Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 8
August 2007

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
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-verlagsgesellschaft.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. Stephan Grabbe, Essen
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. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. 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 Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
WissenschaftlicheVerlagsgesellschaft mbH Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Leben um jeden Preis? 283

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Roland Büttner, Regensburg, und Annemarie Musch, Stuttgart
Exenatid
Inkretin-Mimetikum zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 284

Zertifizierte Fortbildung 290

Thomas H. Ittel, Stralsund
Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz 292

Übersicht

Sven Jungblut, Hagen Frickmann und Hans Joachim Gilfrich, Frankfurt
Rekurrierende neurokardiogene Synkopen 298
Therapeutische Optionen

Pharmakovigilanz

Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patricia Hirsch und Peter Dieckmann, Tübingen
Fehlkonnektion eines Perfusors an einen ZVK statt an einen Periduralanästhesie-Katheter 304

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen
Hyponatriämie durch Antidepressiva? 306

Klinische Studien

Analgetika: Sicherheit von COX-2-Hemmern und NSAR 308
Pankreaskarzinom: Adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin 309

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 311
Therapiehinweise 314
Kongresse, Symposien, Konferenzen 318

Impressum 320

Leben um jeden Preis?

Viele Menschen beschäftigt die Frage, ob ein Leben um jeden Preis, wie viel Medizin am Lebensende sinnvoll ist. Angesichts der gewaltigen Fortschritte der modernen Medizin fürchten sie ein Scheinleben, wie es der deutsche Schriftsteller Hermann Kester (1900–1996) einmal beschrieben hat: „ Die Fortschritte der Medizin sind ungeheuer. Man ist sich seines Todes nicht mehr sicher."

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der ETHICATT-Studie [Intens Care Med 2007;33:104–10], in der die persönlichen Vorstellungen von Ärzten, Pflegepersonal, Patienten nach Intensivtherapie und Angehörigen von überlebenden und verstorbenen Intensivpatienten aus sechs Ländern analysiert wurden. Überraschenderweise spielte die Lebensqualität für Ärzte und Pflegepersonal in der Selbsteinschätzung eine sehr viel größere Rolle als die Lebenszeit im Vergleich zu Patienten und Angehörigen. Während für 88 % der Ärzte und 87 % des Pflegepersonals die Lebensqualität wichtiger war als der Wert des Lebens selbst, war dies bei Patienten nur in 51 % und bei Angehörigen nur in 63 % der Fall. Doch wenn Ärzte und Pflegepersonal ihre Einschätzung in Bezug auf den Patienten vornahmen, wurde der Wert des Lebens für den Patienten mit 69 % bzw. 65 % deutlich höher bewertet als bei der Selbsteinschätzung. Ähnlich sind die Ergebnisse zu einer aktiven Lebensverlängerung mit allen zur Verfügung stehenden Maßnahmen: Nur 6 % der Ärzte und 9 % des Pflegepersonals, aber 40 % der Patienten und 32 % der Angehörigen wünschten eine maximale Behandlung. Auch lehnten Ärzte und Pflegepersonal im Falle einer terminalen Erkrankung eine Aufnahme auf die Intensivstation oder eine Reanimation oder Beatmungstherapie deutlich häufiger ab als Patienten und Angehörige. Während nur etwa 20 % der Ärzte und des Pflegepersonals eine intensivmedizinische Behandlung bei einer terminalen Erkrankung wünschten, war dies bei Patienten in 62 % und bei Angehörigen in 55 % der Fall. Insgesamt korrelierte bei allen Befragten der Wunsch nach lebensverlängernden Maßnahmen mit der Überlebensprognose, 96 % wünschten eine Intensivtherapie, wenn sich daraus eine gute Lebensqualität für mindestens 12 Monate ergeben würde. Wenn eine Intensivtherapie jedoch nur für einen Monat die Lebensqualität verbessert, befürworteten nur noch 49 % eine solche Behandlung.

