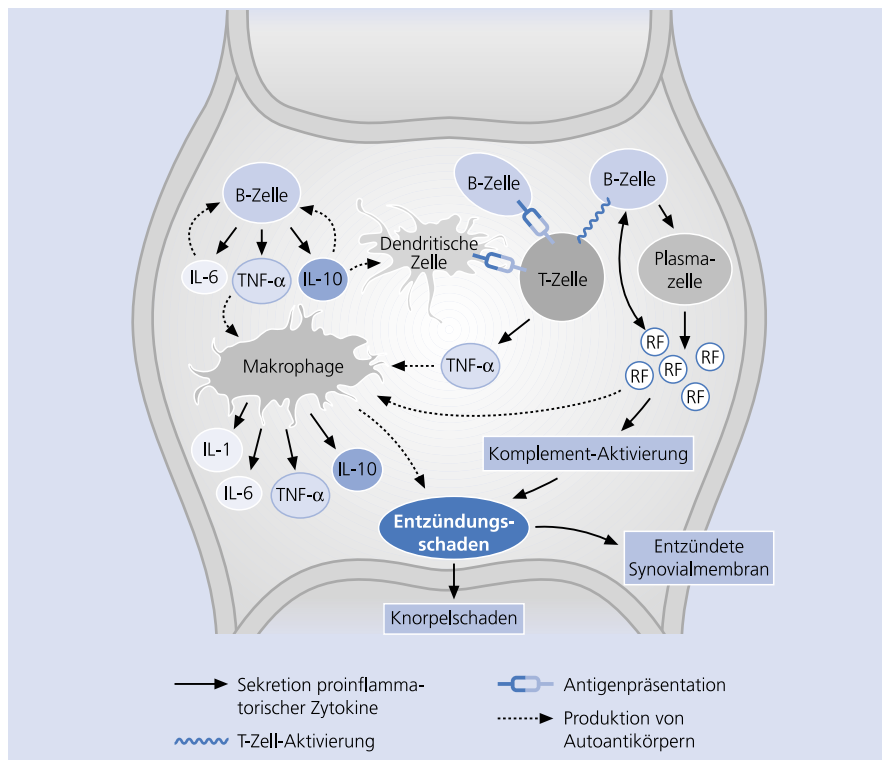


Abb. 2. Wichtige Funktionen von B-Zellen, die zur Aufrechterhaltung des Entzündungsvorgangs bei rheumatoider Arthritis beitragen

der Aktivierung von B-Zellen eine größere Bedeutung zuzukommen als bislang angenommen. In der entzündeten Gelenkschleimhaut von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden *B-Zell-Akkumulationen* nachgewiesen. B-Zellen könnten aufgrund verschiedener Funktionen zur Aufrechterhaltung der Entzündung beitragen (**Abb. 2**):

- Sekretion *proinflammatorischer Zytokine*
- Präsentation von *Antigenen*
- Aktivierung von *T-Zellen*
- Produktion von *Autoantikörpern* (z.B. Rheumafaktor)

Das Ziel der Therapie ist es, der Gelenkzerstörung vorzubeugen, sie zu verzögern und die Symptome der Erkrankung zu lindern. Zur *Symptomlinderung* dienen vor allem medikamentöse Maßnahmen (z.B. die Gabe von Analgetika und Glucocorticoiden) und die physikalische Therapie. *Krankheitsmodifizierend* wirkt die Behandlung mit „Disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARD), wie beispielsweise Methotrexat (z.B. Lantarel®) oder Leflunomid (Arava®), und den so genannten „Biologics“, wie beispielsweise den TNF-α-

Antagonisten (z.B. Infliximab, Remicade®) oder dem rekombinanten humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra (Kineret®).

Mit diesen bislang zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten kann aufgrund von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit bei vielen Patienten keine zufrieden stellende Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. *Neue Therapieoptionen* sind wünschenswert. Die Entwicklung neuer Substanzen zur *Hemmung der T-Zell-Aktivierung* (z.B. Abatacept) oder zur *Hemmung* der stimulierenden Wirkung von *IL-6* auf T-Zellen, Osteoklasten und B-Zellen (z.B. MRA, ein Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper) ist schon recht weit vorangeschritten.

Viel versprechend scheint aber auch die *B-Zell-gerichtete* Therapie zu sein. In Pilot-Studien wurde gezeigt, dass bislang therapierefraktäre Patienten mit rheumatoider Arthritis vom Einsatz des rekombinanten monoklonalen chimären Antikörpers *Rituximab* (MabThera®) gegen das Oberflächen-Antigen CD20 (CD = „cluster of differentiation“) profitieren. CD20 wird auf allen B-Zel-

Glossar

ACR-Kriterien (American College of Rheumatology): Therapieansprechen, definiert als Verbesserung um 20, 50 oder 70 % in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenksbeschwerden und -schwellung; ACR 20, 50 oder 70). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionsbeeinträchtigung nach dem HAQ-Fragebogen. Verwendung vorwiegend in klinischen Studien.

DAS28 (Disease activity score 28): Index für die Krankheitsaktivität, berechnet unter Berücksichtigung der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und des Patientenurteils zur Krankheitsaktivität (visuelle Analogskala). Über Nomogramme schnelle Index-Ermittlung in der Praxis: >5,1 = sehr aktive Krankheit, >3,2 ≤ 5,1 = mäßig aktiv und ≤ 3,2 = inaktiv.

EULAR-Ansprechen (European League against Rheumatism): Therapieansprechen, gemessen an Differenzen im DAS28 zwischen Beurteilungszeitpunkt und Ausgangssituation: >1,2 = gute, >0,6 bis ≤ 1,2 = mäßige und ≤ 0,6 = keine Verbesserung.

HAQ (Health Assessment Questionnaire): Beurteilung der physischen Aktivität der Patienten mit einem Fragebogen zur körperlichen Funktionsfähigkeit mit Punkten von 0 bis 3, entsprechend „ohne Schwierigkeiten möglich“ bis „konnte nicht“.

len – mit Ausnahme der multipotenten Stammzellen und der ausgereiften Plasmazellen – exprimiert. Die Funktion des Proteins ist bislang unklar, ein natürlicher Ligand ist nicht bekannt. Rituximab bindet an CD20, darauf kommt es zu einer B-Zell-Depletion durch Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytolyse sowie durch Apoptose-Induktion. Der Antikörper ist derzeit zugelassen zur Therapie von Patienten mit CD20-

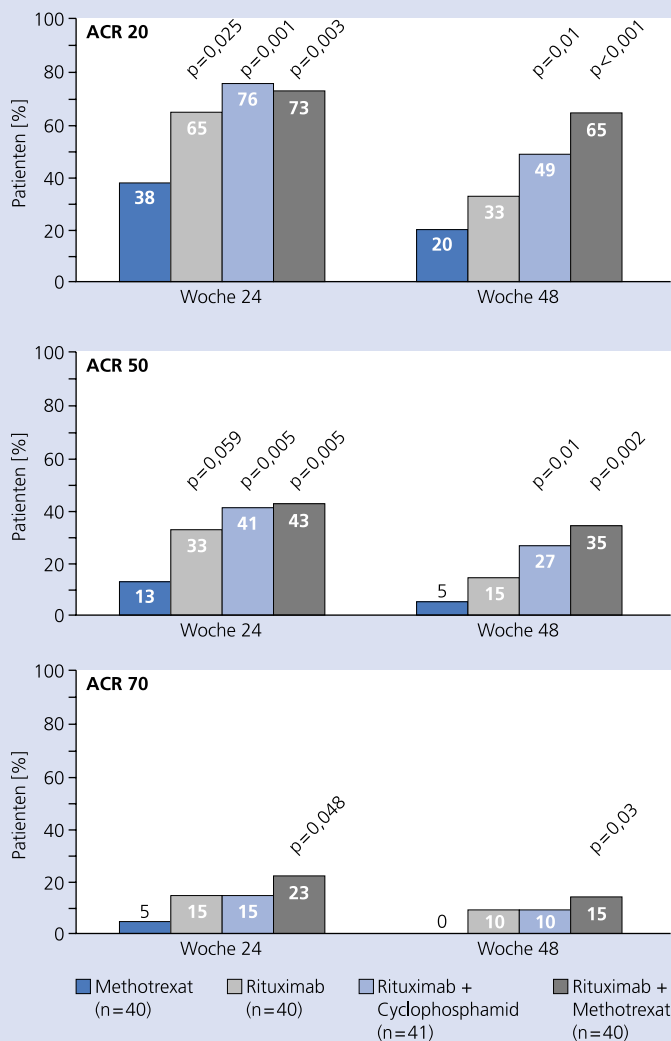


Abb. 3. Ansprechen auf die Rituximab-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gemessen nach ACR-Kriterien (20-, 50- und 70%ige Reduktion der Symptome/ACR20, ACR50, ACR70) nach 24 und 48 Wochen [nach Edwards JCW, et al. 2004]

positivem großzellig diffus B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) und von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV.

Bislang wurde Rituximab in klinischen Studien bei über 1 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt.

Phase-IIa-Studie

In dieser doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder Cyclophosphamid (CTX) bei 161 Pati-

enten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Einschlusskriterien waren unter anderem aktive Krankheit, Rheumafaktoren im Blut (≥ 20 I.E./ml) und unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit DMARD (einschließlich Methotrexat zuletzt). Die Krankheitsaktivität war bei allen Patienten hoch (DAS28 $> 5,1$). Die Patienten erhielten in dieser Studie randomisiert entweder

- Methotrexat (≥ 10 mg/Woche) plus Placebo: Kontroll-Gruppe (n=40)
- Rituximab (2 x 1 000 mg als Infusion im Abstand von 2 Wochen) plus Placebo: Rituximab-Gruppe (n=40)
- Rituximab (siehe oben) plus Cyclophosphamid (750 mg, Tag 3 und 17): Rituximab-CTX-Gruppe (n=40)

- Rituximab (siehe oben) plus Methotrexat (≥ 10 mg/Woche): Rituximab-MTX-Gruppe (n=41)

Weiterhin erhielten alle Patienten in den ersten 17 Tagen Glucocorticoide.

Die Wirksamkeit wurde entsprechend der Kriterien des ACR und der EULAR erfasst (**siehe Kasten**): Die erste Analyse erfolgte nach 24, die zweite nach 48 Wochen. Primärer Endpunkt war eine mindestens 50%ige Reduktion der Symptome bei den Patienten nach ACR-Kriterien nach 24 Wochen.

Nach 24 Wochen erreichten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe *signifikant mehr* Patienten, die mit Rituximab plus Methotrexat oder plus Cyclophosphamid behandelt wurden, den primären Studienendpunkt (**Abb. 3**); In der Rituximab-Gruppe war der Unterschied zur Kontroll-Gruppe nicht statistisch signifikant.

Die Kombination von Rituximab mit Methotrexat führte bei einem im Vergleich zur Kontroll-Gruppe statistisch *signifikant größeren Anteil* der Patienten zu einer 70%igen Reduktion der Symptome.

Die durchschnittlichen *Verbesserungen* nach ACR-Kriterien im Vergleich zur Ausgangssituation waren in allen Rituximab-Behandlungsgruppen signifikant größer als in der Kontroll-Gruppe ($p \leq 0,002$). Gleiches wurde nach den Kriterien der EULAR beobachtet ($p \leq 0,004$).

Nach 48 Wochen ließen sich die bisherigen Ergebnisse bestätigen (**Abb. 3**).

In ergänzenden aktuellen Daten der Nachbeobachtung bis Woche 104 wurde ein weiter steigender Anteil der Patienten, die eine 50- und 70%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien erreichten, in der Rituximab-MTX-Gruppe festgestellt.

Die Rate an *unerwünschten Wirkungen* war in den Behandlungsgruppen gleich. Am häufigsten – bei 30 bis 45 % der Patienten in jeder Gruppe – traten *Reaktionen* in Verbindung mit der ersten *Infusion* auf. Diese waren nach der ersten Rituximab-Infusion meist leicht bis moderat: Vorübergehende Blutdruckveränderungen, Husten, Juckreiz und Hautausschläge traten auf. Bei der zweiten

Infusion nahmen die Reaktionen ab. Exazerbationen und *Infektionen* waren in den Behandlungsgruppen gleich häufig.

Eine Repopulation der B-Zellen wurde nach 20 Wochen gezeigt.

Die Depletion von B-Zellen durch einen Behandlungszyklus mit Rituximab stellt nach diesen Ergebnissen bei bislang therapierefraktären Patienten mit rheumatoider Arthritis eine *wirksame Therapieoption* dar. Ein Teil der Patienten (13 %) erreichte sogar ein *besonders gutes Therapieansprechen*: Diese Patienten hatten durch die Therapie mit Rituximab und Methotrexat über mindestens 6 Monate eine 70%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien.

Die Therapie scheint bei aufmerksamer *Kontrolle von Infusionsreaktionen* und *Infektionen* gut verträglich zu sein. Eine zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid – in Anlehnung an Erfahrungen aus der Onkologie – ist entsprechend diesen Daten nicht erforderlich, vielmehr kann sie durch die zusätzliche Gabe von Methotrexat ersetzt werden.

Offen bleibt an dieser Stelle die Frage nach dem *Einfluss* der Begleitmedikation mit *Glucocorticoiden* auf das Behandlungsergebnis!

Phase-IIb-Studie

In einer weiteren doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie (DANCER, „Efficacy and safety from dose-ranging assessment: international clinical evaluation of rituximab in RA“) mit 465 Patienten sollte der Einfluss einer zusätzlichen Glucocorticoid-Gabe auf das Therapieergebnis untersucht und die geeignete Dosierung von Rituximab gefunden werden. Die Einschlusskriterien waren ähnlich wie die der Phase-IIa-Studie. Etwa 30 % der eingeschlossenen Patienten hatten hier auch auf die Therapie mit Biologicals (TNF- α -Antagonisten) nicht angesprochen.

Die Krankheitsaktivität bei den Patienten war zu Studienbeginn hoch (DAS28 >5,1). Sie erhielten in dieser Studie zusätzlich zu einer Therapie mit Methotrexat (10–25mg/Woche):

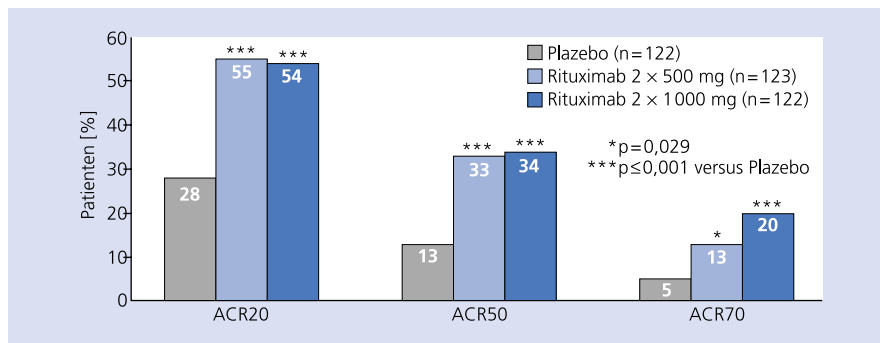


Abb. 4. Ansprechen auf die Rituximab-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gemessen nach ACR-Kriterien (20-, 50- und 70%ige Reduktion der Symptome/ACR20, ACR50, ACR70) nach 24 und 48 Wochen [nach Emery P, et al. EULAR 2004]

- Placebo: Placebo-Gruppe (n=149)
- Rituximab (2 x 500 mg als Infusion im Abstand von 2 Wochen): Rituximab-500-mg-Gruppe (n=124)
- Rituximab (2 x 1 000 mg als Infusion im Abstand von 2 Wochen): Rituximab-1 000-mg-Gruppe (n=192)

In jeder dieser drei Behandlungsgruppen erfolgte eine weitere Aufteilung, so dass die Patienten weiterhin erhielten:

- Methylprednisolon (i. v. + peroral)
- Methylprednisolon (i. v.)
- kein Glucocorticoid

Primärer Endpunkt war der Anteil der Rheumafaktor-positiven Patienten (n=367) in den Behandlungsgruppen, der nach 24 Wochen eine 20%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien aufwies.

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem eine 50- und 70%ige Reduktion der Krankheitssymptome entsprechend ACR-Kriterien nach 24 Wochen und Veränderungen im DAS28 (**siehe Kasten**).

Das *Therapie-Ansprechen* nach ACR-Kriterien (20-, 50- und 70%ige Reduktion der Symptome) war bei den *Rituximab-Behandlungsgruppen* im Vergleich zur Placebo-Gruppe *signifikant höher* (**Abb. 4**).

Die Veränderungen im DAS28 waren nach 24 Wochen ebenfalls in den Rituximab-Behandlungsgruppen signifikant größer als in der Placebo-Gruppe, es kam zu einer deutlichen Reduktion (jeweils $p \leq 0,001$). Weiterhin ließ sich ein *Trend* zugunsten der *höheren Rituximab-Dosierung* erkennen: Mehr Patienten in der Rituximab-1 000-mg-Gruppe erreichten ein gutes Ansprechen nach

EULAR-Kriterien, eine geringe Krankheitsaktivität oder eine Remission.

Ein *Einfluss* der *Glucocorticoid-Behandlung* auf das Behandlungsergebnis konnte *nicht* gezeigt werden.

Unerwünschte Wirkungen traten in den Behandlungsgruppen etwa gleichhäufig auf und waren meist leicht bis moderat. Berichtet wurden beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit und Infusionsreaktionen. Exazerbationen waren unter Placebo häufiger als bei Behandlung mit Rituximab. Es wurde *kein Trend* zu *gesteigerter Infektionsrate* durch die Behandlung mit Rituximab gezeigt.

Die Behandlung mit *Glucocorticoiden* beeinflusste die Wirksamkeit von Rituximab bei der Behandlung von Patienten mit bislang therapierefraktärer rheumatoider Arthritis *nicht*. Möglicherweise kann aber die Verträglichkeit der Therapie mit Rituximab verbessert werden: Eine deutliche *Reduktion von Infusionsreaktionen* wurde in den Behandlungsgruppen beobachtet, die *zusätzlich Glucocorticoide* erhielten.

Wiederholte Therapie mit Rituximab

In einer offenen Studie wird derzeit bei Patienten aus beiden Phase-II-Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer *erneuten Therapie mit Rituximab* untersucht. In diese Studie können Patienten mit erneuten Symptomen der rheumatoiden Arthritis (DAS28 >5,1) eingeschlossen werden, wenn sie eine der beiden Phase-II-Studien mindestens bis Woche 24 abschlossen, auf die Therapie in der Studie ansprachen und

Tab. 1. Wirksamkeit von Rituximab bei wiederholter Anwendung: Vorläufige Ergebnisse einer offenen Studie. Das Therapieansprechen wurde nach ACR-Kriterien (20-, 50- und 70%ige Reduktion der Symptome/ACR20, ACR50, ACR70) und an den mittleren Veränderungen im DAS28 im Vergleich zur Ausgangssituation gemessen (die Therapie mit Rituximab lag bei allen Patienten mindestens 24 Wochen zurück) [Pavelka K, et al. EULAR 2005]

Rituximab-Behandlung	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28
Erste Behandlung, n = 162	61 %	30 %	14 %	-2,2
Zweite Behandlung, n = 68	63 %	31 %	10 %	-2,8
Dritte Behandlung, n = 13	69 %	39 %	15 %	-3,0

eine Repopulation der B-Zellen nachweisbar war.

Sie erhalten dann eine erneute Rituximab-Behandlung (2 x 1 000 mg als Infusion im Abstand von 2 Wochen) plus Glucocorticoide (i. v. + peroral) sowie Methotrexat (10–25 mg/Woche).