Die erheblichen Unterschiede in der Bewertung von Maßnahmen am Lebensende bei Ärzten und Pflegekräften auf der einen und Patienten und Angehörigen auf der anderen Seite sind schon überraschend. Bei der Interpretation der Daten ist allerdings auch zu bedenken, dass Ärzte und Pflegepersonal jünger und gesund waren, im Unterschied zu den befragten Postintensiv-Patienten. Vereinfachend könnte man schlussfolgern: Personen mit Insider-Kenntnissen schätzen die Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin sehr viel kritischer ein als Laien. Dies wirft eine Reihe von Fragen auf: Sind die hohen Erwartungen an die moderne Intensivmedizin das Ergebnis unrealistischer Darstellungen in entsprechenden Medien? Werden die Möglichkeiten der Medizin als Folge entsprechender medialer Beeinflussung von Laien überschätzt? Werden die Grenzen der modernen Intensivmedizin auch von uns Ärzten zu wenig kommuniziert? Auch muss es nachdenklich stimmen, dass Patienten, die von der intensivmedizinischen Behandlung prognostisch profitieren, also überlebt haben (dies bedeutet natürlich eine positive Selektion), die intensivmedizinische Behandlung sehr viel positiver bewerten als die Agierenden. Müssen wir uns also von unseren persönlichen Einschätzungen und Bewertungen distanzieren, wenn es darum geht, die Wertvorstellungen des Patienten und seinen vermeintlichen Willen bezüglich einer intensivmedizinischen Behandlung zu eruieren?

Doch zeigt die Erhebung auch, dass die Angst vor dem eigenen Tod oder dem Verlust eines Angehörigen häufig dazu führt, an einem Leben „um jeden Preis" festzuhalten, unabhängig von den damit einhergehenden Qualen. Gerade daraus ergibt sich für uns Ärzte die Verantwortung, schwerstkranke oder sterbende Patienten und Angehörige über die Prognose und die Grenzen einer intensivmedizinischen Behandlung objektiv zu informieren, und zwar im Sinne eines gut gemeinten milden Paternalismus.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Exenatid

Inkretin-Mimetikum zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Roland Büttner, Regensburg, und Annemarie Musch, Stuttgart

Mit Exenatid (Byetta®) steht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die keine zufriedenstellende Blutzucker-Einstellung mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen erreichen, eine neue Therapieoption zur Verfügung; es ist in ausgewählten Fällen eine Alternative zur Gabe von Insulin.
Die Zulassung für das erste Inkretin-Mimetikum, das in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen anzuwenden ist, wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde im November 2006 erteilt, Exenatid ist in Deutschland seit dem 18. April 2007 verfügbar.

Arzneimitteltherapie 2007;25:284–9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann mit fortschreitender Erkrankung meist die angestrebte normnahe Blutzucker-Einstellung – laut Definition der Deutschen Diabetesgesellschaft: präprandialer oder Nüchternblutzucker-Wert = 80 bis 120 mg/dl und HbA_{1c}-Wert < 6,5 % – mit Lebensstilumstellung und oralen Antidiabetika nicht mehr erreicht werden: Die Gabe von Insulin wird erforderlich. Ein *alternativer Behandlungsansatz* steht nun mit dem ersten Inkretin-Mimetikum Exenatid (Byetta®) zur Verfügung.
In den USA ist Exenatid bereits seit 2005 zur Therapie von Typ-2-Diabetikern, bei denen mit oralen Antidiabetika keine zufriedenstellende glykämische Kontrolle erreicht wurde, zugelassen. In Europa erfolgte die Zulassung im November 2006.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Inkretin-Mimetika imitieren die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verminderte Inkretin-Wirkung, das heißt, sie bewirken, wie die bei Gesunden postprandial freigesetzten Dünndarmhormone – „Gastric inhibitory peptide" und „Glucagon-like peptide 1" (GIP bzw. GLP-1, Inkretine) – , unter anderem in den pankreatischen Langerhans-Inseln eine Steigerung der Insulin-Sekretion und eine Reduktion der Glucagon-Sekretion.
Dieser Effekt, der Inkretin-Effekt, ist bei Typ-2-Diabetikern vermindert: Bei ihnen kann nach oraler Glucose-Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe von Glucose keine rasche und deutliche Steigerung der Insulin-Sekretion festgestellt werden. Hierfür scheinen unter anderem eine verminderte GLP-1-Sekretion und eine verminderte Sensitivität der Beta-Zellen gegenüber GLP-1 verantwortlich zu sein.
Zusätzlich sind für GLP-1 hemmende Effekte auf die Magenentleerungsgeschwindigkeit und eine Appetitminderung beschrieben worden, was im Hinblick auf die meist zugrunde liegende Adipositas auch zu einer kausalen Therapie des Typ-2-Diabetes beitragen könnte.
Exenatid ist ein synthetisches Analogon von Exendin-4, einem Protein aus dem Speichel einer nordamerikanischen Krustenechse (**Abb. 1**), das humanem GLP-1 ähnelt und am humanen GLP-1-Rezeptor wirkt (**Abb. 2**). Im Gegensatz zu GLP-1, das physiologischerweise eine sehr kurze Halbwertszeit von weniger als zwei Minuten hat, wird Exenatid nicht durch die Dipeptidylpeptidase IV abgebaut und kann so eine längere Wirkung entfalten.

Abb. 1. Nordamerikanische Krustenechse (Heloderma suspectum)

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Exenatid sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [1]. Nach subkutaner Applikation werden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 maximale Plasmaspiegel nach 2 Stunden erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt proportional bei einer Dosissteigerung von 5 auf 10 µg zu.

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Büttner, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: roland.buettner@klinik.uni-regensburg.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

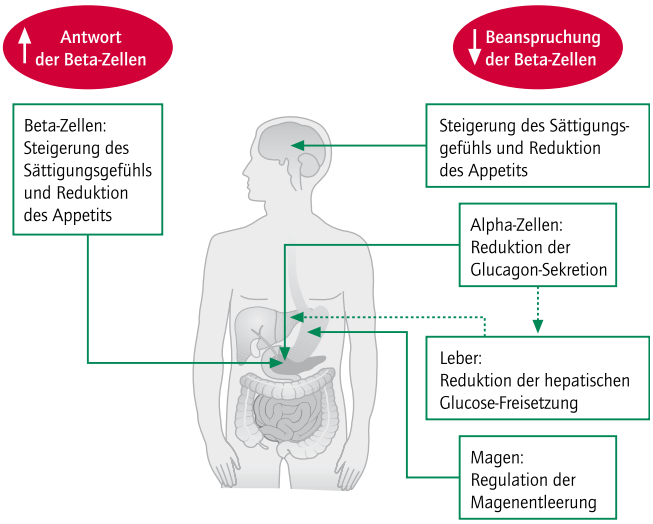


Abb. 2. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): Wirkungen des Inkretinhormons beim Menschen

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten zu Exenatid [1]

Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max})	2 h
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}, nach einer subkutanen Exenatid-Dosis von 10 µg)	211 pg/ml
Mittlere Bioverfügbarkeit $AUC_{0-\infty}$ (nach einer subkutanen Exenatid-Dosis von 10 µg)	1 036 pg x h/ml
Mittleres scheinbares Verteilungsvolumen	28 l
Elimination (dosisunabhängig)	Hauptsächlich glomeruläre Filtration mit anschließender Proteolyse
Mittlere scheinbare Clearance (dosisunabhängig)	9 l/h
Mittlere terminale Halbwertszeit (dosisunabhängig)	2,4 h

Die Plasmakonzentration ist vom Applikationsort weitgehend unabhängig.
Exenatid wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 2,4 Stunden. Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist die renale Clearance gegenüber der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion um 13 bzw. 36 % reduziert. Nach bisher vorliegenden Daten ist bei diesen Patienten keine Dosisreduktion erforderlich. Dagegen ist die Clearance bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) deutlich verringert, so dass Exenatid hier nicht angewendet werden sollte.
Daten zu Patienten mit *Leberfunktionsstörungen* liegen bislang nicht vor. Da Exenatid primär über die Nieren ausgeschieden wird, dürften Lebererkrankungen keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik haben.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin (z.B. Glucophage®) und/oder Sulfonylharnstoffen (z.B. Glimepirid, Amaryl®) nicht (mehr) zufriedenstellend therapiert werden konnten, wurde in drei dreifachblind, Plazebo-kontrolliert und randomisiert durchgeführten Phase-III-Studien in den USA untersucht [1–4]. Primärer Endpunkt war die Senkung des *HbA_{1c}-Werts*. Ein sekundärer Endpunkt war der Einfluss auf das *Körpergewicht*.
Die Patienten erhielten jeweils zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen Exenatid oder Plazebo. Die Dosis von Metformin betrug mindestens 1 500 mg/Tag (in Kombination mit Sulfonylharnstoffen 1 500 mg/Tag), bei den Sulfonylharnstoffen wurde die maximal effektive Dosis eingesetzt. In den ersten vier Behandlungswochen injizierten alle Patienten der Exenatid-Gruppen jeweils zweimal täglich 5 µg Exenatid subkutan. Anschließend wurde bei einem Teil dieser Patienten die Dosis verdoppelt: Die Patienten injizierten nun zweimal täglich 10 µg Exenatid.
Nach 30 Wochen wurden die Ergebnisse (gepoolte Daten) der drei Behandlungsgruppen verglichen. Es zeigte sich eine im Vergleich zur Gabe von Plazebo signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Werts und des Körpergewichts (**Tab. 2**) (siehe auch Arzneimitteltherapie 2005;23:315–8).
In unverblindeten Verlängerungsstudien wurde ein Großteil der Patienten über 50 Wochen mit Exenatid in einer Dosis von 10 µg zweimal täglich weiterbehandelt. Die positive Wirkung auf die Blutzucker-Kontrolle und das Körpergewicht zeigte sich nach 82 Wochen bei allen Patienten, unabhängig davon, welche Therapie sie in den Wochen zuvor erhalten hatten (**Abb. 3** und **4**).