Bis zu einer vorläufigen Auswertung der Daten (durchschnittlich nach 96 Wochen) wurden insgesamt 183 Patienten in diese Studie eingeschlossen, die eine erste Behandlung mit Rituximab erhalten hatten. 134 Patienten erhielten eine erneute Behandlung und 20 Patienten eine dritte Therapie. Die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung betrug 18 Monate (9–26 Monate).

Für die wiederholte Gabe von Rituximab konnte eine mit der Erstbehandlung vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Tab. 1).

Die erneute Behandlung mit Rituximab wurde gut vertragen, die berichteten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat. Am häufigsten wurden unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit der Infusion berichtet, wobei eine Abnahme der Infusionsreaktionen mit zunehmender Behandlungshäufigkeit gesehen wurde.

Somit scheint die Therapie mit Rituximab auch bei wiederholter Anwendung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wirksam zu sein. Sie erwies sich bisher als gut verträgliche Therapieoption. Infusionsreaktionen und Infektionen bei den behandelten Patienten müssen aber weiterhin aufmerksam verfolgt werden.

Besonders interessant könnte – gerade auch vor dem Hintergrund steigenden Kostendrucks im Gesundheitswesen – die lang anhaltende Wirksamkeit einer

einmaligen Behandlung mit Rituximab sein: Patienten, die in der geschilderten offenen Studie eine Behandlung mit Rituximab erhielten, benötigten diese im Median 18 Monate nach der ersten Behandlung.

Phase-III-Studie

Die bis dahin gezeigte Wirksamkeit von Rituximab bei therapierefraktären Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte in einer Phase-III-Studie (REFLEX-Studie, Randomised evaluation of long-term efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis) bestätigt werden. 520 Patienten, die auf die Therapie mit mindestens einem TNF- α -Antagonisten nicht angesprochen hatten, wurden analog zu den Phase-II-Studien mit Methotrexat (10–25 mg/Woche) behandelt und erhielten randomisiert im Abstand von 2 Wochen Rituximab (1 000 mg) oder Placebo als Infusion. Zusätzlich erhielten die Patienten Methylprednisolon (i. v./oral) unmittelbar vor sowie im Zeitraum zwischen den beiden Infusionen.

Den primären Endpunkt – eine 20%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien nach 24 Wochen – erreichte in der Rituximab-Gruppe (n = 298) ein im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 201) signifikant größerer Anteil der Patienten (51 vs. 18 %, $p < 0,0001$).

Auch in den sekundären Endpunkten (z. B. 50- und 70%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien) war die Therapie mit Rituximab der Gabe von Placebo deutlich überlegen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren auch in dieser Studie infusionsbedingt. Schwere Infusionsreak-

tionen, aber auch schwere Infektionen traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf.

Die Zulassung für die Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Rituximab wurde bei der europäischen Arzneimittelbehörde im Herbst 2005 beantragt. In den USA wurde Rituximab, in Kombination mit Methotrexat, Ende Februar 2006 für Patienten mit aktiver Erkrankung zugelassen, die auf mindestens einen TNF- α -Antagonisten nicht angesprochen haben.

Interessant dürfte für die Zukunft die Untersuchung anderer Kombinationspartner in der Behandlung mit Rituximab sein, beispielsweise für Patienten, die Methotrexat nicht vertragen.

B-cell targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis

The monoclonal antibody rituximab reduced the disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

Rituximab is a genetically engineered chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. CD20 is a B-cell surface antigen that is expressed only on pre-B and mature B cells. It is not present on stem cells and is lost before differentiation of B cells into plasma cells. Therefore, rituximab causes a selective transient depletion of the CD20+ B-cell subpopulation. B-cells are important for the inflammatory mechanism of the disease. Therefore, the new antibody is a promising new drug for the treatment of rheumatoid arthritis. In this report, new data presented at a press conference from Hoffmann-La Roche are described.

Keywords: Rituximab, monoclonal antibody, rheumatoid arthritis

Literatur

- Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Rubbert, Köln, Prof. Dr. med. Thomas Dörner, Berlin. Presse-Workshop „B-Zelle im Visier: Neues Ziel in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis“, Köln, 5.–6. September 2005, veranstaltet von der Hoffmann-La Roche AG.
- Edwards JCW, et al. Efficacy of b-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2572–82.
- Emery P, et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. EULAR 2004.
- Pavelka K, et al. Efficacy and safety following repeated courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. EULAR 2005.
- Cohen SB, et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF- α therapies (REFLEX Study). ACR Annual Scientific Meeting 2005.

Therapie der Osteomyelitis

Hartmut Lode und Ralf Stahlmann, Berlin*

Trotz besserer perioperativer Prophylaxe und moderner diagnostischer Methoden ist eine wesentliche Verminderung der Häufigkeit von Infektionen des Knochens und der Gelenke nicht zu beobachten. Bei großen rekonstruktiven Eingriffen in der Orthopädie mit prothetischen Materialien lässt sich letztlich die Infektionsrate nicht unter 0,5 % senken. Eine sorgfältige Diagnostik mit Gewinnung des auslösenden Erregers, Bestimmung dessen Resistenz und einer wirksamen, häufig lang dauernden, parenteralen und/oder oralen antibiotischen Therapie ist notwendig. Bei vielen Osteomyelitis-Infektionen, insbesondere der chronischen Form, sind zusätzliche chirurgische sanierende Eingriffe notwendig.

Arzneimitteltherapie 2006;24:123–5.

Die Osteomyelitis ist definiert als ein inflammatorischer Prozess des Knochens, der mit einer Destruktion einhergeht und durch Infektionserreger verursacht ist. Diese Infektion kann auf einen umschriebenen Bereich des Knochens begrenzt sein oder unterschiedliche Teile des Knochens wie Knochenmark, Cortex, Periost und/oder das umgebende Weichteilgewebe befallen.

Formen der Osteomyelitis

Vom praktischen, klinischen Standpunkt können drei unterschiedliche Osteomyelitis-Typen unterschieden werden. Die *sekundäre Osteomyelitis* entsteht durch die lokale Ausbreitung von einem angrenzenden infektiösen Ausgangsherd, beispielsweise nach einem Trauma, nach einer Knochenoperation oder auch einem Gelenkersatz.

Eine weitere Osteomyelitis-Form ist die im Rahmen einer *vaskulären Insuffizienz*, die vorwiegend bei Diabetes-Patienten auftritt und sich zumeist sekundär aus einer Weichteilinfektion der Füße entwickelt.

Die dritte Form ist die *hämatogene Osteomyelitis*, die vorwiegend im jungen Kindesalter oder bei sehr alten Patienten gesehen wird und in der Regel aus einer Bakteriämie entsteht.

Es ist auch sinnvoll, eine *akute* Form der Osteomyelitis von der *chronischen* zu unterscheiden, wobei die Letztere durch einen mäßig ausgeprägten Inflamationsgrad mit persistierenden Erregern und dem Nachweis von Sequestern und/oder infizierten Fisteln charakterisiert ist.

Pathogenese

Die Manifestation einer Osteomyelitis beruht auf mikrobiellen und Wirtsfaktoren. Unter den Erregern ist *Staphylococcus aureus* bei weitem der häufigste. Dieser Erreger produziert eine Reihe von extrazellulären und zellassoziierten Faktoren, die für seine besondere Virulenz bei der Osteomyelitis verantwortlich sind. Neben der Expression von Adhäsionsmolekülen, die die schnelle und umfangreiche Kolonisation dieser Erreger fördern, werden Substanzen wie Protein A, Kapsel-Polysaccharide und andere gebildet, die zur Umgehung der Wirtsabwehr führen.

Weiterhin produziert *Staphylococcus aureus* auch Exotoxine und zahlreiche Hydrolasen, die Invasion und Matrixzerstörung bewirken. *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* können darüber hinaus auch so genannte Biofilme produzieren, die

eine antibiotische Therapie besonders problematisch machen.

Bei Protheseninfektionen müssen neben *Staphylococcus aureus* insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken sowie gramnegative aerobe Bakterien berücksichtigt werden, was ebenfalls auch für posttraumatische Infektionen gilt. Bei Osteomyelitiden ausgehend von diabetischen Fußinfektionen sind weiterhin Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Enterobakterien wie auch anaerobe Erreger zu berücksichtigen. Osteomyelitiden, die durch menschliche oder tierische Bisse verursacht werden, können häufig mit *Pasteurella multocida* oder *Eikenella corrodens* in Verbindung gebracht werden.

Diagnostik

Führende Untersuchungsmethoden zur diagnostischen Sicherung sind die kon-

*Erstpublikation in Zeitschrift für Chemotherapie 2004;25:33–5.

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Pneumologie I, Department Lungenklinik Heckeshorn, Helios-Klinikum Emil-von-Behring, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin, E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Garystra-ße 5, 14195 Berlin

Tab. 1. Erreger und Antibiotika-Auswahl zur Behandlung der Osteomyelitis bei Erwachsenen

Bakterien	Therapie- und Dosiseempfehlungen	Alternativen
Penicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i>	Benzylpenicillin ¹ (12–20 Mio. E./Tag)	Cefazolin ² (4 x 1 g/Tag) oder Clindamycin ³ (4 x 600 mg/Tag) oder Vancomycin ⁴ (2 x 1 g/Tag)
Penicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacillin ⁵ (3 x 1 g/Tag) Cefazolin ² (3 x 2 g/Tag)	Cephalosporine der Gruppe 2 (z. B. Cefuroxim) Clindamycin ³ (4 x 600 mg/Tag) oder Vancomycin ⁴ (2 x 1 g/Tag) oder Ciprofloxacin ⁶ (2 x 750 mg/Tag per os) oder Levofloxacin ⁷ (2 x 500 mg/Tag) plus Rifampicin ⁸ (1 x 600 mg/Tag)
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> *	Vancomycin ⁴ (2 x 1 g/Tag)	Teicoplanin ⁹ (initial 2 x 400 mg, dann 1 x 400 mg/Tag)
Verschiedene Streptokokken (Gruppe A und B, Pneumokokken)	Benzylpenicillin ¹ (12–20 Mio. E./Tag)	Clindamycin ³ (4 x 600 mg/Tag) oder Erythromycin ¹⁰ (4 x 500 mg/Tag) oder Vancomycin ⁴ (2 x 1 g/Tag)
Gramnegative Enterobakterien	Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin ⁶ , 2 x 400–750 mg/Tag mit früher Umstellung auf orale Gabe)	Cephalosporine der Gruppe 3 (z. B. Ceftriaxon ¹¹ (1 x 2 g/Tag); Cefepim ¹² (2 x 2 g/Tag))
<i>Serratia</i> spp.; <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin ^{13**} (6 x 2–4 g/Tag) und Aminoglykosid	Cefepim ¹² (2 x 2 g/Tag) oder Fluorchinolon und Aminoglykosid
Anaerobier	Clindamycin ³ (4 x 600 mg/Tag)	Ampicillin/Sulbactam ¹⁴ (3 x 2 g/Tag); bei gramnegativen Anaerobiern: Metronidazol ¹⁵ (3 x 500 mg/Tag)
Aerobe und anaerobe Mischinfektionen	Ampicillin/Sulbactam ¹⁴ (3–4 x 2–3 g/Tag)***	Imipenem ¹⁶ (4 x 500 mg/Tag)****

Bei renaler oder hepatischer Funktionsbeeinträchtigung müssen die angegebenen Dosierungen entsprechend angepasst werden. Die Applikation der Antibiotika erfolgt ausschließlich intravenös, es sei denn, es wurde speziell anders angegeben.

* Die meisten Koagulase-negativen Staphylokokken sind Methicillin-resistent

** In Abhängigkeit von der Sensitivität auch Cephalosporine der Gruppe 4 (Cefepim), Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Imipenem

*** In Europa auch Amoxicillin/Clavulansäure (z. B. Augmentan 3–4 x 1,2–2,2 g/Tag)

**** Bei Resistenz von gramnegativen Erregern gegenüber Aminopenicillinen

Handelspräparate (Beispiele)

¹: Penicillin G, ²: Basocef, ³: Sobelin, ⁴: Vancomycin, ⁵: Staphylex, ⁶: Ciprobay, ⁷: Tavanic, ⁸: Rifa, ⁹: Targocid, ¹⁰: Erythrocin, ¹¹: Rocephin, ¹²: Maxipime, ¹³: Pipril, ¹⁴: Unacid, ¹⁵: Flagyl, ¹⁶: Zienam

ventionelle Röntgenaufnahme des infizierten Bereichs sowie meist ein Computertomogramm. Ein zusätzliches MRT ist meist nicht erforderlich, allerdings gibt diese Methode bessere Information über die Beteiligung der Weichteile. Auch die Knochenszintigraphie mit unterschiedlichen Radioisotopen kann bei der Erstdiagnostik und im Verlauf eingesetzt werden.

Unter den Laborwerten ist insbesondere das C-reaktive Protein von Bedeutung. Vor der antibiotischen Therapie sollte unbedingt Material für die Mikrobiologie und die Histopathologie aus dem befallenen Knochen gewonnen werden. Kulturell sollten aerobe und anaerobe Erreger, aber auch Mykobakterien und Pilze angezüchtet werden.

Therapie

Bei der meist sekundären Form der Osteomyelitis muss ein *kombinierter antimikrobieller und chirurgischer Ansatz*

verfolgt werden. Bei der hämatogenen Osteomyelitis kann in der Regel auf eine Operation verzichtet werden und die antibiotische Therapie ist meist erfolgreich. Allerdings müssen die Infektionszeichen nach einer einwöchigen antibiotischen Therapie deutlich rückläufig oder verschwunden sein. Andernfalls muss mit Komplikationen gerechnet werden; möglich sind beispielsweise subkutane, subperiostale oder auch intramedulläre Abszesse sowie die Bildung von Sequestern. Bei der Mehrzahl dieser Befunde ist eine chirurgische Intervention sinnvoller als der Einsatz eines anderen Antibiotika-Regimes, insbesondere wenn das primäre Antibiotikum gegen den nachgewiesenen Erreger aktiv war.

Der Einsatz von Antibiotika stellt meist eine adäquate Behandlung für die akute Osteomyelitis dar. Die hierfür in Frage kommenden Substanzen sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Eine Monotherapie ist in der Regel adäquat für die Behandlung

der Osteomyelitis mit Ausnahme der Infektionen an prothetischem Material und bei der chronischen Osteomyelitis; bei diesen Indikationen sollte meist eine Antibiotika-Kombination mit Einschluss von Rifampicin eingesetzt werden. Generell kann von einer meist parenteralen Therapie über eine Dauer von vier bis sechs Wochen ausgegangen werden. Allerdings kann beim Einsatz von *Fluorchinolonen* von der parenteralen Gabe relativ früh auf orale Einnahme umgewechselt werden.

Clindamycin (z. B. Sobelin®) weist eine gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe auf und penetriert gut ins Knochengewebe. Es wird bei sensiblen Erregern für eine lang dauernde orale Therapie empfohlen, entweder alleine oder in Kombination. In den letzten Jahren haben sich insbesondere die Fluorchinolone wegen ihrer exzellenten Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und auch wegen ihrer überzeugenden Ergebnisse in Infektionsmodellen bewährt [1].

Die Behandlung von Osteomyelitiden verursacht durch *Staphylococcus aureus* benötigt eine länger dauernde parenterale Gabe von *semisynthetischen Penicillinen* oder *Vancomycin*. Diese Therapie beinhaltet jedoch nicht unerhebliche Risiken und Komplikationen, wie sie mit einem längeren Aufenthalt im Krankenhaus verbunden sind, beispielsweise Katheterinfektionen, und auch erhebliche Kosten des Krankenhaus-Aufenthalts.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die orale Behandlung mit *Rifampicin* in Kombination mit *Ciprofloxacin* (z.B. Ciprobay®), *Ofloxacin* (z.B. Tarivid®) oder *Fusidinsäure* (in Deutschland zur oralen Therapie nicht im Handel) sehr wirksam bei Staphylokokken-Infektionen der Knochen auch in Gegenwart von Implantaten oder prothetischem Material ist. Insbesondere die Kombination von Ciprofloxacin mit Rifampicin bei sensiblen Erregern hat sich durch die gute intrazelluläre Anreicherung und Aktivität gegenüber auch Biofilm-assoziiierenden Staphylokokken bewährt [2, 3].

Bei der hämatogenen Osteomyelitis des Kindes sollte eine kurze parenterale antibiotische Therapie gefolgt sein von einer oralen Antibiotika-Gabe über mehrere Wochen.

Bei der chronischen Osteomyelitis des Erwachsenen muss häufig über lange Zeit, bis zu 24 Wochen, behandelt werden, wobei sowohl *Co-trimoxazol* (z.B. Eusaprim®) oder Fluorchinolone eingesetzt werden.

Aus Kostengründen hat sich in den letzten Jahren auch bei der Behandlung mit

parenteralen Antibiotika die *ambulan- te Therapie* durchgesetzt. *Ceftriaxon* (z.B. Rocephin®) verfügt über eine etwa 10- bis 20%ige Diffusion vom Serum in den Knochen, so dass zumeist die notwendigen aktiven antibakteriellen Konzentrationen erreicht werden. Die lange Halbwertszeit erlaubt eine einmal tägliche Gabe, allerdings ist es bei einer *Staphylococcus-aureus*-Knocheninfektion nicht die optimale Substanz. Nosokomiale Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) oder auch resistenten gramnegativen Erregern erfordern häufig eine langzeitige intravenöse Therapie mit Glykopeptiden oder Breitspektrumantibiotika. Bei MRSA-Infektionen haben sich auch kontinuierliche Infusionen von Vancomycin in der ambulanten parenteralen Therapie bewährt. Das Oxazolidinon *Linezolid* (Zyvoxid®) hat eine hohe Aktivität gegen MRSA, die bisherige Datenlage bei der Therapie der Osteomyelitis ist allerdings noch begrenzt [4].

Operative Maßnahmen

Eine chronische Osteomyelitis kann im Allgemeinen ohne einen chirurgischen Eingriff nicht erfolgreich behandelt werden. Die Entfernung von Sequestern und die Resektion von infizierten Knochen- und Weichteilbereichen sind das primäre Ziel, wobei eine Rekonstruktion der Knochen- und Weichteildefekte häufig notwendig wird.

Bei diabetischen Fußinfektionen sollte bei entsprechender Konstellation die Besserung der Vaskularisation des Ge-

webes im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen.

Bei Infektionen von prothetischem Material oder Gelenken hat sich ein zweizeitiges Vorgehen bewährt. Zunächst sollte chirurgisch das gesamte Fremdmaterial entfernt werden und eine Ruhigstellung des Knochens und des angrenzenden Weichteilgebiets erfolgen. Danach sollte über vier bis sechs Wochen parenteral antibiotisch behandelt werden, worauf dann die endgültige Rekonstruktion erfolgen kann. Der einzeitige Austausch des prothetischen Gelenkes wird in der Regel immer mit einem Antibiotika-haltigen Knochenzement vorgenommen, wobei dennoch ein nicht unerhebliches Risiko eines Infektionsrezidivs weiterbesteht. Diese Prozedur wird allerdings fast ausschließlich nur für Gelenkoperationen eingesetzt.

Treatment of osteomyelitis

This review describes the anti-infective possibilities for treating patients with osteomyelitis. In the most cases additional surgical interventions are necessary.

Keywords: Osteomyelitis, antibiotics

Literatur

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369–79.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopedic prosthesis. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):85–91.
3. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1251–3.
4. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham, MC, Norden C. et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: Results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32:8–15.

Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe*

Hans Christoph Diener, Essen, für die Expertengruppe**

Was gibt es Neues?

Migräneattacke

- Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten („Triptane“) wirken besser, wenn sie zu Beginn einer Migräneattacke eingenommen werden, solange der Kopfschmerz noch leicht oder mittelschwer ist (↑↑). Die Empfehlung einer Einnahme von Serotonin-Rezeptoragonisten, wenn der Kopfschmerz leicht ist, gilt nur für Patienten, die Migräneattacken von Spannungskopfschmerzen differenzieren können.
- Das Vorhandensein einer Allodynie (Berührung wird als schmerzhaft empfunden) im Bereich von Gesicht und Kopf während der Migräneattacke kann auf eine verminderte Wirkung von Serotonin-Rezeptoragonisten hinweisen (↑).
- Zolmitriptan ist als Nasenspray mit 5 mg erhältlich. Diese Anwendungsform wirkt rascher als die orale Form (↑).
- Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darm-Trakt zur Verfügung. Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt (↔).
- Ergotamin als Monosubstanz steht nur noch als 2-mg-Tablette zur Verfügung.
- Die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein ist wirksamer als die Kombination ohne Coffein und wirksamer als die Einzelsubstanzen (↑↑).
- Acetylsalicylsäure in löslich gepufferter Form (1 000 mg) ist in ihrer Wirksamkeit Ibuprofen 400 mg und Sumatriptan 50 mg vergleichbar (↑↑).

- Cyclooxygenase-2-Hemmer („Coxibe“) haben bei der Therapie der Migräneattacke eine ähnliche Wirksamkeit wie Ibuprofen oder Sumatriptan (↑). Bisher ist kein Cyclooxygenase-2-Hemmer zur Behandlung der Migräneattacke zugelassen. Angesichts des Risikos, vaskuläre Ereignisse hervorzurufen, können sie zur Behandlung von Migräneattacken nicht empfohlen werden.

Migräneprophylaxe

- Die Behandlung mit Topiramat ist eine wirksame Migräneprophylaxe (↑↑). Die Dosis liegt zwischen 25 und 100 mg täglich. Limitierend sind zentrale Nebenwirkungen.
- Pizotifen, Methysergid und Lisurid stehen in Deutschland nicht mehr zur Migräneprophylaxe zur Verfügung.
- Pestwurz (↑) und Mutterkraut (↑) sind in der Migräneprophylaxe möglicherweise wirksam.
- Cyclandelat ist wahrscheinlich nicht wirksam (↔).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken (A).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (B).
- Nichtopioidanalgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (A).

- Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wurde in kontrollierten Studien kaum untersucht (C).
- Bei häufigen Migräneattacken sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (A).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (A) Metoprolol und Propranolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin (A) und die Antikonvulsiva Valproinsäure (A) und Topiramat (A).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (B), Naproxen (B), Acetylsalicylsäure (C), Magnesiumsalz (C),

**Nachdruck aus: Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005.*

**Expertengruppe

Für die DGN

Hans Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie Essen

Volker Limmroth, Universitätsklinik für Neurologie Essen

Günther Fritzsche, Universitätsklinik für Neurologie Essen

Kay Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen

Volker Pfaffenrath, Neurologe, München

Für die DMKG

Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arne May, Neurologische Universitätsklinik Hamburg

Andreas Straube, Klinikum Großhadern, Neurologische Klinik der Universität München

Stefan Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Federführend: Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de

Evidenzklassen

- ↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien) oder durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.
- ↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
- ↓↓ Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.
- ↔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungsstärken

- A** Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz
- B** Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz
- C** Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

Die Einstufung der Empfehlungsstärke kann neben der Evidenzstärke die Größe des Effekts, die Abwägung von bekannten und möglichen Risiken, Aufwand, Verhältnismäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder ethische Gesichtspunkt berücksichtigen.

Pestwurz (**B**), Mutterkraut (**B**) und Amitriptylin (**B**).

- Die medikamentöse Therapie sollte durch nichtmedikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (**A**) und durch Ausdauersport (**B**) ergänzt werden.
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden (**A**).

Definition des Gesundheitsproblems

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen [106]. Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %) und Lärmempfindlichkeit (50 %) sowie Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). Wenn die Kopfschmerzen einseitig sind, können sie innerhalb einer Attacke oder von

Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden [105]. Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen [96].

Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Etwa 6 bis 8 % aller Männer und 12 bis 14 % aller Frauen leiden unter einer Migräne [90, 113, 117, 124]. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei Frauen bei > 25 %. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4 bis 5 %. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken tritt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer.

Ziele und Anwendungsbereich**Definition der Ziele**

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung akuter Migräne-

attacken und der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe der Migräne. Die Leitlinie ist Evidenz-basiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

- Leitlinie der DGN 2003 [41],
- Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [36],
- Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2001),
- Practice Parameters of the American Academy of Neurology [126].

Definition des Anwendungsbereichs (Zielgruppe)

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte und Psychologen, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit Migräne betreuen.

Zusammenfassung der Empfehlungen**Diagnostik**

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und einen normalen neurologischen Untersuchungsbefund (Einzelheiten siehe Leitlinie „Diagnostik von Kopfschmerzen“). Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung sind nur notwendig bei Auftreten im Charakter ungewöhnlicher Kopfschmerzen (Ausschluss Blutung, Subarachnoidalblutung) und bei Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychopathologischen Ausfällen (**A**) [112].

Medikamentöse Therapie der Migräneattacke

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken (**A**).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (**B**).
- Nichtopioidanalgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Tab. 1. Therapie der akuten Migräneattacke mit Serotonin-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung)

INN (Handelspräparat®)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan (Imigran, Imigran T)	(↑↑↑) 50–100 mg p. o. 25 mg Supp. 10–20 mg Nasenspray 6 mg s. c. (Autoinjektor)	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan (AscoTop)	(↑↑↑) 2,5–5 mg p. o. 2,5–5 mg Schmelztablette 5 mg Nasenspray	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Naratriptan (Naramig)	(↑↑↑) 2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Rizatriptan (Maxalt)	(↑↑↑) 10 mg p. o. oder als Schmelztablette	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan, Dosis 5 mg bei Einnahme von Propranolol
Almotriptan (Almogran)	(↑↑↑) 12,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Eletriptan* (Relpax)	(↑↑↑) 20, 40 mg p. o.	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegra)	(↑↑↑) 2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan

* Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan gegeben werden.

sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (A).

- Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wurde in kontrollierten Studien kaum untersucht (C).

Erfolgskriterien für eine erfolgreiche Behandlung einer Migräneattacke in klinischen Studien sind

- Freiheit von Kopfschmerzen nach 2 Stunden,
- Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder kopfschmerzfrei innerhalb zwei Stunden nach Applikation des entsprechenden Präparats [111],
- reproduzierbare Wirkung bei 2 von 3 Migräneattacken.

Therapie

Medikamentöse Behandlung

5-HT_{1B/1D}-Agonisten

Die Serotonin-5-HT_{1B/1D} Rezeptoragonisten (Tab. 1) Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan sind spezifische Migränemittel, die beim Spannungskopfschmerz unwirksam sind. Alle Serotonin-Rezeptoragonisten haben ihre Wirkung in großen Placebo-kontrollierten Studien belegt [55, 62]. Für Sumatriptan [137, 143] und Zolmi-

triptan [61] gibt es Vergleichsstudien zu oraler Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit Metoclopramid. In diesen Vergleichsstudien waren die Serotonin-Rezeptoragonisten nicht oder nur gering besser wirksam als Acetylsalicylsäure. Bei etwa 60 % von Nonrespondern für nichtsteroidale Antirheumatika sind Serotonin-Rezeptoragonisten wirksam [29]. Sumatriptan 6 mg s. c. war etwas besser wirksam als 1000 mg Acetylsalicylsäure i. v., hatte aber mehr Nebenwirkungen [35]. Ergotamin war in Vergleichsstudien mit Sumatriptan [142] und Eletriptan [40] weniger wirksam. Serotonin-Rezeptoragonisten wirken im Gegensatz zu Ergotamintartrat zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke, d. h. sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Attacke genommen werden. Sie wirken aber umso besser, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden [15, 49]. Um der Entwicklung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes vorzubeugen, kann eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (< 10 Kopfschmerztage/Monat) und wenn der Patient eindeutig seine Migräne von Spannungskopfschmerzen unterscheiden kann.

Bei lange dauernden Migräneattacken können gegen Ende der pharmakologischen Wirkung eines Migränemittels die Migränekopfschmerzen wieder auftreten (sog. „headache recurrence“). Recurrence wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfremheit oder leichter Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme [54]. Dieses Problem ist bei den Serotonin-Rezeptoragonisten ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure. So kommt es bei 15 bis 40 % der Patienten nach oraler Gabe von Serotonin-Rezeptoragonisten zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist [53]. Ist die erste Gabe eines Serotonin-Agonisten unwirksam, ist es sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren. Alle Serotonin-Rezeptoragonisten können wie Ergotamin bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen oder einer chronischen Migräne führen [79, 87]. Serotonin-Rezeptoragonisten sollten daher an nicht

mehr als 10 Tagen im Monat eingesetzt werden. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall) wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1 : 1 000 000 beobachtet [103, 154]. Bei fast allen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z.B. vorbestehende koronare Herzkrankheit) oder die Diagnose Migräne war falsch. Für die anderen Serotonin-Rezeptoragonisten gibt es noch keine publizierten Daten. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Serotonin-Rezeptoragonisten gleich ist, ist bei einer ähnlichen Inzidenz mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen zu rechnen (bezogen auf Nebenwirkungsmeldungen haben orale Applikationsformen ein geringeres Risiko als die subkutane Gabe). Aus Sicherheitsgründen sollten Patienten, die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein Triptan erst nach Abklingen der Aura und mit Einsetzen der Kopfschmerzen applizieren. Darüber hinaus sind Serotonin-Rezeptoragonisten nicht wirksam, wenn sie während der Aura appliziert werden [7, 106]. Populationsbezogene Studien zeigen aber kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Serotonin-Rezeptoragonisten, verglichen mit Analgetika [67, 150].

Vergleich der Serotonin-Rezeptoragonisten

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (10 Minuten; [136]). Orale Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45 bis 60 Minuten [55]. Rizatriptan und Eletriptan sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten). Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4 Stunden bis zum

Wirkungseintritt [63, 93]. Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan [20]. Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darm-Trakt zur Verfügung [25]. Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt.

Die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden, der wichtigste Parameter klinischer Studien für die Wirksamkeit von Migränemitteln, ist am höchsten bei der subkutanen Applikation von Sumatriptan (70–80 %; [144]). Das Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan-Tabletten. Das Sumatriptan-Zäpfchen kommt für Patienten mit frühem Erbrechen in der Attacke in Betracht [8, 115, 133]. 25 mg Sumatriptan oral sind weniger wirksam als 50 und 100 mg (etwa 50–60 %), weisen dafür aber auch weniger Nebenwirkungen auf [55]. Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind für die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden weniger wirksam als Sumatriptan, zeigen aber auch weniger Nebenwirkungen und eine etwas geringere Rate an wieder auftretenden Kopfschmerzen. Der Wirkungseintritt von Naratriptan und Frovatriptan ist im Vergleich zu den anderen Serotonin-Rezeptoragonisten verzögert. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 bis 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan [65, 138, 139]. Eletriptan ist in einer Dosierung von 80 mg das effektivste orale „Triptan“, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen. Almotriptan hat eine Nebenwirkungsquote, die sich nicht von Placebo unterscheidet.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens der Kopfschmerzen liegt bei den verschiedenen Serotonin-Rezeptoragonisten zwischen 15 % und 40 %. Es gibt

Hinweise, dass durch eine initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden nichtsteroidalen Antirheumatikum [84, 85] das Wiederauftreten der Migränesymptomatik zum Teil verhindert werden kann. Alternativ kann das nichtsteroidale Antirheumatikum auch zeitlich verzögert gegeben werden. Ist ein Serotonin-Rezeptoragonist bei drei konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann ein anderes Triptan wirksam sein.

Mutterkornalkaloide

Es gibt nur sehr wenige prospektive Studien zum Einsatz der Mutterkornalkaloide bei der Migräne [140]. In allen Studien, in denen Serotonin-Rezeptoragonisten mit Mutterkornalkaloiden verglichen wurden, waren Erstere signifikant besser wirksam [21, 39, 142]. Die Behandlung mit Ergotamintartrat sollte sehr langen Migräneattacken oder solchen mit multiplen „recurrences“ vorbehalten bleiben. Patienten, die ihre Migräneattacken erfolgreich mit einem Mutterkornalkaloid behandeln, keine Nebenwirkungen und keine Dosissteigerung haben, können diese Akuttherapie beibehalten. Die gehäufte Einnahme von Ergotamin kann zu Dauerkopfschmerzen führen, die in ihrer Charakteristik kaum von den Migränekopfschmerzen zu differenzieren sind [33, 74]. Daher muss die Einnahmefrequenz auf 10 Tage/Monat begrenzt werden (**Tab. 2**).

Antiemetika und Analgetika

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon (**Tab. 3**) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern

Tab. 2. Ergotamin für die Behandlung der akuten Migräneattacke

INN (Handelspräparat®)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Ergotamintartrat (Ergo Kranit akut)	(†) 2 mg p. o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren

Tab. 3. Antiemetika in der Migränetherapie

INN (Handelspräparat®)	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid (z. B. Paspertin)	(↑) 10–20 mg p. o. 20 mg rektal (↑) 10 mg i. m., i. v., s. c.	Früh-dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom
Domperidon (Motilium)	(↔) 20–30 mg p. o.	Seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst siehe Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener

führt bei einigen Patienten über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika und Serotonin-Rezeptoragonisten [114, 122, 151]. Metoclopramid hat auch eine geringe analgetische Wirkung bei Migräne [50]. Die Überlegenheit einer Kombination von Antiemetika mit Migränemitteln wurde bisher in großen randomisierten Studien nicht belegt.

Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leichten und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Tab. 4) [19, 24, 70, 78, 81, 88, 100, 137, 141]. Wahrscheinlich sind auch Metamizol und Phenazon wirksam [43, 146]. Die älteren Studien zu den Analgetika entsprechen meistens nicht den Anforderungen, die an moderne Studien gestellt werden. Die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wurde in den USA untersucht und war wirksamer als Placebo [89]. Eine in Deutschland durchgeführte Studie ergab, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wirksamer ist als die Kombination ohne Coffein und wirksamer als die Ein-

zelsubstanzen [47]. Die optimale Dosis beträgt bei alleiniger oraler Anwendung für Acetylsalicylsäure und Paracetamol mindestens 1 000 mg, für Ibuprofen 400 bis 600 mg und für Diclofenac 50 bis 100 mg. Analgetika sollten bevorzugt in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden (schnellere Resorption). Lysinierte Acetylsalicylsäure in Kombination mit Metoclopramid ist fast genauso wirksam wie Sumatriptan [137]. Lösliche gepufferte Acetylsalicylsäure (1 000 mg) ist genau so wirksam wie 400 mg Ibuprofen oder 50 mg Sumatriptan [42, 44]. Paracetamol wird besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert (rektale Gabe bei initialer Übelkeit und Erbrechen). Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen und Diclofenac sind ebenfalls wirksam. Auch Analgetika können bei zu häufiger Einnahme zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen. Daher sollte die Einnahme bei < 15 Tagen im Monat liegen. Die COX-2-Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Eine Zulassung ist bisher nicht erfolgt. Die Frage, ob es bei episodischer Einnahme zu einer Häufung vaskulärer Ereignisse kommt, ist bisher nicht geklärt. Daher

kann die Anwendung dieser Substanzen zur Behandlung von Migräneattacken nicht empfohlen werden.

Opiode und Tranquilizer sollten zur Behandlung der Migräneattacke nicht eingesetzt werden. Opiode haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen und haben eine hohe Suchtpotenz.

Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

Migräneattacken bei Kindern werden mit Paracetamol 15 mg/kg KG oder Ibuprofen 10 mg/kg KG behandelt. Bei Kindern wurde nach Behandlung der Migräne mit Acetylsalicylsäure bisher kein Reye-Syndrom beobachtet. Wenn Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon und nicht Metoclopramid Verwendung finden. Kinder unter 12 Jahren scheinen, anders als Heranwachsende, von einer Therapie mit Serotonin-Rezeptoragonisten (noch) nicht zu profitieren. Die kritische Grenze der Wirksamkeit liegt individuell unterschiedlich zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr. Orale Serotonin-Rezeptoragonisten, insbesondere Sumatriptan 50 bis 100 mg und Rizatriptan 5 mg, sind bei Kindern und Jugendlichen nicht besser

Tab. 4. Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

INN (Handelspräparat)	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin)	(↑↑) 1 000 mg	Magenschmerzen, Übelkeit,	Magen-Darm-Ulzera, hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft Monat 6–9
ASS-Lysinat (Aspisol)	(↑) 1 000 mg i. v.	Gerinnungsstörungen	
Ibuprofen (z. B. Aktren)	(↑↑) 200–600 mg	Wie Acetylsalicylsäure, Ödeme	Wie Acetylsalicylsäure (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, LE
Naproxen (z. B. Proxen)	(↑↑) 500–1 000 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
Diclofenac (Voltaren)	(↑↑) 50–100 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
Metamizol (z. B. Novalgin)	(↑) 1 000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
Paracetamol (z. B. ben-u-ron)	(↑) 1 000 mg	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Coffein (Thomapyrin)	(↑↑) 2-mal 250 + 200 + 50 mg	Siehe Acetylsalicylsäure und Paracetamol	Siehe Acetylsalicylsäure und Paracetamol

wirksam als Placebo [68, 157]. Diese Studien leiden allerdings alle unter ungewöhnlich hohen Placebo-Werten (etwa 50 %). Studien mit Sumatriptan 5, 10 und 20 mg Nasenspray bei Jugendlichen ergaben eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo [1, 147, 156]. Positive Ergebnisse erbrachten Post-hoc-Analysen von Studien mit oralem Zolmitriptan in einer Dosierung von 2,5 bis 5 mg [128, 134] bei Heranwachsenden und Jugendlichen (12–17 Jahre). Aufgrund dieser Datenlage ist derzeit in Deutschland ausschließlich Sumatriptan-Nasenspray in der Dosis von 10 mg zur Behandlung von Jugendlichen zugelassen. Ergotamin und orale Serotonin-Rezeptoragonisten sind für das Kindesalter nicht zugelassen.

Migränetherapie in Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft sind die vielfältigen Therapieoptionen stark eingeschränkt. Vor einer möglichen Therapie sollte eine sorgfältige Güterabwägung getroffen und mit der Patientin besprochen werden. Als Mittel der ersten Wahl der Akuttherapie gilt Paracetamol 1 g p. o. oder als Suppositorium. Der Einsatz von 1 g Acetylsalicylsäure (z. B. ASS-Brause) sollte lediglich als Alternative und nur dem 2. Trimenon vorbehalten bleiben. Bei therapierefraktären Situationen kann i. v. Methylprednisolon (allerdings nach Rücksprache mit dem Gynäkologen) verabreicht werden. Nach wie vor sind Serotonin-Rezeptoragonisten und Ergotamin in der Schwangerschaft nicht zugelassen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass für den ersten Serotonin-Agonisten, Sumatriptan, bereits direkt nach der Zulassung ein Schwangerschaftsregister eingerichtet wurde, in dem alle gemeldeten Fälle von Triptan-Einnahme während der Schwangerschaft erfasst wurden. Auch wenn diese Daten nicht ausreichend sind, um gesicherte Schlussfolgerungen zu ziehen, weisen die bisherigen Befunde nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Missbildungen oder vermehrter Komplikationen bei Schwangerschaft oder Geburt hin [56, 75, 104]. Als Prophylaxe kann

Magnesiumsalz in einer Dosierung von 2 x 300 mg/d zum Einsatz kommen. In der Schwangerschaft ist auch eine Prophylaxe mit Metoprolol möglich. Grundsätzlich sollte jedoch vor einer geplanten Schwangerschaft eine nicht-medikamentöse Prophylaxe wie z. B. Jacobson-Training erlernt werden.