Vergleich mit langwirksamem Insulin

In einer offenen, randomisierten Cross-over-Studie sollte die Nichtunterlegenheit der Therapie mit Exenatid gegenüber der mit einem lang wirksamen Insulinanalogon bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden. Bei

Tab. 2. Wirksamkeit der Therapie mit Exenatid zusätzlich zur Gabe von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 30 Wochen (gepoolte Daten, Intention-to-treat-Gruppe; verglichen mit Plazebo war die Wirkung von Exenatid signifikant) [nach 1]

	Plazebo	Exenatid 5 µg zweimal täglich	Exenatid 10 µg zweimal täglich
Patienten [n]	483	480	483
HbA_{1c}-Wert, Ausgangswert [%]	8,48	8,42	8,45
HbA_{1c}-Wert, Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [Prozentpunkte]	–0,08	–0,59	–0,89
Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % erreichten [%]	7,9	25,3	33,6
Körpergewicht, Ausgangssituation [kg]	99,26	97,10	98,11
Körpergewicht, Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [kg]	–0,65	–1,41	–1,91

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

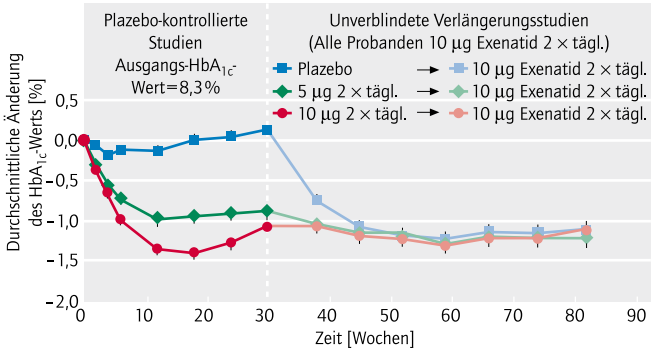


Abb. 3. Wirkung der Therapie mit Exenatid auf die Blutzucker-Kontrolle, gemessen an der Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert, in offenen Verlängerungsstudien: 393 Patienten aus Plazebo-kontrollierten Studien setzten nach 30 Wochen, in der sie entweder Exenatid (5 µg oder 10 µg zweimal täglich) oder Plazebo erhielten, die Therapie über weitere 50 Wochen mit Exenatid 10 µg zweimal täglich fort (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung) [nach 5]

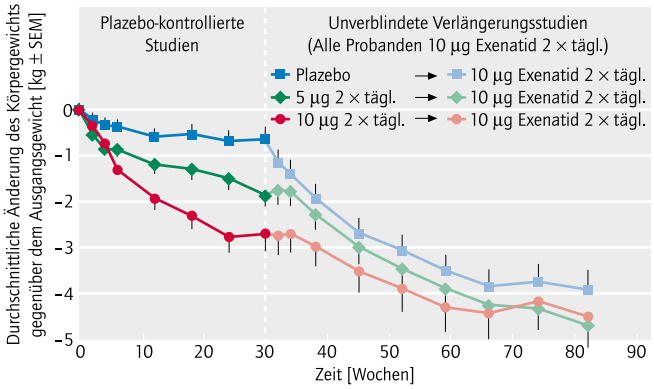


Abb. 4. Wirkung der Therapie mit Exenatid auf das Körpergewicht, gemessen an der Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, in offenen Verlängerungsstudien: 393 Patienten aus Plazebo-kontrollierten Studien setzten nach 30 Wochen, in der sie entweder Exenatid (5 µg oder 10 µg zweimal täglich) oder Plazebo erhielten, die Therapie über weitere 50 Wochen mit Exenatid 10 µg zweimal täglich fort (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung) [nach 5]

den eingeschlossenen Patienten wurde mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle mehr erreicht [6, 7]. Sie erhielten nun randomisiert zusätzlich zur bei Studienbeginn bereits bestehenden oralen Therapie – jeweils in maximaler Dosis – mit Metformin (56 %) oder einem Sulfonylharnstoff (44 %) Exenatid oder Insulin glargin jeweils für 16 Wochen.