In der Stillzeit sollten Medikamente zum Einsatz kommen, die in der Muttermilch nicht oder nur in geringen Mengen nachzuweisen sind [123]. Beim Einsatz von Betablockern sei an die Milchgängigkeit gedacht, die bei Säuglingen zu ausgeprägten Bradykardien führen kann. Bewährt hat sich hierbei Valproinsäure als Prophylaxe.

Prophylaxe Empfehlung

- Bei häufigen Migräneattacken sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (A).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (A) Metoprolol und Propranolol, der Calciumantagonist Flunarizin (A) und die Antikonvulsiva Valproinsäure (A) (Off-Label-Gebrauch) und Topiram (A).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (B), Naproxen (B), Acetylsalicylsäure (C), Magnesium (C), Pestwurz (B), Mutterkraut (B) und Amitriptylin (B).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nichtmedikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (A) und durch Ausdauersport (B) ergänzt werden.
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden (A).

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat,
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten,

- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen (inklusive Serotonin-Rezeptoragonisten) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden,
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat,
- bei komplizierten Migräneattacken mit lang anhaltenden Auren.

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50 %. Zunächst soll der Patient über vier Wochen einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Substanzen zur Migräneprophylaxe

Sicher wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind der nichtselektive Betablocker Propranolol [30, 60, 69, 73, 76, 92, 98, 135] und der Beta-1-selektive Betablocker Metoprolol ([76, 107, 129, 130, 158]; **Tab. 5**). Bisoprolol ist wahrscheinlich ebenfalls wirksam, wurde aber nur in wenigen Studien untersucht [149, 158]. Aus der Gruppe der „Calciumantagonisten“ ist, soweit derzeit beurteilbar, nur Flunarizin sicher wirksam [2, 5, 6, 12, 18, 32, 31, 57, 60, 91, 129]. Eine Dosis von 5 mg ist wahrscheinlich genauso wirksam wie 10 mg [39]. Die Studienergebnisse zu Cyclandelat sind widersprüchlich [34, 38, 99]. Wahrscheinlich ist die Substanz nicht wirksam.

In mehreren prospektiven Studien hat sich das Antikonvulsivum Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bewährt ([58, 77, 80, 125]; **Tab. 5**). Die Tagesdosis beträgt 500–600 mg. Gelegentlich sind höhere Dosierungen notwendig. Valproinsäure hat in Deutschland kei-

Tab. 5. Substanzen zur Migräneprophylaxe

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*
Metoprolol (Beloc-Zok)	(↑↑↑) 50–200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale
Propranolol (Dociton)	(↑↑↑) 40–240 mg		R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Bisoprolol (Concor)	(↑↑) 5–10 mg		
Flunarizin (Sibelium, Natil N)	(↑↑↑) 5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Valproinsäure (z. B. Ergenyl chrono) Off-Label-Use	(↑↑↑) 500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch
Topiramamat (Topamax Migräne)	(↑↑↑) 25–100 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom

* Nebenwirkungen gegliedert in H = häufig, G = gelegentlich, S = selten; Kontraindikationen gegliedert in A = absolut, R = relativ

ne Zulassung für die Migräneprophylaxe (Off-Label-Gebrauch). Topiramamat hat seine migräneprophylaktische Wirkung in drei großen Placebo-kontrollierten Studien belegt [13, 46, 127]. Die wirksame Tagesdosis liegt zwischen 25 und 100 mg. Die Aufdosierung muss langsam erfolgen (25 mg/> Woche). Limitierend sind kognitive Nebenwirkungen. Bei 10% der Patienten kommt es zu einem Gewichtsverlust, der manchmal therapielimitierend sein kann. Acetylsalicylsäure hat in einer Dosis von 300 mg/Tag wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung ([37]; **Tab. 6**). Naproxen war in Dosierungen von 2 x 500 mg besser wirksam als Placebo. Limitierend sind

hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind ebenfalls prophylaktisch wirksam, in Deutschland aber nicht mehr erhältlich und zugelassen. Die Wirksamkeit von Magnesium ist umstritten [108, 109]. Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt. Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum. Allein gegeben ist es bei der Migräne wirksam [22, 23, 159]. Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt, oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, ei-

ne zusätzliche Depression besteht. Das Antiepileptikum Gabapentin hatte in einer Studie in Tagesdosierungen von 1 200 bis 1 600 mg eine geringe prophylaktische Wirkung [95]. Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden. Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam, reduziert aber die Häufigkeit von Auren [86, 131]. Von den Dopamin-Agonisten ist wahrscheinlich Alpha-dihydroergocryptin wirksam [16]. Ob Candesartan [145] oder Lisinopril [121] wirksam sind, kann nach dem derzeitigen Stand der Studien nicht beurteilt werden. Zu hoch dosiertem Vitamin B₂ gibt es nur zwei kleine monozentrische Studien, die eine Wirk-

Tab. 6. Substanzen zur Migräneprophylaxe der 2. Wahl

INN (Handelspräparat)	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen*
Amitriptylin (z. B. Saroten)	(↑↑↑) 50–150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz	A: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharn
Gabapentin (Neurontin) Off-Label-Use	(↔) 2 400 mg	H: Müdigkeit, Schwindel G: Ataxie, gastrointestinale Störungen	Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Naproxen (Proxen)	(↑↑) 2 x 250 mg 2 x 500 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Pestwurz (Petadolex)	(↑↑) 2 x 75 mg	G: Aufstoßen, Magenschmerzen S: Leberfunktionsstörungen	A: Schwangerschaft, Stillzeit
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin)	(↔) 300 mg	G: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Magnesiumsalz	(↔) 2 x 300 mg	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	Keine
Mutterkraut	(↑↑) 3 x 6,25 mg	S: Hautausschlag	Keine
Botulinumtoxin	(↓↓↓)	Muskelschwäche, Ptosis	Myasthenie

* Nebenwirkungen gegliedert in H = häufig, G = gelegentlich, S = selten; Kontraindikationen gegliedert in A = absolut, R = relativ

samkeit vermuten lassen [118–120]. Die Substanz ist in der verwendeten Tagesdosis (400 mg) in Deutschland nicht erhältlich und nicht zugelassen.

Die meisten Placebo-kontrollierten Studien zeigten keine migräneprophylaktische Wirkung von lokalen Injektionen mit Botulinumtoxin [52]. Dies gilt sowohl für Injektionen in vorgegebene Regionen wie bei Injektion an Triggerpunkten („Follow the pain“). Zwei bisher unveröffentlichte Studien haben eine Wirksamkeit bei der chronischen Migräne gezeigt. Dieses Ergebnis muss in einer Phase-III-Studie reproduziert werden, bevor die Therapie empfohlen werden kann.

Pestwurz hat seine Wirksamkeit in zwei Placebo-kontrollierten Studien belegt [45]. In sehr seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Mutterkraut [48, 110] ist ebenfalls wirksam.

Bei der zyklusgebundenen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2 x 500 mg Naproxen sieben Tage vor bis sieben Tage nach der Periode versucht werden (⇔) [116]. Als Alternative für die Kurzzeitprophylaxe kommen Estrogen-Pflaster (100 mg) in der Phase mit Hormonabfall zum Einsatz (⇔) [26, 28]. Serotonin-Rezeptoragonisten wie 2 x 1 mg Naratriptan, 2 x 25 mg Sumatriptan oder 1 bzw. 2 x 2,5 mg Frovatriptan über 5 Tage sind ebenfalls bei der menstruellen Migräne wirksam (off-label) (↑↑) [101, 102].

Migräneprophylaxe bei Kindern

Bei Kindern und Jugendlichen kann zur Migräneprophylaxe Propranolol in einer Dosis von 10 mg/kg KG oder Flunarizin in einer Dosis von 5 mg gegeben werden.

Verhaltenstherapie der Migräne

Patienten mit einer episodischen oder hochfrequenten Migräne (3 und mehr Attacken/Monat) können alternativ oder in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung einer psycho-

logischen Therapie zugeführt werden [17]. Die in der Migränetherapie angewandten psychologischen Verfahren entstammen überwiegend der Verhaltenstherapie (VT). Für diese Verfahren ist eine zur Beurteilung der Evidenz ausreichende Studienlage verfügbar. Andere Schulen bleiben die Evaluation ihrer Konzepte schuldig. Die wichtigsten unimodalen Verfahren sind die thermale, die EMG-Biofeedback-Therapie und die progressive Muskelrelaxation (PMR). Als multimodales Verfahren kommt das kognitiv-verhaltenstherapeutische Schmerzbewältigungstraining zur Anwendung. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z. B. als Entspannungsverfahren bei der PMR) als auch schmerzunspezifisch angewandt. Schmerzunspezifische Verfahren zielen auf unspezifische Größen wie „Stärkung der Selbstkontrollkompetenz“ (unimodal) oder „Minimierung der Beeinträchtigung bzw. verbesserte Schmerzbewältigung“ (multimodal).

Das im Kopfschmerzsbereich am besten untersuchte Entspannungsverfahren ist die progressive Muskelrelaxation (PMR, auch Jacobson-Training; [9]). Die Beurteilung der Wirksamkeit weiterer Entspannungsverfahren in der Kopfschmerzbehandlung, insbesondere von autogenem Training, Hypnose, Imagination, Meditation und Yoga, ist aufgrund fehlender Datenbasis nicht möglich.

Biofeedback

Biofeedback ermöglicht dem Patienten die exakte und bewusste Wahrnehmung von Körperfunktionen und damit die Fähigkeit zur bewussten Steuerung und Veränderung derselben. Eine unspezifische Wirkung lässt sich durch Biofeedback-gestützte Entspannung erzielen, die durch Messung der Muskelspannung (elektromyographische Biofeedback-Therapie), des Hautwiderstandes (elektrodermale Biofeedback-Therapie) oder der peripheren Körpertemperatur (thermale Biofeedback-Therapie) ermöglicht werden kann.

Wegen des hohen methodischen Aufwandes liegen für spezifische Verfahren

(z. B. Neurofeedback) bei der Migräne jedoch zu wenig kontrollierte wissenschaftliche Studien für eine Evidenzbasierte Beurteilung vor.

Multimodale Verhaltenstherapie

Der multimodalen kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) liegt das biopsychosoziale Schmerzmodell zugrunde. Die KVT ist kognitiv-behavioral ausgerichtet und berücksichtigt alle Komponenten und Ebenen eines Menschen, in denen sich die Konsequenzen der Schmerzerkrankung im Einzelfall finden lassen. Das Hauptziel dieses Verfahrens ist die Minimierung der Beeinträchtigung durch den Schmerz sowie die Erhöhung der Selbstkontrolle [72]. KVT-Verfahren liegen für Kopfschmerzpatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor [59], lassen sich zeit- und kostenökonomisch durchführen (unter 10 Sitzungen) und sind im Gruppensetting genauso wirksam wie im Einzelsetting.

Die Wirksamkeit (Index aus Intensität und Frequenz der Kopfschmerzen) der einzelnen Therapien und Therapiekombinationen ist **Tabelle 7** zu entnehmen.

Verhaltenstherapie der chronischen Migräne

Patienten mit einem (fast) täglichen Kopfschmerz ohne Medikamenten-Missbrauch erzielen in einer behavioralen Behandlung geringere Erfolge als Patienten mit episodischen Kopfschmerzen (13 % vs. 52 % Symptomreduktion; [4, 11]). Migränepatienten mit einem hohen Medikamentengebrauch (medikamenteninduzierter Kopfschmerz) profitieren von alleinigen verhaltenstherapeutischen Ansätzen ebenfalls in geringerem Ausmaß als Patienten mit einem „normalen“ Gebrauch (29 % vs. 52 % Symptomreduktion; [97]).

In der Behandlung von Entzugspatienten hat sich die Kombination von behavioralen und pharmakologischen Verfahren bewährt. Mathew et al. [94] fanden in einer Studie mit 200 Patienten eine bessere Effektivität für eine kombinierte versus einer unimodalen medikamentösen Behandlung (72 %–86 % resp. 58 %). Blanchard et al. [10] berichteten

Tab. 7. Übersicht über die nichtmedikamentösen Therapieverfahren bei Migräne [3, 17]

Therapieverfahren	Verbesserung der Migräneaktivität [%]	Effektstärke	Evidenzklasse
Progressive Muskelrelaxation (PMR)	32–37	0,55	(↑↑↑)
Thermales Finger-Biofeedback (tBFB)	35–37	0,38	(↑↑↑)
PMR + tBFB	33–50	0,40	(↑↑)
PMR + tBFB + Propranolol	50–70	–	(↔)
Muskuläres Feedback (EMG-BFB)	40	0,77	(↔)
Kognitiv-behaviorale Therapie (KVT)	35–49	0,44	(↑↑↑)
KVT + tBFB	38	0,37	(↑↑)
Plazebo-Medikament	14–30	–	–
Keine Behandlung	2	–	–
Propranolol	44	–	–

für diese Patientengruppe eine Reduktion der Kopfschmerzaktivität von mehr als 50 %, die noch nach einem Jahr nachweisbar war. Die 61 kombiniert behandelten Migränapatienten mit medikamenteninduziertem Kopfschmerz aus der Studie von Grazi et al. [66] berichteten noch drei Jahre nach der Behandlung weniger Kopfschmerztag, einen reduzierten Medikamentenverbrauch und eine geringere Rückfallrate als nur medikamentös behandelte Patienten.

Verhaltenstherapie der kindlichen Migräne

Metaanalysen [71] und Reviews [83] auf der Basis von Effektstärken, die Prä-Post-Veränderungen wiedergeben, zeigen die beste Wirksamkeit für tBFB- und tBFB/PMR-Verfahren. PMR als Einzelverfahren und KVT-Programme für Kinder sind im Prä-Post-Vergleich weniger wirksam, erreichen jedoch ähnliche Effekte wie prophylaktische Medikationen (serotonerge Präparate, Calciumblocker, Betablocker). KVT-Programme haben die längste Wirkungsdauer (bis zu 10 Jahren; ein validiertes multimodales Programm, das kognitiv-behaviorale und Entspannungsbausteine integriert, ist deutschsprachig von Denecke und Kröner-Herwig [27], vorgelegt worden). Alle anderen in der Behandlung der kindlichen Migräne eingesetzten Verfahren, inklusive der

in Deutschland verbreiteten Migräne-Diät (oligoantigene Ernährung) und der Homöopathie, haben einen ungeklärten Stellenwert.

Alternative Therapien

Die Wirkung aerober Ausdauersportarten [82] wie Schwimmen, Joggen oder Fahrradfahren ist wissenschaftlich belegt (↑). Physiotherapie alleine ist nicht wirksam, verbessert aber in Kombination die Rate der Betroffenen, die auf verhaltenstherapeutische Verfahren ansprechen. Für die Homöopathie liegen bei Erwachsenen randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien vor, die keine Wirksamkeit belegten (↓↓↓) [51, 152, 153, 155]. Akupunktur reduziert die Häufigkeit von Migräneattacken. Scheinakupunktur hat dabei dieselbe Wirksamkeit wie klassische Akupunktur.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem persistierenden Foramen ovale (PFO) und Migräne mit Aura. Wahrscheinlich liegt eine gemeinsame genetische Disposition vor. Es ist nicht gerechtfertigt, einen PFO-Verschluss zur Prophylaxe der Migräne durchzuführen.

Unwirksam sind nach Auffassung der Konsensusgruppe: Manualtherapie, zervikale Manipulation, chiropraktische Therapie, lokale Injektionen in

den Nacken oder die Kopfhaut, Neuraltherapie, autogenes Training, Hypnose, klassische Psychoanalyse, TENS, hyperbare Sauerstofftherapie, Ozontherapie, Gebisskorrektur, Aufbiss-Schienen, Zahnextraktion, Entfernung von Amalgamfüllungen, Diäten, Frischzelltherapie, Reizströme, Magnetströme, Psychophonie, Tonsillektomie, Fußreflexmassage, Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darms, Hysterektomie und Corrugatorchirurgie.

Unwirksame medikamentöse Therapien

Unwirksam in der medikamentösen Therapie an Hand von Studien sind Bromocriptin, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Primidon, Diuretika, Clonidin, Estrogene und Gestagene, Lithium, Neuroleptika, Proxibarbal, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [132], Diamox [148], Clomipramin, Montelukast [14] und Lanepitant [64].

Verfahren zur Konsensbildung

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Als Entwurf publiziert in der Zeitschrift „Kopfschmerz-News“ mit Möglichkeit des Feedbacks an die Autorengruppe. Endgültig verabschiedet in einer Sitzung der Autorengruppe am 17.12.2004 in Frankfurt.

Kooperationspartner und Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen. Mit Unterstützung des BMBF im Rahmen des Deutschen Kopfschmerzkonstitiums (01EM0117).

Therapy of migraine attacks and prophylaxis of migraine

This article describes the recommendations of the Germany Society of Neurology for the therapy of migraine attacks and for the prophylaxis of migraine.

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2006 > Heft 4

Protonenpumpenhemmer per PEG-Sonde?

Gerd Luippold, Tübingen

Eine 72-jährige Patientin mit erosiver Gastritis soll mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt werden. Auf Grund von Schluckstörungen wurde die Patientin mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)-Sonde versorgt.

- Welche Protonenpumpeninhibitoren eignen sich für die Gabe per Sonde?
- Was ist zu beachten?
- Welche Regeln sollten bei der Sondenapplikation von Arzneimitteln befolgt werden?

Arzneimitteltherapie 2006;24:135–6.

Die Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind Mittel der ersten Wahl zur Therapie säurebedingter Erkrankungen (z. B. Refluxkrankheit) und *Helicobacter-pylori*-induzierter Infektionen (z. B. Ulcus duodeni). Zur Zeit sind fünf verschiedene, weitgehend wirkungsgleiche und austauschbare Arzneistoffe im Handel verfügbar [1]:

- Omeprazol und Esomeprazol
- Lansoprazol
- Pantoprazol
- Rabeprazol

Die Wirkstoffe stellen Prodrugs dar und werden erst nach Aufnahme in die Parietalzellen der Magenschleimhaut und Anreicherung im sauren Milieu der Canaliculi der Parietalzellen nichtenzymatisch in die aktive Wirkform, die sogenannten *Sulfenamide*, überführt. Diese Wirkform der Protonenpumpenhemmer bindet an die H^+/K^+ -ATPase der Parie-

talzellen, die als Protonenpumpe wirkt und die Salzsäure-Sekretion katalysiert: Die H^+/K^+ -ATPase wird irreversibel gehemmt und die basale und stimulierte Magensäure-Sekretion damit sehr wirksam über 36 bis 72 Stunden unterbunden [2]. Die intragastrale Säure-Sekretion nimmt wieder zu, sobald H^+/K^+ -ATPase-Moleküle nachsynthetisiert oder aus ihrer inaktiven in die aktive Form umgewandelt werden [2].

Da Protonenpumpenhemmer säurelabil sind und eine vorzeitige Umwandlung in die aktive Wirkform bereits im Magenumen verhindert werden soll, werden sie als *magensaftresistente* Zubereitungen angeboten. Meist enthalten die Kapseln magensaftresistent überzogene Pellets (z. B. Omeprazol®) oder Mikrotablen (z. B. Omeprazol-ratiopharm® NT). Bei oraler Einnahme gelangen die Pellets unverändert über den Magen in das

alkalische Dünndarmmilieu. Dort wird der Wirkstoff freigesetzt und nach Resorption im Blut transportiert.

Da die meisten Pellets oder Mikrotablen zu groß und damit nicht sondengängig sind, müssen sie für eine Sondenapplikation zerkleinert werden. Bei *gastraler Sondenlage* (Abb. 1) verbietet sich dieses Vorgehen, da die fehlende Säurestabilität nach Zerstörung der galenischen Zubereitung zu einer Inaktivierung der Wirkstoffe führt. Nur bei *duodenaler* oder *jejunalen Sondenlage* ist eine Zerkleinerung möglich, da hier die Säurelabilität der Protonenpumpenhemmer keine Rolle spielt. Üblicherweise werden die Pellets im Mörser zerkleinert, eventuell vorhandene Umhüllungsreste entfernt und der Wirkstoff in Wasser aufgenommen. Alternativ können die Pellets in 10 ml 8,4%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgelöst werden.

Bei *gastraler Sondenlage* wird die Verwendung von Nexium® mups oder Antra® MUPS empfohlen [3]. Bei der MUPS-Technologie besteht die Tablette aus sehr kleinen säurefesten Mikro-

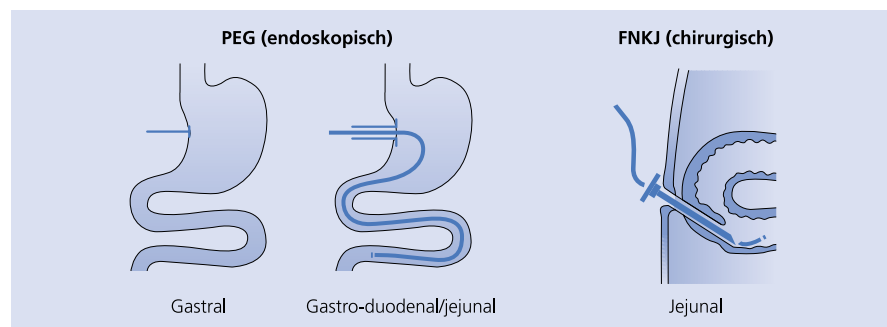


Abb. 1. Perkutane Sonden [Foto: Fresenius Kabi]

Priv.-Doz. Dr. med. Gerd Luippold, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Wilhelmstraße 56, 72074 Tübingen
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

pellets. Diese werden untermört in Wasser oder Apfelsaft suspendiert und über eine PEG-Sonde mit Mindestdurchmesser von 1,6 mm verabreicht. Praktischerweise wird die MUPS-Zubereitung direkt in einer Spritze in 20 bis 25 ml Apfelsaft aufgenommen. Der schwach saure pH-Wert des Apfelsafts verhindert ein frühzeitiges Auflösen des Eudragit-Überzugs der Pellets. Innerhalb weniger Minuten zerfällt die Tablette. Die entstehende milchige Suspension wird mehrfach geschüttelt und kann über die Sonde appliziert werden. Um eine quantitative Wirkstoffzufuhr zu gewährleisten, wird die Spritze mit 20 ml Wasser nachgespült. Milch oder kohlensäurehaltiges Wasser eignet sich auf Grund der basischen Eigenschaften nicht als Suspensionsmedium. Die enterale Sondenernährung mit gleichzeitiger Arzneimittelapplikation birgt die Möglichkeit von Interaktionen. Um die Gefahr von Wechselwirkungen zu minimieren, sollten Medikamente wegen möglicher Inkompatibilitäten nicht mit der Sondenkost gemischt werden. Müssen Arzneimittel über eine Sonde verabreicht werden, sollten möglichst industriell hergestellte flüs-

Tipps zur weiteren Recherche

... im Internet

- www.ukt.pharmatrix.info/sonde/index.html
- www.hexal.de (Fachkreis Apotheker, Wirkstoffe, Information zur Sondengängigkeit)

... in Zeitschriften und Broschüren

- Probst W. Arzneimittel und Ernährungssonde. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 2005;28:376–88.
- Petri H. Arzneimittelapplikation über Ernährungssonden. Krankenhauspharmazie 2001;22:445–55.
- Wagner R. Medikamente über Sonde. Broschüre Fa. Fresenius Kabi Bad Homburg 2005.
- Warlich R, Dörje F, Brüngel M. Medikamentenapplikation bei Sondenernährung. Blaue Reihe. Erlangen: Pfrimmer Nutricia GmbH, 2003.

sige oder verdünnte, visköse Medikamente oder Suspensionen verwendet werden. Es ist sicherzustellen, dass der Arzneistoff gut resorbiert und bei gastraler Sondenlage im sauren Milieu des Magens nicht zerstört wird. Das Arzneimittel darf nicht zu stark sauer oder alkalisch reagieren, die Osmolalität muss tolerierbar sein und die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts dürfen nicht zu stark irritiert werden. Jedes Arzneimittel sollte separat appliziert und die Sonde vor und nach der Applikation mit Was-

ser gespült werden. Die Auswahl eines für die Sondenapplikation geeigneten Präparats ist immer unter Berücksichtigung der Arzneiform und der Kinetik des Arzneistoffs zu treffen.

Literatur

1. Robinson M. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. What the practising physician needs to know. Drugs 2003;63:2739–54.
2. Klotz U. Protonenpumpeninhibitoren im klinisch-pharmakologischen Vergleich. Verdauungskrankheiten 2004;22:112–20.
3. Protonenpumpenhemmer per Sonde? arzneitelegramm 2003;34:86.

AMT – Bücherforum

Empfängnisverhütung

Methoden – Anwendung – Beratung. Von Karin Meisenbacher. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. X, 246 Seiten, 70 Abbildungen, 13 Tabellen. Kart. 39,- Euro (Subskriptionspreis bis 30.4.2006: 34,- Euro).

Beim Lesen dieses jüngst erschienenen, großzügig ausgestatteten Kompendiums zur Kontrazeption fällt in erster Linie auf, dass als Adressaten nicht nur Mediziner und Pharmazeuten, sondern vor allem auch interessierte Frauen infrage kommen. Das verdankt sich dem großen didaktischen und sprachlichen Geschick der Autorin,

denn in allen für die Praxis relevanten Bereichen ist die Darstellung so gewählt, dass auch ohne fundierte pharmakologische und physiologische Grundkenntnisse das Prinzip der unterschiedlichen Verfahren wohl verständlich gemacht wird und auch Kriterien vermittelt werden, nach denen sich der praktische Gebrauch und die Auswahl richten können. So gesehen handelt es sich um ein nicht nur in sachlicher Hinsicht vollständiges Buch, sondern auch um eines, das sich an *alle* richtet, die sich professionell und aus persönlichem Interesse mit Fragen der Kontrazeption befassen.

Die Autorin ist um Aktualität bemüht und hat auch die neuesten Entwicklungen im Blick. Im Unterschied zu den meisten für Mediziner geschriebenen Abhandlungen

beschränkt sich die Darstellung der nach Verbreitung dominierenden hormonellen Kontrazeptiva auf die wichtigsten Grundlagen, während nicht-hormonellen Verfahren großer Raum gewidmet ist. Hier besteht insbesondere außerhalb der ärztlichen Beratungssituation das größte Informationsdefizit, wobei auch der gynäkologische Facharzt durchaus aufgerufen ist, seine Kenntnisse in den nicht streng an das akademische Fach assoziierten Bereichen zu erweitern und zu aktualisieren. Insgesamt handelt es sich um eine gelungene, didaktisch exzellente, in jeder Hinsicht gut lesbare Darstellung, die nach der Überzeugung des Rezensenten einen breiten Leserkreis gewinnen wird.

Prof. Dr. Alexander Teichmann,
Aschaffenburg

Klinische Studien

Asthma bronchiale

Kurzzeitige Glucocorticoid-Therapie bei Verschlechterung ausreichend?

Leichtes Asthma bronchiale kann bei Verschlechterung der Symptome möglicherweise mit kurzen Glucocorticoid-Intervallen behandelt werden. Dies ergab eine randomisierte Studie an Patienten mit leichtem Asthma bronchiale, bei denen durch eine Dauertherapie mit inhalierbarem Budesonid oder Zafirlukast weder eine Verbesserung des morgendlichen Peak-Flows noch eine Verringerung der Anzahl der Exazerbationen festgestellt wurde.

In Leitlinien zur Therapie des Asthma bronchiale wird eine tägliche Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden für Patienten mit dauernden leichten Beschwerden empfohlen, um die Entzündung der Atemwege zu unterdrücken und die Symptome zu kontrollieren. Darüber hinaus scheint eine Glucocorticoid-Dauertherapie das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Die Verschreibungspraxis deutet allerdings darauf hin, dass die meisten Patienten Glucocorticoide nur für kurze Zeiträume bei Beschwerden einnehmen.

In einer doppelblinden Studie mit 225 Patienten wurde die Wirksamkeit einer *intermittierenden kurzzeitigen Glucocorticoid-Therapie* allein oder zusätzlich zu einer täglichen Thera-

pie mit Budesonid zur Inhalation (z. B. Pulmicort®) oder Zafirlukast (ein in Deutschland nicht zugelassener Cysteinyl-Leukotrien₁-Rezeptorantagonist) untersucht.

Die Teilnehmer bekamen zunächst eine intensive kombinierte Therapie über 10 Tage mit Prednison (0,5 mg/kg Körpergewicht [KG], z. B. Decortin®), zweimal täglich 800 µg Budesonid zur Inhalation, zweimal täglich 20 mg Zafirlukast und zusätzlich bei Bedarf Salbutamol (540 bis 720 µg).

Danach erhielten sie randomisiert über 52 Wochen eine der drei folgenden Therapien:

- 200 µg Budesonid zur Inhalation zweimal täglich + Plazebo-Tabletten (Dauertherapie mit Glucocorticoid)

- 20 mg Zafirlukast zweimal täglich + Plazebo-Inhalation (Dauertherapie mit Leukotrien-Rezeptorantagonist)
- Plazebo-Tabletten und -Inhalation (nur intermittierende Therapie)

Bei einer mäßigen Verschlechterung ihrer Symptome sollten die Patienten zusätzlich entweder zweimal täglich Budesonid inhalieren (800 µg über 10 Tage) oder Prednison einnehmen (0,5 mg/kg KG über 5 Tage). Im Anschluss folgte erneut eine 10-tägige Intensivtherapie wie zu Anfang.

Primärer Endpunkt war der durchschnittliche maximale *morgendliche Peak-Flow* über zwei Wochen am Studienende im Vergleich zum Beginn. Weitere Endpunkte waren die Einsekundenkapazität beim Ausatmen (FEV₁) vor und nach der Anwendung eines Bronchodilatators, die Häufigkeit von Exazerbationen, der Grad der Asthma-Kontrolle, die Anzahl Symptom-freier Tage und die Lebensqualität.

Von 225 randomisierten Patienten beendeten 199 die Studie. Die Compliance lag nach Dosiszählungen über 90 %.

Die Veränderung im Peak-Flow-Wert unterschied sich zwischen den drei Therapiegruppen *nicht signifikant* (p=0,90). Der Peak-Flow-Wert nahm durchschnittlich um etwa 8 % zu (Tab. 1).

Die Ergebnisse bei den sekundären Endpunkten finden sich in **Tabelle 1**. Mit der Leukotrien-Rezeptorantagonist-Dauertherapie wurden keine signifikant größeren Verbesserungen gegenüber der intermittierenden Glucocorticoid-Therapie allein erreicht. Mit der Glucocorticoid-Dauertherapie verbesserten sich einige Parameter signifikant gegenüber den beiden anderen Therapien, im ganzen Jahr wurden 26 Tage ohne Beschwerden mehr angegeben. Insgesamt traten mit der intermittierenden Therapie allein weder eine schlechtere Lungenfunktion noch mehr Exazerbationen auf. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen war vergleichbar.

Tab. 1. Durchschnittliche Veränderungen der primären und sekundären Endpunkte nach einem Jahr im Vergleich zum Ausgangswert (± Standardabweichung), *signifikante Änderungen innerhalb der Gruppe, † signifikante Änderungen gegenüber der Zafirlukast-Dauertherapie und der intermittierenden Therapie

	Budesonid-Dauertherapie	Zafirlukast-Dauertherapie	Intermittierende Therapie
Morgendlicher Peak-Flow-Wert [%]	+8,3 ± 1,9*	+7,9 ± 2,1*	+7,1 ± 2,0*
FEV ₁ vor Bronchodilatation [%]	+4,0 ± 1,2**	-1,1 ± 1,0	+0,7 ± 1,1
FEV ₁ nach Bronchodilatation [%]	-1,7 ± 0,5*	-0,5 ± 0,7	-1,0 ± 0,5*
Lebensqualität (Asthma Quality of Life score, Juniper EF, et al. 1999, Veränderungen bis 0,5 klein, starke Veränderung 1,5)	+0,5 ± 0,1*	+0,3 ± 0,1*	+0,3 ± 0,1*
Grad der Asthma-Kontrolle (Asthma control score, Juniper EF, et al. 1999)	-0,4 ± 0,1**	-0,2 ± 0,04*	-0,3 ± 0,05*
Anzahl Symptom-freier Tage	+4,0 ± 0,4**	+3,1 ± 0,4*	+2,9 ± 0,4*
Exazerbationen (insgesamt n=30)	8 Patienten (n=1) 2 Patienten (n=3)	6 Patienten (n=1)	7 Patienten (n=1) 1 Patient (n=3)

So scheint bei leichtem Asthma bronchiale möglicherweise eine bei Verschlechterung der Symptome kurzzeitig durchgeführte Therapie mit inhalierten oder oral eingenommenen Glucocorticoiden *ebenso wirksam* wie eine Dauertherapie. Die Studie war jedoch nicht zum Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit angelegt. Ob diese neue Therapieform empfohlen werden kann, muss daher noch in weiteren Studien auch über längere Zeiträume untersucht werden.

Möglicherweise ist der fehlende Unterschied zwischen den Therapiegruppen auf den leichteren Schweregrad der Erkrankung bei Einschluss in die Studie zurückzuführen. Exazerbationen, die mit Prednison behandelt werden mussten, traten in dieser Studie in der Gruppe mit ausschließlich intermittierender Therapie nur mit einer Häufigkeit von 0,11 pro Patientenjahr auf. Das ist deutlich seltener als in bisherigen Studien. Gestützt werden diese Ergebnisse aber beispielsweise durch die Ergebnisse einer anderen Studie (Childhood asthma management program trial): Bei Kindern mit Asthma bronchiale führte die Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden über fünf Jahre nicht zur Verbesserung des FEV₁-Werts nach Bronchodilatation.

Allerdings wurden in die aktuelle Studie im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, die die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Glucocorticoiden

unterstützten, nur Nichtraucher eingeschlossen sowie Patienten mit Asthma bronchiale mit einer geringeren Häufigkeit an Exazerbationen. Die intensive Vortherapie vor der Randomisierung könnte außerdem noch nachgewirkt und das Ergebnis beeinflusst haben.

Gleichzeitig bleibt offen, ob die intermittierende Glucocorticoid-Therapie bei einer Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit leichterem Asthma bronchiale der Anwendung von *Bronchodilatoren* im *Bedarfsfall* überlegen ist: In der Studie wurde nur die Dauertherapie, nicht jedoch die intermittierende Therapie, die in allen drei Studienarmen bei Bedarf gegeben wurde, mit Placebo verglichen.

Ein weiterer Einwand ist, dass das *Fortschreiten* des sehr leichten Asthma bronchiale trotz der klinischen Wirkung der intermittierenden Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden nicht ausgeschlossen werden kann. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Unterdrückung der Atemwegsentzündung, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, ist aber bislang auch noch nicht belegt. In der Childhood-Asthma-Management-Program-Studie trat bei Kindern ohne Glucocorticoid-Therapie über vier bis sechs Jahre keine Progression des Asthma bronchiale auf.

Weiterhin könnte die Hemmung der Entzündung als Grund für die Wirksamkeit von Glucocorticoiden in Fra-

ge gestellt werden, da andere Wirkstoffe, die ebenfalls die Inflammation der Atemwege hemmen, klinisch nicht wirksam sind.

Nicht ausgeschlossen scheint der Einsatz dieser intermittierenden Therapie, bevor weitere Studienergebnisse vorliegen,

- bei bisher nicht mit Glucocorticoiden therapierten Patienten mit leichtem Asthma bronchiale, wenn die Charakteristika der Patienten mit denen in der zitierten Studie übereinstimmen,
- wenn die initiale intensive Therapie durchgeführt wird,
- wenn die Patienten über die Vor- und Nachteile dieser Therapie (Risiko für etwas mehr Tage mit Symptomen, fehlendes Risiko für schwere Nebenwirkungen) informiert wurden.

Eine intermittierende Therapie könnte auch als Übergang zum *Absetzen* von Glucocorticoiden bei Patienten versucht werden, wenn die Symptome durch inhalierbare Glucocorticoide gut kontrolliert sind.

Quellen

Boushey HA, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519–28.

Fabbri LM. Does mild persistent asthma require regular treatment. N Engl J Med 2005;352: 1589–91.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Chronische Kopfschmerzen

Ist Botulinumtoxin wirksam?

Lokale Botulinumtoxin-Injektionen in perikranielle Muskeln und Halsmuskeln bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen zeigten keine bessere Wirkung als Placebo-Injektionen, so das Ergebnis einer aktuellen Studie.

Im Amerikanischen werden chronische Kopfschmerzen als „chronic daily headache“ bezeichnet. Dabei wird häufig nicht differenziert, ob es sich um chronische Spannungskopfschmerzen, chronische Migräne oder medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz handelt.

Es gibt bereits eine Vielzahl von Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin zur Prophylaxe der Migräne und des chronischen Spannungskopfschmerzes. In größeren Placebo-kontrollierten Studien wurden überwiegend negative Ergebnisse und in offenen Studien mit kleinerer Patienten-Zahl überwiegend

positive Ergebnisse gezeigt. Jetzt wurden zum ersten Mal große Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen vorgelegt.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit mehr als 16 Kopfschmerz-Tagen im Monat wurde den Patienten nach einer 30-tägigen Baseline-Phase zunächst Placebo injiziert, um Patienten mit Placebo-Ansprechen zu identifizieren. Dann wurden die Patienten randomisiert und erhielten im Abstand von 3 Monaten entweder Placebo-Injektionen oder Botulinumtoxin-Injektionen (Botox®) in den M. frontalis, occipitalis, tempo-

ralis, masseter, trapezius, semispinalis und splenius capitis. Die mittlere Dosis betrug 190 E.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Zunahme der monatlichen kopfschmerzfreien Tage nach 180 Tagen Behandlung. Ein weiterer Endpunkt war unter anderem die Zahl der Patienten mit Therapie-Ansprechen (Abnahme der Kopfschmerz-Tage > 50 %).

Von 571 Patienten in der Baseline-Phase wurden 355 Patienten in einem mittleren Alter von 43 Jahren randomisiert. 84 % der Betroffenen waren weiblich. Am Ende der Placebo-Phase zeigten 79 % kein Placebo-Ansprechen, 21 % sprachen auf Placebo an.

Die Zahl der kopfschmerzfreien Tage pro Monat betrug in den beiden Gruppen zwischen 5,5 und 5,8.

Botulinumtoxin-Injektionen führten bei den Patienten zu einer Zunahme der kopfschmerzfreien Tage um 6,7/30 Tage, Placebo-Injektionen zu einer Zunahme um 5,2/30 Tage. Dieser Unterschied war statistisch *nicht signifikant*. Die Zahl der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug 32,7 % in der Botulinumtoxin- und 15,0 % in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Nur 4 Patienten in der Botulinumtoxin-Gruppe (2,3 %) brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab.

In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse wurden die Patienten dahingehend unterteilt, ob sie während der Studie Medikamente zur Prophylaxe von Kopfschmerzen wie Betablocker, Calciumkanalblocker, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva einnahmen oder nicht. Von insgesamt 355 Patienten nahmen 228 (64,0 %) *keine prophylaktische Medikation* ein.