Exenatid wurde jeweils zunächst für 4 Wochen in einer Dosierung von 5 µg, dann 10 µg zweimal täglich s. c. appliziert, die Insulin-Dosis orientierte sich am Nüchternblutzucker-Spiegel, der ≤5,6 mmol/l betragen sollte. Primäres Wirksamkeitskriterium war die Reduktion des HbA_{1c}-Werts.

Die Patienten (n=114) litten seit 7,4±5,5 Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung) an Diabetes mellitus Typ 2; der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert betrug 8,6±1,0 % und 8,9±1,1 %.

Beide Behandlungsregime führten zu einer vergleichbaren Reduktion des HbA_{1c}-Werts: Bei der Behandlung mit Exenatid betrug sie –1,43±0,09 %, in der Insulin-Gruppe

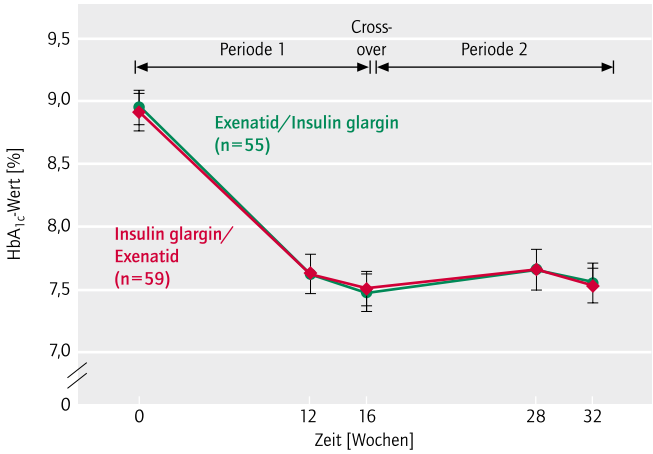


Abb. 5. Reduktion des HbA1c-Werts bei Typ-2-Diabetikern, die zusätzlich zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen in einer Cross-over-Studie Exenatid oder Insulin glargin für 16 Wochen erhielten (Mittelwert ± Standardabweichung) [nach 7]

–1,41±0,09 % (Differenz: –0,02 %; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] –0,20 bis 0,15; p=0,773). Nach dem Cross-over konnte mit beiden Behandlungsregimen, der zuvor erreichte HbA_{1c}-Wert aufrechterhalten werden (**Abb. 5**).

In beiden Behandlungsgruppen erreichten vergleichbar viele Patienten die HbA_{1c}-Zielwerte von ≤7 bzw. ≤6,5 % (40 vs. 41 % – Exenatid vs. Insulin glargin – bzw. 24 vs. 14 %).

Sowohl die Behandlung mit Exenatid als auch die mit Insulin glargin führte zu einer signifikanten Reduktion der Nüchternblutzucker-Spiegel, mit Insulin glargin wurden allerdings signifikant bessere Ergebnisse erzielt (Exenatid: –3,04±0,23 mmol/l; Insulin glargin: –4,17±0,23 mmol/l; p<0,0001 für den Vergleich in/zwischen den Behandlungsgruppen). Die Exenatid-Gabe zeigte eine signifikant bessere Wirkung auf postprandiale Blutzucker-Spiegel.

Während die Therapie mit Exenatid jeweils zu einer Gewichtsreduktion bei den Patienten führte, nahmen die Patienten bei der Insulin-Therapie zu; insgesamt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsregimen (durchschnittlich –1,95 kg bei der Exenatid-Therapie vs. +0,35 kg bei der Insulin-Therapie; p<0,001).

Die Gewichtsreduktion war bei Patienten, die Metformin einnahmen, größer als bei Patienten, die einen Sulfonylharnstoff einnahmen.

Die Nichtunterlegenheit der zusätzlichen Exenatid-Gabe in der Reduktion des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zur zusätzlichen Therapie mit Insulin glargin wurde hiermit gezeigt.