In dieser *Subgruppe* nahm nach 180 Tagen die Zahl der kopfschmerzfreien Tage um 7,8/30 Tage durch die Botulinumtoxin-Injektionen zu, verglichen mit einer Zunahme von 4,5/30 Tagen durch Placebo-Injektionen. Dieser Unterschied war *statistisch signifikant*. Bei den Patienten mit prophylaktischer Medikation ergab sich kein Unterschied.

Kommentar

Erstmals wurden die Ergebnisse einer großen randomisierten Studie mit Botulinumtoxin über 9 Monate berichtet. Insgesamt sind die Ergebnisse negativ, da die Zunahme der kopfschmerzfreien Tage in beiden Behandlungsgruppen identisch war. Am eindrucksvollsten ist bei dieser Studie allerdings der Effekt der Placebo-Behandlung. Eine Ansprechrate von 15 %, das heißt eine Abnahme der Kopfschmerz-Tage um mehr als 50 %, bei Patienten mit langjährigen

chronischen Kopfschmerzen ist ein-drucksvoll. In der Post-hoc-Analyse ergab sich eine statistisch signifikante, aber *klinisch nicht sehr relevante Zunahme kopfschmerzfreier Tage* nach 180 Tagen zugunsten von Botulinumtoxin. Der Unterschied von 3,3 kopfschmerzfreien Tagen ist zwar statistisch signifikant, angesichts der Kosten einer Behandlung mit Botulinumtoxin aber klinisch nicht relevant. Zusammengefasst rechtfertigen die Ergebnisse im Moment den Einsatz von Botulinumtoxin zur Behandlung von chronischen Kopfschmerzen nicht.

Quellen

- Mathew NT, et al.; BOTOX CDH Study Group. Botulinom Toxin Type A (BOTOX®) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:293–307.
- Dodick DW, et al., BOTOX CDH Study Group. Botulinum Toxin Type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005;45: 315–24.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Restenose-Prävention

Sirolimus- und Paclitaxel-beschichtete Stents im Vergleich

Die mit Sirolimus beschichteten Stents waren bei Myokardinfarkt-Patienten und auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit gegenüber Paclitaxel-beschichteten Stents signifikant überlegen bei klinischen und angiographisch diagnostizierten Parametern.

Arzneistoff-beschichtete Stents verringern bei Patienten mit klinisch auffälligen Koronararterienverengungen besser als reine Metall-Stents das Restenose-Risiko nach einer koronartherapeutischen Intervention. Zwei Substanzen, Sirolimus und Paclitaxel, werden weltweit am häufigsten für die Polymer-

kapselbeschichtung der Metalldrähte eingesetzt. In zwei Studien wurde die therapeutische Effektivität der beiden Stents in verblindeten, prospektiven und randomisierten Studien direkt miteinander verglichen.

Die 1012 Patienten der ersten Studie (Windecker et al.) hatten eine stabile

Angina pectoris oder ein akutes Koronarsyndrom und mindestens eine Koronarstenose $\geq 50\%$ in einem „stentbaren“ Gefäß mit einem Durchmesser zwischen 2,25 und 4 mm. Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten einer Myokardinfarkt-Symptomatik mit ST-Hebung in die Studie aufgenommen und die beiden Stent-Typen in einem weitgehend standardisierten Verfahren nach diagnostischer Angiographie randomisiert implantiert. Primärer kombinierter Endpunkt war das Auftreten von großen kardialen Ereignissen innerhalb von neun Monaten nach dem Eingriff:

- Tod aufgrund kardialer Ereignisse
- Herzinfarkt

- Ischämie-bedingte Revaskularisierung im Bereich der behandelten Läsion

Eine Follow-up-Angiographie konnte bei 540 der 1012 Patienten (53,4 %) durchgeführt werden.

Große kardiale Zwischenfälle traten innerhalb der neun Beobachtungsmomente bei 6,2 % der Patienten mit einem Sirolimus-Stent und bei 10,8 % der Patienten mit dem Paclitaxel-Stent auf (Hazard-Ratio 0,56; $p=0,009$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen kam vor allem durch eine geringe Rate an Revaskularisierungsmaßnahmen in der Sirolimus-Gruppe im Vergleich zur Paclitaxel-Gruppe zustande (4,8 % vs. 8,3 %, Hazard-Ratio 0,56, $p=0,03$). Die Herztodrate betrug in der Sirolimus-Gruppe 0,6 % und in der Paclitaxel-Gruppe 1,6 % ($p=0,15$), die Myokardinfarktrate 2,8 % und 3,5 % ($p=0,49$) und die Restenoserate 6,6 % und 11,7 % ($p=0,02$).

Studie mit Diabetikern

Patienten der zweiten Studie (Dibra et al.) waren Patienten mit einem Diabetes mellitus und Angina pectoris und/oder positivem Belastungstest sowie klinisch bedeutsamer Stenose einer oder mehrerer Koronararterien, ausgeschlossen waren Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt. Auch diese Patienten erhielten in einer randomisierten und standardisierten Vorgehensweise entweder einen, gegebenenfalls mehrere Sirolimus-Stents ($n=125$) oder Paclitaxel-Stents ($n=125$). Primärer Endpunkt war die Lumeneinengung im Bereich der behandelten Läsion in einer Follow-up-Angiographie, die nach sechs bis acht Monaten durchgeführt wurde.

Die Follow-up-Angiographie konnte bei 103 (82,4 %) in der Paclitaxel- und bei 102 (81,6 %) in der Sirolimus-Gruppe

durchgeführt werden. Die vorzeitig ausgeschiedenen Patienten unterschieden sich in ihren Basis-Charakteristika nicht von den auswertbaren Patienten.

Die Lumeneinengung bei den Patienten in der Paclitaxel-Gruppe lag um 0,24 mm über der Lumeneinengung der Patienten in der Sirolimus-Gruppe ($p=0,002$). Eine Restenose wurde in der Follow-up-Angiographie bei 16,5 % der Paclitaxel-Stent-Patienten und bei 6,9 % der Sirolimus-Stent-Patienten gefunden ($p=0,03$), Revaskularisierungsmaßnahmen im Zielgefäß waren bei 12,0 und bei 6,4 % der Patienten notwendig ($p=0,13$).

Fazit

In beiden (nicht von der Industrie direkt unterstützen) Studien waren Sirolimus-beschichtete Stents den Paclitaxel-beschichteten Stents überlegen. Die erste Studie wurde weitgehend mit „normalen“ Herzinfarkt-Patienten mit ST-Hebung ohne weitere Risikofaktoren durchgeführt. Die in dieser Studie gefundene Überlegenheit der Sirolimus-Stents beim primären Zielparameter klinisch relevante kardiale Ereignisse innerhalb von neun Monaten deckt sich mit anderen Studienergebnissen, in denen sich beispielsweise eine Überlegenheit gegenüber Paclitaxel bei Parametern wie Lumeneinengung der behandelten Zielläsion oder Neointima-Hyperplasie gezeigt hatte.

Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit, also einer besonderen KHK-Risikogruppe mit einer rasch voranschreitenden Atherosklerose, konnten die Sirolimus-Stents die voranschreitende Lumeneinengung besser verhindern als die Paclitaxel-Stents.

Der Grund für diese Unterschiede ist zurzeit noch unklar, sie könnten in der unterschiedlichen Pharmakologie der beiden Substanzen und/oder in einer unterschiedlichen Freisetzungskinetik der beiden Stent-Systeme liegen.

Quellen

Windecker S, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653–62.

Dibra A, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663–70.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Frühgeborene

Plasmakonzentration von Caspofungin

Mit Caspofungin in einer Dosierung von täglich 2 mg/kg Körpergewicht oder 25 mg/m² Körperoberfläche können bei Frühgeborenen ähnliche Plasmakonzentrationen wie bei Erwachsenen mit 50 mg täglich erreicht werden. Dies zeigten Untersuchungen an sechs Frühgeborenen einer Intensivstation mit invasiver Candidiasis, die alle erfolgreich mit dem Echinocandin-Antimykotikum behandelt werden konnten. Die Caspofungin-Therapie dauerte im Durchschnitt 29,8 Tage, die Erhaltungsdosis lag zwischen 1 und 3 mg/kg Körpergewicht täglich. Die Verträglichkeit bei den Frühgeborenen war gut.

Quelle

Odio CM. Pharmacokinetics of caspofungin in six premature neonates with invasive candidiasis at a neonatal intensive care unit. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Therapiehinweise

Myokardinfarkt

Aldosteron-Antagonist verbessert Überlebenschancen von Risikopatienten

Patienten nach einem Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz profitieren von der zusätzlichen Gabe des selektiven Aldosteron-Antagonisten Eplerenon. In einer Phase-III-Studie wurde unter anderem eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit sowohl nach 30-tägiger als auch nach durchschnittlich 16-monatiger Therapie gezeigt. Aktuelle Daten wurden auf einer von Pfizer im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie veranstalteten Pressekonferenz in Dresden im Oktober 2005 vorgestellt.

Myokardinfarkte zählen trotz deutlicher therapeutischer Fortschritte zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Einen besonderen Risikofaktor für die Sterblichkeit nach einem Myokardinfarkt stellt beispielsweise die linksventrikuläre Funktionseinschränkung (LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction $\leq 40\%$) dar.

Eine neue therapeutische Option für Patienten, die unmittelbar nach einem Myokardinfarkt eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung (LVEF $\leq 40\%$) und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz zeigen, stellt die zusätzliche Therapie mit dem selektiven Aldosteron-Antagonisten Eplerenon (Inspra®) dar.

Aus pathophysiologischer Sicht ist das Mineralocorticoid Aldosteron entscheidend an Prozessen beteiligt, die für die Prognose von Patienten nach einem Myokardinfarkt ungünstig sind: Hier sind beispielsweise, neben einer Flüssigkeitsretention und Veränderungen im Elektrolythaushalt, proinflammatorische und profibrotische Effekte des Hormons sowie eine Steigerung des Sympathikotonus zu nennen.

In einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 6632 Patienten, die unmittelbar nach einem Myokardinfarkt an linksventrikulärer Funktionseinschränkung (LVEF $\leq 40\%$) litten und klinische Zei-

chen einer Herzinsuffizienz aufwiesen, konnte eine dementsprechend günstige Wirkung des selektiven Aldosteron-Antagonismus gezeigt werden: Die zusätzliche Einnahme von Eplerenon zur Standardtherapie (meist ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonist und Betablocker) führte nach durchschnittlich 16 Monaten zu einer verglichen mit

Placebo signifikanten Reduktion sowohl der Gesamtsterblichkeit als auch der kardiovaskulären Letalität und Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (EPHESUS, Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study). Die Patienten waren zwischen 3 und 14 Tagen nach dem Myokardinfarkt randomisiert mit zunächst 25 und nach 4 Wochen mit 50 mg Eplerenon behandelt worden.

In einer aktuellen Subanalyse dieser Studie zeigte sich, dass der klinische Nutzen der zusätzlichen Therapie mit Eplerenon bereits nach 30 Tagen bestand, im Vergleich zu Placebo waren

- die Gesamtsterblichkeit und
- die kardiovaskuläre Letalität signifikant reduziert (Abb. 1).

Das Risiko für kardiovaskuläre Letalität und Krankenhauseinweisungen aufgrund kardialer Ereignisse sowie das Risiko für den plötzlichen Herztod wa-

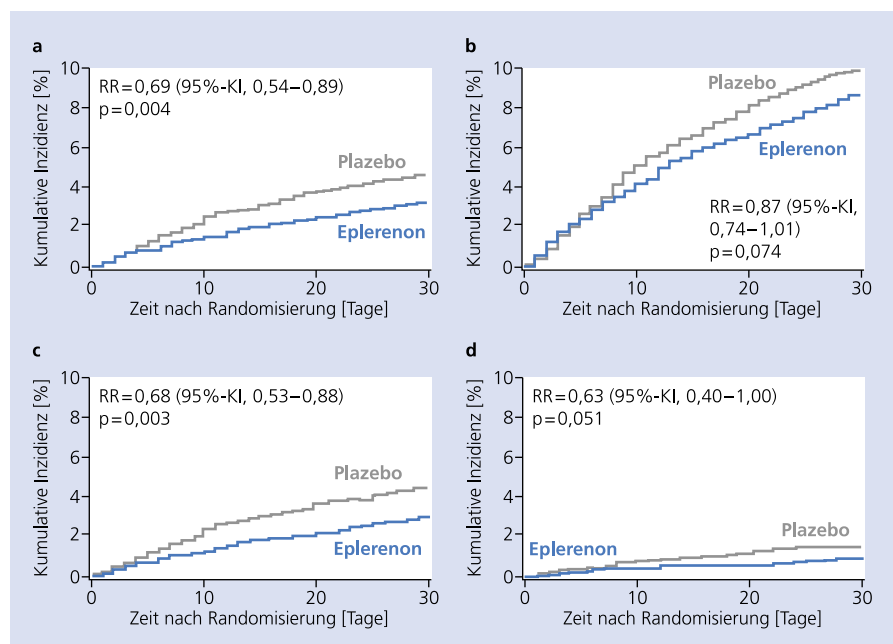


Abb. 1. Ergebnisse einer Subanalyse der EPHESUS-Studie: Einfluss der zusätzlichen Therapie mit Eplerenon auf die Gesamtsterblichkeit (a), die kardiovaskuläre Letalität und Krankenhauseinweisungen aufgrund kardialer Ereignisse (b), die kardiovaskuläre Letalität (c) und den plötzlichen Herztod (d) (RR=relatives Risiko, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall) [nach Pitt B, et al. 2005]

ren im Vergleich zu Placebo um 32 und 37 % reduziert (**Abb. 1**).

Die Therapie mit Eplerenon wurde gut vertragen. Nebenwirkungen aufgrund von Interaktionen mit Geschlechtshormon-Rezeptoren (z.B. Gynäkomastie) traten vergleichbar häufig auf wie bei der Gabe von Placebo. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Eplerenon, das als Aldosteron-Antagonist die zelluläre Natriumionen-Aufnahme im Austausch gegen Kaliumionen verhindert, kann es bei mit Eplerenon behandelten Patienten zu Veränderungen des *Kaliumionen-Haushalts* kommen: So wurden über den Zeitraum von durchschnittlich 16 Monaten in der Ephesus-Studie zum einen signifikant mehr Hyperkaliämien (5,5 vs. 3,9 %, $p=0,002$) und zum anderen signifikant weniger Hypokaliämien (8,4 vs. 13,1 %, $p<0,001$) bei mit Eplerenon behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Die *Kaliumionen-Serumspiegel* sollten deshalb *kontrolliert* und *Kontraindikationen*

(z.B. Kaliumionen-Serumspiegel $<5,0$ mmol/l, mäßige bis schwere Niereninsuffizienz und den Kaliumionen-Haushalt-beinflussende Begleitmedikation) *beachtet* werden. Möglicherweise ist dann auch vor dem Hintergrund proarrhythmogener Wirkung von Hypokaliämien eine gewisse Steigerung der Kaliumionen-Serumspiegel sogar positiv zu bewerten.

In weiteren Subgruppen-Analysen konnte gezeigt werden, dass auch Patienten, die durch weitere *zusätzliche Risikofaktoren* wie beispielsweise Diabetes mellitus besonders gefährdet sind, von der zusätzlichen Therapie mit Eplerenon profitieren.

Nationale und internationale Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, DGK und European Society of Cardiology, ESC) *empfehlen* aufgrund dieser Daten den Einsatz von Aldosteron-Antagonisten zusätzlich zur Standardmedikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung. Die amerikanischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology, ACC und American Heart Association AHA) empfehlen die Gabe von Aldosteron-Antagonisten bei Patienten nach Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung ($LVEF \leq 40\%$) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian W. Hamm, Bad Nauheim, Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle. Presse-Roundtable „Aktuelle Myokardinfarkttherapie – heute schon an morgen denken: Wie lässt sich die Prognose verbessern?“, veranstaltet von der Pfizer GmbH im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Dresden, 7. Oktober 2005.

Pitt B, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425–31.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Psoriasis-Arthritis und rheumatoide Arthritis

Adalimumab wirkt auf Gelenkschädigungen und Hautläsionen

Der TNF- α -Blocker Adalimumab ist seit August 2005 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit aktiver und progressiver Psoriasis-Arthritis, die auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) nicht angesprochen haben. Gleichzeitig wurde die Indikation bei rheumatoider Arthritis erweitert: Neben der Behandlung Erwachsener mit mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika nur unzureichend angesprochen haben, kann die Substanz jetzt auch initial bei schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden. Aktuelle Daten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Abbott im Rahmen des 33. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Mitte September 2005 vorgestellt.

Adalimumab (Humira®) ist ein gentechnisch hergestellter, vollständig humaner Antikörper, der sich spezifisch gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) richtet. TNF- α spielt sowohl bei der Psoriasis-Arthritis als auch bei

der rheumatoiden Arthritis eine Schlüsselrolle bei den Entzündungsvorgängen, die zur Gelenkzerstörung und übermäßigen Proliferation der Haut führen. Die Blockade durch Adalimumab unterbricht den Entzündungsprozess und da-

durch bessern sich rasch die Symptome an Gelenken und Haut, die Progression der Erkrankung wird gehemmt.

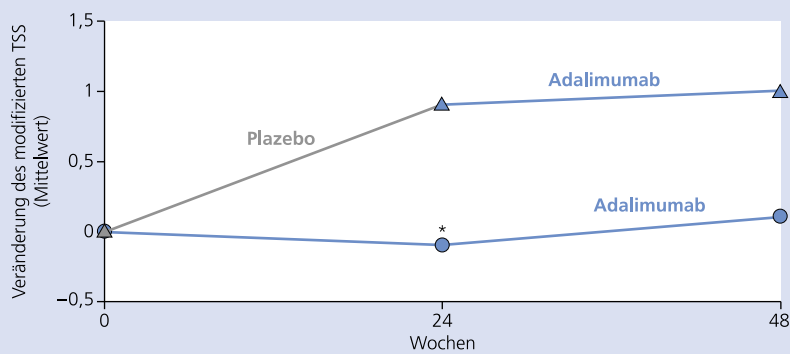
Psoriasis-Arthritis

Grundlage für die Zulassung von Adalimumab zur Therapie der Psoriasis-Arthritis war die ADEPT-Studie (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial), in der 313 Patienten doppelblind entweder alle 14 Tage

- 40 mg Adalimumab ($n=151$) oder
- Placebo ($n=162$) erhielten.

Die Studienteilnehmer hatten alle eine aktive Psoriasis-Arthritis, das heißt mehr als drei geschwollene und druckempfindliche Gelenke, und bei 69 Patienten waren mehr als 3 % der Körperoberfläche von Psoriasis betroffen.

Nach dem Score des American College of Rheumatology (ACR) erreichten nach 24 Wochen Behandlung mit Adalimumab 57 % der Patienten eine 20%ige (ACR 20), 39 % eine 50%ige (ACR 50) und 23 % eine 70%ige (ACR 70) Bes-



* $p < 0,001$ vs. Plazebo

Abb. 1. Einfluss der Therapie mit Adalimumab auf die radiologische Progression bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (radiologische Bestimmung von Knochenerosionen und Gelenkspaltveränderungen mit dem modifizierten TSS, angegeben ist jeweils die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) [nach Mease PJ, et al. 2005]

serung der *Krankheitsaktivität*. Bei Gabe von Plazebo zeigten rund 15 % der Patienten eine ACR-20-, 6 % eine ACR-50- und 1 % eine ACR-70-Ansprechrates (jeweils $p < 0,001$ vs. Adalimumab). Die radiologische Bestimmung von *Knochenerosionen* und *Gelenkspaltveränderungen* mit dem modifizierten Total-Sharp-Score (TSS) ergab eine signifikant geringere Progression der Erkrankung bei der Behandlung mit Adalimumab: In der Plazebo-Gruppe verschlechterte sich bis Woche 24 der TSS im Mittel um 0,9 Punkte, in der Adalimumab-Gruppe dagegen verbesserte sich der Score um 0,1 Punkte. In

der anschließenden offenen Behandlung konnte die Umstellung von Plazebo auf Adalimumab die Progression aufhalten (**Abb. 1**).

Auch die *Hautläsionen* besserten sich signifikant bei der Behandlung mit Adalimumab: Nach 24 Wochen sprachen laut PASI (Psoriasis Area and Severity Index) mit einer 75%igen Besserung 59 % und mit einer 90%igen Besserung 42 % der 69 Patienten an (**Abb. 2**).

Rheumatoide Arthritis

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Behandlung von Methotrexat-naiven Patienten mit schwerer rheuma-

toider Arthritis war die doppelblinde, randomisierte Studie PREMIER. Insgesamt 799 Patienten, die seit weniger als drei Jahren an rheumatoider Arthritis erkrankt und noch nicht mit Methotrexat vorbehandelt waren, erhielten entweder

- alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab oder
- wöchentlich 20 mg Methotrexat oder
- eine Kombination aus beiden Substanzen.

Die *Kombinationstherapie* beeinflusste im Verlauf von zwei Jahren die *Krankheitsprogression* am günstigsten. So sprachen in diesem Zeitraum bei der Behandlung mit Adalimumab plus Methotrexat signifikant mehr Patienten mit ACR 70 (47 %) und ACR 90 (27 %) an als bei der Therapie mit Adalimumab (28 % und 9 %) und Methotrexat (28 % und 13 %) allein ($p < 0,001$).

Eine *klinische Remission*, das heißt weniger als 2,6 Punkte im DAS 28 (Disease Activity Score für 28 Gelenke), erreichten 49 % der Patienten mit der Kombinationstherapie und jeweils 25 % der Patienten mit den Monotherapien ($p < 0,001$).

Auch bei der radiologischen Progression schnitt die Kombination besser als die Einzelsubstanzen ab: Nach zwei Jahren veränderte sich bei der Behandlung mit Adalimumab plus Methotrexat der TSS im Vergleich zum Ausgangswert um 1,9, bei der Therapie allein mit Adalimumab um 5,5 und mit Methotrexat um 10,4 ($p < 0,001$).

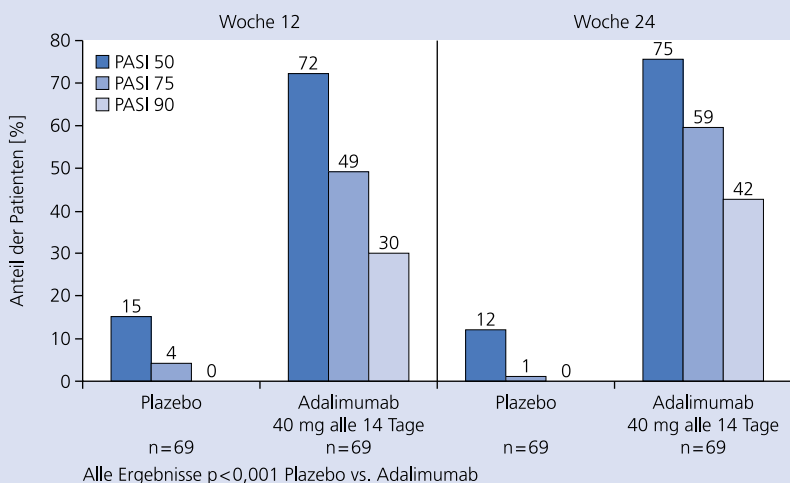


Abb. 2. Einfluss der Therapie mit Adalimumab auf die Hautläsionen bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (angegeben als Veränderungen im PASI) [nach Mease PJ, et al. 2004]

Quellen

- Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen, Dr. Frank Behrens, Frankfurt. Pressekonferenz „Eine neue Option für PsA-Patienten – Humira wirkt auf Haut und Gelenke“, veranstaltet von Abbott Immunology im Rahmen des 33. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Dresden, 15. September 2005.
- Mease PJ, Sharp JT, Ory P, et al. Adalimumab treatment effects on radiographic progression of joint disease in patients with psoriatic arthritis: Results from ADEPT. Vienna (Austria): EULAR, June 2005: Poster FRI0212.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study: ADEPT (Adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis)-trial. San Antonio (Texas): ACR, October 2004: Poster L6.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Kollagenosen

Bosentan bei systemischer Sklerodermie

Bosentan (Tracleer®) ist ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und einer damit assoziierten pulmonalen arteriellen Hypertonie die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert. Neue Studien zeigen außerdem, dass mit diesem Therapieprinzip auch Fingerulzera vermindert werden können, die ebenfalls eine mögliche Komplikation bei Sklerodermie-Patienten sind. Auf einem Symposium der Firma Actelion diskutierten Experten über die aktuellen Therapiemöglichkeiten bei dieser seltenen schweren Erkrankung.

Bosentan bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)

Pulmonale Hypertonie ist eine seltene Erkrankung und kann verschiedene Ursachen haben. Im Gegensatz zur systemischen Hypertonie, die meist nicht auf eine andere Grunderkrankung zurückzuführen ist, ist die pulmonale arterielle Hypertonie bei etwa 98 % der Patienten mit einer anderen Erkrankung assoziiert. Sehr häufig tritt eine PAH im Zusammenhang mit Kollagenosen auf, zum Beispiel mit systemischer Sklerodermie oder systemischem Lupus erythematoses. Die Angaben, bei welchem Anteil der Patienten mit diesen Erkrankungen eine PAH auftritt, schwanken immens. So werden bei Sklerodermie-Patienten Zahlen zwischen 10 und 40 % angegeben, bei systemischem Lupus erythematoses wird die Inzidenz etwas geringer geschätzt.

Eine PAH beeinträchtigt die Lebensqualität massiv und verkürzt die Lebenserwartung. Bei mit systemischer Sklerodermie assoziierter pulmonaler arterieller Hypertonie beträgt die mittlere Lebenserwartung ohne Behandlung nur etwa 1 Jahr. Die Diagnose wird oft spät oder möglicherweise bei manchen Patienten gar nicht gestellt, weil das Bewusstsein für diese seltene Erkrankung zu gering ist – man schätzt die Inzidenz in Deutschland auf 2000 bis 3000 Fälle im Jahr.

Bei Patienten mit PAH konnten erhöhte Endothelin-1-Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden, außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Endothelin-1-Werten und der Lebenserwartung gesehen. Endothelin 1 ist ein Zytokin, es wirkt unter anderem vaso-

konstriktorisch, proinflammatorisch und fördert die Zellproliferation. Daher ist der Endothelin-1-Rezeptor-Antagonismus ein Erfolg versprechender Therapieansatz. Man unterscheidet zwei Endothelin-1-Rezeptor-Subtypen, ET_{1A} und ET_{1B}, die in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich stark exprimiert werden. Bosentan (Tracleer®) hemmt beide Rezeptor-Subtypen.

In der BREATH-1-Studie (Bosentan: randomized trial of endothelin receptor antagonist therapy for pulmonary hypertension) wurden 213 Patienten mit PAH (idiopathisch oder mit systemischer Sklerodermie assoziiert) randomisiert mit Placebo oder Bosentan behandelt.

Die Dosierung von Bosentan betrug in den ersten 4 Wochen 62,5 mg zweimal täglich und anschließend 125 oder 250 mg zweimal täglich. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke.

Nach 16 Wochen hatte sich die Gehstrecke in der Placebo-Gruppe um 7,8 m verschlechtert, in den Bosentan-Gruppen dagegen um 36,4 m verbessert ($p < 0,001$).

Bosentan ist zugelassen zur Behandlung der PAH bei Patienten mit der funktionellen WHO-Klasse III, nachgewiesen wurde die Wirkung bei primärer PAH und bei mit systemischer Sklerodermie assoziierter PAH.

Bosentan zur Behandlung vaskulärer Komplikationen bei Kollagenosen

Das Raynaud-Syndrom wird als anfallsartig auftretende schwere Durchblutungsstörung meist der Finger, vor allem nach Kälteexposition, mit nur langsamer meist schmerzhafter Erwärmung beschrieben. Frauen sind viermal häufiger betroffen als Männer. Vor allem Patienten mit systemischem Lupus erythematoses und systemischer

Kurzinfo Bosentan

Pharmakokinetik

Bosentan kann oral eingenommen werden, die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 50 % und wird durch gleichzeitige Nahrungseinnahme nicht verändert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 3 bis 5 h erreicht, die Substanz wird zu 98 % an Plasmaproteine gebunden. Bosentan wird in der Leber metabolisiert und induziert Cytochrom P450 (CYP) 2C9 und CYP3A4 möglicherweise auch CYP2C19. Die terminale Halbwertszeit liegt bei etwa 5 h.

Wechselwirkungen

Bei Substanzen, die ebenfalls über CYP3A4 oder CYP2C9 verstoffwechselt werden, ist mit Wechselwirkungen zu rechnen, zum Beispiel bei Ciclosporin (Sandimmun®), Glibenclamid (z. B. Euglucon®), Ketoconazol (Nizoral®) und hormonhaltigen Kontrazeptiva. Betroffenen Frauen sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen werden, insbesondere weil Bosentan teratogen ist.

Unerwünschte Wirkungen

Bei etwa 11 % der Patienten treten Erhöhungen der Leber-Alaninaminotransferase-Werte bis zum Dreifachen des oberen Normalwerts auf. Eine strikte Überwachung der Werte während der Therapie ist daher indiziert (Messung vor Behandlungsbeginn und dann monatlich sowie 2 Wochen nach einer Dosissteigerung). Weitere unerwünschte Wirkungen sind unter anderem Kopfschmerzen oder Durchfall.

Sklerodermie sind betroffen (sekundäres Raynaud-Syndrom), aber es gibt auch ein primäres Raynaud-Syndrom ohne weitere Grunderkrankung. Das Spektrum reicht von wenigen Anfällen in den Wintermonaten bis hin zu mehrmals pro Woche auftretenden schweren und schmerzhaften Durchblutungsstörungen. Diese können zu digitalen Ulzera und zum Verlust von Gliedmaßen führen.

Endothelin 1 spielt bei der Vasokonstriktion eine wichtige Rolle und ist wie beschrieben bei Patienten mit systemischer Sklerodermie erhöht. So wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie untersucht, ob der Endothelin-1-Rezeptor-Antagonist Bosentan bei Patienten (n=122), die ein ausgeprägtes Raynaud-Syndrom assoziiert mit systemischer Sklerodermie haben, die Entstehung von Ulzera an den Fingern reduziert. Nach 16 Wo-

@ Links zum Thema

www.sklerodermie.info

Homepage des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie; man findet deutschlandweit Adressen von Ärzten, die sich mit Sklerodermie befassen

www.sklerodermie-selbsthilfe.de

Homepage der Sklerodermie-Selbsthilfe

chen Behandlung waren in der Bosentan-Gruppe im Mittel 1,4 neue Ulzera an den Fingern aufgetreten, in der Placebo-Gruppe 2,7 (p=0,0083). Bei der Heilung bereits bestehender Ulzera ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Bosentan besteht in dieser Indikation aber bisher keine Zulassung. Weitere Studien mit längerer Behandlungs-

zeit und schwerer betroffenen Patienten laufen.

Quellen

- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
- Prof. Dr. Dr. Thomas Krieg, Köln, Priv.-Doz. Dr. Gabriela Riemekasten, Berlin, Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad-Nauheim, Priv.-Doz. Dr. Markus Gaubitz, Münster, Prof. Dr. Michael Sticherling, Leipzig, Dr. Keihan Ahmadi-Simab, Bad Bramstedt. Symposium und Fachpressegespräch „Endothelin-Rezeptor-Antagonismus bei Kollagenosen – Standortbestimmung und zukünftige Perspektiven“, Frankfurt am Main, 23. November 2005, veranstaltet von der Firma Actelion.
- Heinzl S. Bosentan bei pulmonaler Hypertonie. *Arzneimitteltherapie* 2002;25:74-6.

Bettina Polk,
Stuttgart

Osteoporose

Weniger Oberschenkelhalsfrakturen durch Knochendichte-Screening?

In einer Bevölkerungs-basierten Kohortenstudie mit Personen über 65 Jahren nahm durch eine Knochendichte-Messung die Sechs-Jahres-Rate an Oberschenkelhalsfrakturen um 36 % ab. Wie es zu diesem hohen Rückgang kommen konnte, muss nun weiter untersucht werden.

Personen mit einer niedrigen Knochendichte haben ein erhöhtes Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen. Doch fehlen bislang prospektive kontrollierte Studien zu der Frage, ob bevölkerungsbasiert durchgeführte Knochendichtemessungen die Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen senken können. Das Fehlen randomisierter Studien zeigt sich auch in kontroversen Leitlinien, in denen entweder aufgrund einer indirekten Evidenz ein Osteoporose-Screening für Frauen über 65 Jahren empfohlen wird (z. B. Leitlinie der U.S. Preventive Services Task Force) oder aber von einem generellen Screening älterer Personen wegen mangelnder Evidenz abgeraten wird (z. B. Leitlinie der National Institutes of Health, NIH).

Nun wurde in einer zwar nicht randomisierten, aber zumindest kontrollierten Kohortenstudie der Einfluss einer Knochendichte-Messung mit der DEXA-Methode (Dual-energy x-ray absorptiometry) auf die Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen untersucht. Die Teilnehmer stammten aus der Cardiovascular Health Study (CHS), einer in vier US-amerikanischen Bundesstaaten durchgeführten Longitudinalstudie zur Erfassung von Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen.

Zusätzlich wurden im Rahmen der vorliegenden Studie die Teilnehmer aus zwei der Bundesstaaten bei ihren jährlichen Kontrollterminen zusätzlich per DEXA untersucht (Kalifornien und Pennsylvania, n = 1422) und mit den

Teilnehmern ohne DEXA-Messungen, die eine übliche medizinische Behandlung erhielten (Maryland und North Carolina, n = 1685), verglichen. Dazu wurden während einer Nachbeobachtung von sechs Jahren Mitteilungen über Oberschenkelhalsfrakturen bei den Studienprobanden ausgewertet. Die Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen pro 1000 Personenjahren betrug 4,8 in der Gruppe mit Knochendichtemessung und 8,2 in der Gruppe mit der üblichen medizinischen Versorgung. Nach Adjustierung bedeutet dies eine relative Risikoreduktion von 36 % über 6 Jahre, wobei Männer und Frauen gleichermaßen profitierten. Am stärksten machte sich der Unterschied bei Personen über 85 Jahre bemerkbar.

Diskussion

Die Studie kann aufgrund ihres Designs natürlich keine Erklärung für diese sehr deutliche Risikoreduktion liefern. Es gibt lediglich schwache Hinweise, dass zumindest einige gescreente Personen mit einer zu geringen Knochendichte Calcium- und Bisphosphonat-Präparate erhalten haben, insgesamt war die Zahl dieser Studienteilnehmer aber

sehr klein. Immerhin nahmen Teilnehmer aus der Gruppe mit Knochendichte-Messung insgesamt mehr Multivitamin-Präparate zu sich als die Teilnehmer der Kontroll-Gruppe. Diese Tatsache reicht aber als Erklärung für die großen Inzidenzunterschiede nicht aus. Weiterhin war bei den gescreenten Personen eine geringere Anzahl von Stürzen festzustellen – der Grund ist nicht klar. Die Autoren halten es daher für wahrscheinlich, dass ein nicht erhobener Parameter das Studienergebnis möglicherweise sehr stark beeinflusst hat.

In einem Kommentar wird darauf aufmerksam gemacht, dass in Therapiestudien mit Osteoporose-Patientinnen unter Alendronsäure (Fosamax®) oder Risedronsäure (Actonel®) eine Reduktion des Oberschenkelhalsfraktur-Risikos von 40 % bis 50 % erzielt wird. Es ist daher nicht nachzuvollziehen, wie durch einen diagnostischen Vorgang

wie die Knochendichte-Messung in einer bevölkerungsbasiert ausgewählten Kohorte eine Risikoreduktion von 36 % zustande kommen kann.

Eine mögliche Erklärung liegt vermutlich im Studiendesign selbst, bei dem nicht berücksichtigt wurde, dass die Inzidenz für Oberschenkelhalsfrakturen in verschiedenen geographischen Gebieten unterschiedlich ist und sich in den USA je nach Bundesland zwischen 20 % und 40 % bewegt. So ist in Pennsylvania, wo in dieser Studie die Knochendichte gemessen wurde, die Oberschenkelhalsfraktur-Inzidenz eher gering, während North Carolina und Maryland in Gebieten mit einem etwas höheren Risiko liegen.

Zum anderen war der Körpermassenindex, einer der stärksten Prädiktoren für eine Oberschenkelhalsfraktur, nur bei den Teilnehmern der Gruppe mit Knochendichte-Messung bekannt – mögli-

cherweise waren die Risiken in den beiden Kohorten nicht gleich verteilt.

Die Unterschiede dürften damit nur zu einem kleineren Teil auf die Intervention selbst zurückzuführen sein und haben damit nicht die Aussagekraft, die für eine Veränderung von Empfehlungen nötig wäre. Das scheint aber momentan auch gar nicht so dringend geboten, da heute noch nicht einmal bei Frauen über 65 Jahren mit eindeutigen Risikofaktoren für eine Osteoporose in einer annähernd zufrieden stellenden Zahl eine Knochendichte-Messung durchgeführt wird.

Quellen

Kern LM, et al. Association between screening for osteoporosis and the incidence of hip fracture. *Ann Intern Med* 2005;142:173–81.

Cummings SR. Bone density screening: a new level of evidence? *Ann Intern Med* 2005;142:217–9

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Schlaganfall

Undifferenzierte Antibiose in der Frühphase nicht wirksam

Eine antibiotische Behandlung aller Patienten mit akutem Schlaganfall ist weder in der Lage, fieberhafte Infekte zu verhindern, noch in der Lage, das klinische Behandlungsergebnis zu verbessern.

Infektionen sind eine schwerwiegende Komplikation nach akutem Schlaganfall. Patienten, die eine Infektion insbesondere eine Pneumonie erleiden, haben eine schlechtere Prognose und eine höhere Sterblichkeit. Fieberhafte Infekte erhöhen auch das Risiko eines frühen Reinsults.

Die ESPIAS-Studie (Early systemic prophylaxis of infection after stroke) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in die Patienten im Alter >18 Jahre mit ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten entweder intravenös Levofloxacin 500 mg/d (Tavanic®) für drei Tage oder Placebo.

Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Infektionen innerhalb der ersten sieben Tage nach Schlaganfall und sekundäre Endpunkte waren der neurologische Befund und die Sterblichkeit nach 90 Tagen.

Die Fallzahlschätzung hatte eine Populationsgröße von 240 Patienten identifiziert, um eine 15%ige Risikoreduktion für Infektionen zu entdecken.

Die Studie wurde aber vorzeitig abgebrochen, nachdem 136 Patienten eingeschlossen waren.

Die kumulative Infektionsrate betrug in beiden Behandlungsgruppen am 1. Tag 6 %, am 2. Tag 10 bis 12 %, am 3. Tag 12 bis 15 %, am 7. Tag 16 bis 19 % und nach 90 Tagen 30 bis 33 %. Keiner der Unterschiede war signifikant. Auch bei den anderen klinischen Endpunkten

nach 90 Tagen ergaben sich keine Unterschiede.

In einer logistischen Regressionsanalyse war ein gutes Behandlungsergebnis nach 90 Tagen umgekehrt korreliert mit der Schwere des Schlaganfalls und mit der Behandlung mit Levofloxacin.

Kommentar

Diese wichtige Studie aus Spanien zeigt, dass es keinen Sinn hat, unkritisch alle Patienten mit akutem Schlaganfall mit einem Antibiotikum zu behandeln, bevor tatsächlich ein fieberhafter Infekt auftritt. Im Gegenteil, die Prognose wird durch die Gabe des Antibiotikums sogar verschlechtert. Die Schlussfolgerung aus der Studie ist, dass mit einer antibiotischen Behandlung erst dann begonnen werden sollte, wenn nach einem Schlaganfall ein fieberhafter Infekt auftritt.

Quelle

Chamorro A, et al. The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495–500.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

Antibiotika

Hohe Verordnungszahlen begünstigen Resistenzen

In einem ersten europaweiten Projekt zur Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen ergibt sich im Ländervergleich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Antibiotika-Verbrauch und Antibiotika-Resistenz.

Die Entwicklung einer Antibiotika-Resistenz ist ein komplexer Vorgang, setzt aber in der Regel den Kontakt eines Bakterienstamms mit dem Antibiotikum voraus. Die große Variabilität der Resistenzraten von Bakterien gegen verschiedene Antibiotika-Klassen in den Regionen Europas – hohe Resistenzraten in Süd- und Zentraleuropa, niedrige in Nordeuropa – wird unter anderem auf die unterschiedliche Verschreibungspraxis von Antibiotika in den einzelnen Ländern zurückgeführt. Der Nachweis eines solchen Zusammenhangs ist aber nicht ganz einfach. Zum einen sind valide Daten über den Antibiotika-Verbrauch nicht immer ohne weiteres zugänglich, zum anderen müssen die Daten für eine Analyse erst aufbereitet werden, beispielsweise entsprechend der Verordnung einzelner Antibiotika-Klassen oder den applizier-

ten Dosen bei einer bestimmten Indikation. Nur dann können Aussagen über Assoziationen zwischen Resistenz und Verbrauch hergestellt werden. Ein erster Versuch, sich europaweit einen Überblick zu verschaffen, wurde mit dem European-Surveillance-of-Antimicrobial-Consumption(ESAC)-Projekt unternommen. Dazu wurden Daten über den Antibiotika-Verbrauch im ambulanten Sektor erhoben und ins Verhältnis zu bekannten Resistenzdaten gesetzt.

Die Angaben über den Antibiotika-Verbrauch in 26 europäischen Ländern wurden entweder aus Datensätzen von Kostenträgern (z.B. Krankenkassen) erhalten oder aus Verkaufszahlen der pharmazeutischen Industrie oder des Großhandels ermittelt. Daraus wurde die Anzahl der definierten Tagesdosen pro 1000 Einwohner pro Tag errechnet – aufgeschlüsselt entsprechend der

anatomisch-therapeutisch-chemischen Antibiotika-Klassifikation der WHO (anatomic therapeutic chemical classification, ATC). Die Zahlen zum Antibiotika-Verbrauch wurden mit Angaben zur Antibiotika-Resistenz der wichtigsten Krankheitserreger im ambulanten Bereich (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*) korreliert.

Die Verordnungszahlen der Antibiotika variierten innerhalb Europas erheblich: Die meisten Antibiotika-Tagesdosen pro 1000 Einwohner erhielten die Franzosen (32,2), die wenigsten die Niederländer (10,0). Auch in Deutschland ist die Verordnungspraxis relativ restriktiv (Abb. 1).

In den meisten Ländern ergab sich eine Verschiebung der Verordnungshäufigkeit weg von den älteren Antibiotika mit engem Erregerspektrum hin zu den modernen Breitspektrum-Antibiotika.

In Ländern mit einem hohen Antibiotika-Verbrauch zeigten sich ausgeprägte saisonale Unterschiede mit Verordnungsspitzen im Winter. In nördlichen Ländern waren diese winterlichen Spitzen sehr viel weniger ausgeprägt.

Die Raten der Antibiotika-Resistenz korrelierten mit den Verordnungszahlen. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen der Resistenzsituation und den hohen Antibiotika-Verbrauchszahlen in Süd- und Osteuropa im Vergleich zu Nordeuropa hin.

Damit ist nun bestätigt worden, was schon lange vermutet wurde – ein hoher Antibiotika-Verbrauch geht mit einer erhöhten Resistenzrate einher. Die Ursachen für die unterschiedliche Verschreibungspraxis sind vielschichtig. So werden beispielsweise Atemwegsinfektionen in den verschiedenen Ländern unterschiedlich eingestuft und entsprechend unterschiedlich erfolgt dann der Einsatz von Antibiotika. Auch Unterschiede in der Inzidenz von Ansteckungen (z.B. in Kindergärten, Schulen) oder Unterschiede im kulturellen Umgang mit (banalen) Infekten können zu den unterschiedlichen Verordnungszahlen führen. Einen nicht zu unterschätzenden Einfluss haben auch die Marketingaktivitäten der pharma-

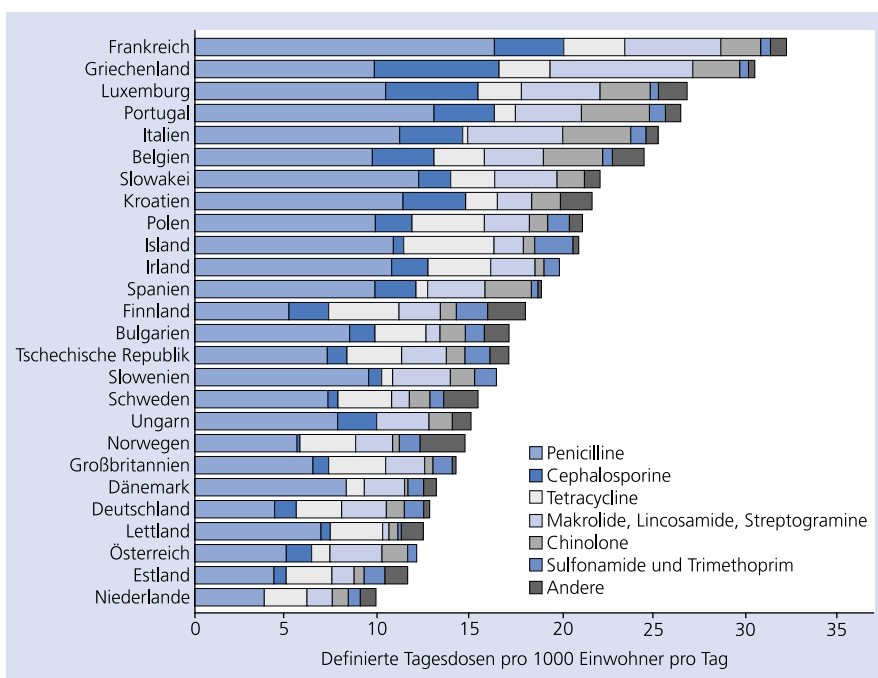


Abb. 1. Antibiotika-Verbrauch in 26 europäischen Ländern (ambulanter Bereich, 2002) [nach Goossens H, et al.]

zeutischen Industrie. Durch Eingriffe von politischer Seite kann gegenreguliert werden.

Die vorliegende Untersuchung ist ein weiterer Beleg für die schon durch zahlreiche andere Studien unterstützte Hypothese, dass der Antibiotika-Verbrauch die wichtigste, wenn nicht gar die einzige treibende Kraft für die Ausbildung einer Antibiotika-Resistenz ist. Da das Zeitintervall bis zum Auftreten einer Resistenz sehr viel kleiner ist als das Zeitintervall bis zum Verschwinden der Resistenz nach Reduktion der Verordnungen, sollte beim Auftreten von Resistenzen sofort gehandelt werden.

Der gefundene Zusammenhang mag auf den ersten Blick fast banal erscheinen – doch war das Ergebnis nicht un-

bedingt vorherzusehen. In einem Kommentar zu dieser Untersuchung werden zahlreiche Einflüsse aufgezählt, die das Ergebnis auch hätten anders ausfallen lassen können. Danach ist die Angabe der definierten Tagesdosen auf Erwachsene bezogen – möglicherweise werden deshalb in Ländern mit vielen Kindern mehr Personen behandelt, als die rein rechnerische definierten Tagesdosen angibt. Auch die Bakterien-Antibiotika-Interaktion kann in solchen Assoziationsstudien nicht genügend berücksichtigt werden, ebenso wenig wie beispielsweise die Bevölkerungsdichte. Wenn sich *trotz* dieser *Unzulänglichkeiten* aber dennoch eine *Korrelation* wie in dieser Studie ergibt, so muss dieser Zusammenhang sehr stark sein. Die Be-

rechnung ist also effizient, aber grob. Interventionen, so die Kommentatoren, werden sinnvollerweise erst dann möglich sein, wenn die *Analysen differenzierter* durchgeführt werden, beispielsweise unter besserer Berücksichtigung der komplexen Resistenz-Ökologie, der Diagnosegewohnheiten der Ärzte und der gezielten Vermarktung einzelner neuer Antibiotika.

Quellen

Goossens H, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365: 579–87.

Turnidge J, Christiansen K. Antibiotic use and resistance – proving the obvious. *Lancet* 2005;365:548–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Carbapeneme

Ertapenem bei Kindern mit komplizierten intra-abdominellen oder gynäkologischen Infektionen

Das Carbapenem Ertapenem erwies sich in der Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren mit intraabdominalen oder gynäkologischen Infektionen als klinisch und mikrobiologisch wirksam sowie als gut verträglich.

Ertapenem (Invanz®) ist bei Erwachsenen für die Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektion sowie von akuten gynäkologischen Infektionen, komplizierten Haut- und Weichgewebe-Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie und komplizierter Harnwegsinfektion/Pyelonephritis zugelassen. In einer multizentrischen offenen Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Carbapenems mit Ticarcillin/Clavulansäure bei Kindern mit komplizierten intraabdominellen Infektionen oder akuten gynäkologischen Infektionen verglichen. In die prospektive, randomisierte Untersuchung in 15 Zentren wurden Mädchen und Jungen im Alter zwischen drei Monaten und 17 Jahren aufgenommen und 3:1 in die Ertapenem- oder Ticarcillin/Clavulansäure-Gruppe randomisiert. Ertapenem wurde bei Kindern im Alter zwischen 13 und 17 Jahren in einer

Dosierung von 1 g täglich gegeben. Bei Kindern im Alter von drei Monaten bis zwölf Jahren wurde eine Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich gewählt. Ticarcillin/Clavulansäure wurde in einer Dosierung von 50 mg/kg alle vier bis sechs Stunden verabreicht. Die Therapie dauerte 3 bis 14 Tage bei akuten gynäkologischen Infektionen und 5 bis 14 Tage für intraabdominelle Infektionen. 81 Kinder erhielten Ertapenem, 24 Ticarcillin/Clavulansäure. Klinische und mikrobiologische Ansprechraten waren in der Ertapenem-Gruppe so gut wie in der Vergleichsgruppe, Nebenwirkungen traten ebenfalls in etwa vergleichbarer Häufigkeit auf.

In einer offenen Studie wurden pharmakokinetische Parameter von Ertapenem bei einer einzelnen intravenösen Dosierung bei 84 Kindern untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Ertapenem in einer Dosis von 1 g täglich bei Kindern im Alter

von 13 bis 17 Jahren und 15 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich bei Kindern im Alter von drei Monaten bis zwölf Jahren zu Plasmaspiegeln über 2 mg/l führt und dass die pharmakokinetischen Parameter denjenigen einer Standarddosierung bei Erwachsenen entsprechen. In Deutschland ist Ertapenem für die Behandlung von Kindern ab drei Monaten zugelassen. Für jüngere Kinder wird das Carbapenem derzeit noch nicht empfohlen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Quellen

Johnson J. et al. Safety and efficacy in an open-label study of ertapenem vs. ticarcillin/clavulanate in pediatric patients with complicated intra-abdominal infections or acute pelvic infections. 45th ICAAC, Washington, 17. Dezember 2005.

Mistry G. et al. Single dose pharmacokinetics (PK) of ertapenem (ERT) in pediatric patients. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegen *Arzneimitteltherapie express* Nr. 93 und 94 der *Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH* bei. Wir bitten um Beachtung.

Nebenwirkungen

HIV-Infektion

Umstellungsoptionen bei Nebenwirkungen und Non-Compliance

Eine Umstellung der antiretroviralen Behandlung bei HIV-infizierten Patienten kann sinnvoll sein, wenn Nebenwirkungen auftreten oder Patienten aufgrund der großen Zahl der täglich einzunehmenden Medikamente non-compliant werden. In mehreren Studien wurden Umstellungsstrategien untersucht.

Antiretrovirale Medikamente verbessern das Langzeitüberleben HIV-infizierter Patienten, führen aber auch zu neuen Problemen, die vor allem die Verträglichkeit und Langzeit-Compliance betreffen. In einer Reihe von Studien werden Strategien für eine *erfolgreiche Umstellung* zum Nutzen des Patienten dargelegt.

Die hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) sieht die Gabe von zwei nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) zusammen mit einem Protease-Inhibitor (PI) oder einem nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NNRTI) vor. In einigen Studien wurde der *Effekt* einer Umstellung auf ein *PI-sparendes Therapieregime* überprüft. In zwei Einzelstudien und einer Metaanalyse von insgesamt neun Umstellungsstudien ergab sich dabei ein konsistentes Bild:

- Patienten, die z.B. auf Nevirapin (Viramune®) oder Efavirenz (Sustiva®) umgestellt wurden, profitierten aufgrund eines *verminderten Risikos* für ein *Therapieversagen* durch Anstieg der Virusmenge oder Therapieabbruch.
- Bei einer Umstellung von Patienten auf Abacavir (z.B. Ziagen®) ist die *Wahrscheinlichkeit* für ein *Therapieversagen erhöht*, vor allem bei suboptimaler NRTI-Therapieeinstellung (z.B. primäre NRTI-Monotherapie).

Abacavir-basierte vereinfachte Therapien (drei NRTI inklusive einem Thymidin-Analogon) sollten so nur Patienten

verordnet werden, deren Vortherapie bekannt ist und die keine Mono- oder duple NRTI-Therapie erhalten haben.

Ein wichtiger *Grund* für eine *Behandlungsumstellung* sind *Nebenwirkungen* wie Dyslipidämie, Insulinresistenz oder Veränderungen in der Fettverteilung. Sind solche Nebenwirkungen aufgetreten, ist eine Umstellung vor allem bei Patienten sinnvoll, die weitere Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung haben.

Therapeutisch schwierig in den Griff zu bekommen sind immer noch die *Fettverteilungsstörungen*. In klinischen Studien mit einer Umstellung von einem PI auf ein vereinfachtes Regime ergaben sich keine Hinweise auf eine Verbesserung der Lipodystrophie in klinisch relevantem Ausmaß. Sinnvoll kann eine solche Umstellung dann sein, wenn man die Fettverteilungsstörung vermeiden oder zumindest verzögern will. In jüngster Zeit hat man neue Erkenntnisse über den *Einfluss* von NRTI auf die Entwicklung einer *Lipodystrophie* gewonnen. Vor allem das *Thymidin-Analogon* Stavudin (Zerit®) scheint eine Lipoatrophie zu induzieren. Die Substitution von Thymidin-Analoga durch Abacavir führt bei Patienten mit einer Lipoatrophie zu einer Fettzunahme, ohne die Spiegel von Lipiden, Glucose oder Lactat zu verändern.

NRTI-Umstellungen können auch sinnvoll sein, wenn die Lactat-Spiegel erhöht sind. Nicht alle NRTI oder NRTI-Kombinationen beeinflussen nämlich

die mitochondriale Aktivität im gleichen Ausmaß. Kontrollierte Studien fehlen hier aber noch.

Patienten unter einer PI-basierten Therapie, die aufgrund erhöhter Nüchtern-Lipid-Spiegel eine lipidsenkende Therapie benötigten, profitieren am ehesten von einer Umstellung auf Abacavir; unter Nevirapin oder Efavirenz ergaben sich leicht erhöhende Effekte auf den HDL-Cholesterol-Wert. Der Einfluss von Abacavir, Nevirapin oder Efavirenz auf die Triglycerid-Spiegel ist dagegen nicht besonders stark im Vergleich zu einer weiter fortgeführten PI-basierten Behandlung.

Bei Betrachtung aller arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen können, scheint Studien zufolge das Beibehalten einer PI-basierten HAART mit einem höheren Risiko für einen Therapieabbruch einher zu gehen verglichen mit einer Umstellung auf Efavirenz, Nevirapin oder Abacavir. Besonders *selten* sind die *nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche* unter Abacavir.

Ein weiterer Grund für eine Therapieumstellung ist die *Vereinfachung der Behandlung* durch die Verminderung der eingenommenen Tablettenzahl. In entsprechenden Studien wurde z.B. von einem PI auf ein NNRTI oder auf Abacavir umgestellt, ohne die NRTI-Medikation zu verändern. Dadurch wurde vor allem die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten reduziert, die Dosierungen gingen dagegen in weniger starkem Umfang zurück. Diese und weitere Studien liefern Belege dafür, dass eine Umstellung zu vereinfachten Einnahmemodalitäten bei gleichbleibender Effektivität die Therapietreue steigert.

Quelle

Maggiolo F, et al. Switch strategies in patients on effective HAART. J Antimicrob Chemother 2005;55:821–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Interaktionen

Interaktionen

Linezolid und Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder anderen Antidepressiva ist die Inzidenz des Serotonin-Syndroms nicht erhöht, so die Analyse der Daten aus 15 Phase-III- und -IV-Studien.

Das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid (Zyvoxid®) ist ein schwacher, reversibel und nicht selektiver Hemmer der Monoaminoxidase, es hat damit ein Potenzial für Wechselwirkungen mit adrenerg und serotonerg wirkenden Substanzen. Monoaminoxidase-Hemmer vermindern den Metabolismus von Serotonin, Folge sind erhöhte Serotonin-Spiegel. Denkbar wäre, dass bei der Kombination mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder anderen Antidepressiva ein Serotonin-Syndrom auftritt, das unter anderem mit Verhaltensänderungen, Hyperthermie, Zittern und Delirium einhergehen kann. In einer randomisierten doppelblinden Phase-

III-Studie mit 18 gesunden Männern und Frauen, ergab sich kein Hinweis auf eine Wechselwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und dem SSRI Paroxetin. In den anderen Phase-I- bis -III-Studien mit Linezolid trat ebenfalls kein Serotonin-Syndrom auf.

Nach der Markteinführung aber wurde über eine Reihe von Serotonin-Syndromen nach gleichzeitiger Gabe von Linezolid und SSRI sowie anderen Antidepressiva berichtet. Daher wurden die Daten von 15 Phase-III- und -IV-Studien auf diese potenziellen Interaktionen analysiert. In diesen Studien erhielten die Patienten Linezolid plus SSRI (n=117), Vergleichsantibiotikum plus

SSRI (n=127), Linezolid und ein tri-/tetrazyklisches oder ein anderes Antidepressivum (n=112) oder Vergleichsantibiotikum und ein tri-/tetrazyklisches oder anderes Antidepressivum (n=115). Die gleichzeitige Therapie dauerte in allen Fällen im Durchschnitt etwa 8,5 Tage.

Es ergab sich kein Hinweis auf eine erhöhte Häufigkeit eines Serotonin-Syndroms. Dennoch wird empfohlen, bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und Antidepressiva auf ein mögliches Serotonin-Syndrom zu achten.

Quellen

Jungbluth GL, Mendelson MH. Absence of pharmacodynamic interaction between linezolid and paroxetine in healthy volunteers. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Mendelson MH, et al. Evaluations of potential drug interactions of linezolid with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressants: analysis of phase 3 and 4 clinical trials. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk, Dr. Annemarie Musch

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Ver-

gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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