Vergleich mit Mischinsulin

In einer offenen Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen mit oralen Antidiabetika (Metformin plus Sulfonylharnstoff) keine zufriedenstellende Blutzucker-Einstellung erreicht wurde (HbA_{1c}-Wert ≥7 %), die Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Exenatid mit der von einem zusätzlich gegebenem Mischinsulin (Insulin aspart plus Insulin aspart zur verzögerten Freisetzung im Verhältnis 30 : 70, NovoMix®) verglichen [6, 8, 9]. Die Patienten nahmen nach der Randomisierung in beiden Studienarmen weiterhin Metformin und einen Sulfonylharnstoff ein und erhielten zusätzlich für 52 Wochen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- Exenatid (zu Beginn 4 Wochen lang 5 µg, dann 10 µg zweimal täglich; n=253) oder
- Mischinsulin (titriert nach Richtwerten [Nüchternblutzucker <7 mmol/l und postprandialer Glucose-Spiegel <10 mmol/l]; n=248).

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im HbA_{1c}-Wert nach 52 Wochen gegenüber der Ausgangssituation. Es sollte die Nichtunterlegenheit der Therapie mit Exenatid gezeigt werden.

Die eingeschlossenen Patienten litten seit 9,8±6,3 Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung) in der Exenatid- und 10,0±6,2 Jahren in der Mischinsulin-Gruppe an Diabetes mellitus Typ 2. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert betrug 8,6±1,0% und 8,6±1,1%.

Nach 52 Wochen war die Reduktion im HbA_{1c}-Wert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Die zusätzliche Exenatid-Gabe führte zu einer durchschnittlichen Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 1,04±0,07 Prozentpunkte, die zusätzliche Gabe von Mischinsulin zu einer durchschnittlichen Reduktion um 0,89±0,06 Prozentpunkte (Differenz –0,15 Prozentpunkte; 95%-KI –0,32 bis 0,01; p=0,069).

Den HbA_{1c}-Zielwert von ≤6,5% erreichten deutlich mehr Patienten der Exenatid- als der Mischinsulin-Gruppe (18 vs. 9%; p=0,002); einen HbA_{1c}-Wert ≤7% erreichten ebenfalls mehr Patienten, die mit Exenatid behandelt wurden (32 vs. 24%; p=0,078).

Die Nüchternblutzucker-Spiegel wurden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar gesenkt (–1,8±0,2 vs. –1,6±0,2 mmol/l; p<0,001 für den Vergleich mit der Ausgangssituation).

Patienten, die Exenatid erhielten, nahmen signifikant an Gewicht ab (–2,5±0,2 kg; p<0,001), die Patienten, die Insulin spritzten, nahmen dagegen zu (+2,9±0,2 kg; p<0,001), so dass sich für die Exenatid-Gruppe gegenüber der Mischinsulin-Gruppe ein signifikanter Unterschied in der Gewichtsentwicklung von –5,4 kg ergab (95%-KI –5,9 bis –5,0 kg; p<0,001).

Bei der Therapie mit Exenatid traten als häufigste unerwünschte Wirkung Übelkeit und Erbrechen auf (bei 33 bzw. 15% der Patienten; darauf zurückzuführende Studienabbrüche 3,5 bzw. 1,6%).

In dieser Studie konnte die Nichtunterlegenheit in der Reduktion des HbA_{1c}-Werts gezeigt werden. Hierbei erreichte ein größerer Anteil der mit Exenatid behandelten Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von ≤6,5%.

Verträglichkeit

Die Daten zur Verträglichkeit stammen von 1788 Patienten, die in Phase-III-Studien mit Exenatid mindestens eine Dosis des Inkretin-Mimetikums erhalten hatten.

Sehr häufig (mindestens 10% der Behandelten; Unterschied im Vergleich zur Gabe von Insulin oder Plazebo signifikant) berichtet wurden:

- Hypoglykämie (meist leicht bis mäßig; Patienten, die zusätzlich zu Exenatid Sulfonylharnstoffe erhielten; anscheinend sowohl mit Exenatid- als auch Sulfonylharnstoff-Dosis steigend)
- Übelkeit (meist leicht bis mäßig, dosisabhängig; bei 40 bis 50% der Patienten mindestens einmal aufgetreten; bei fortgesetzter Behandlung Abnahme von Häufigkeit und Schwere)
- Erbrechen
- Durchfall

Übelkeit und Erbrechen waren auch der häufigste Grund für einen Studienabbruch: 4 bzw. 1% der mit Exenatid behandelten Patienten sowie weniger als 1% der Patienten der Patienten, die Plazebo oder Insulin erhielten. Insgesamt brachen 8% der Patienten, die Exenatid erhielten, und 1 bzw. 3% der Patienten der Insulin- oder Plazebo-Gruppen die Studien ab. So die Daten aus Studien, die über mindestens 16 Wochen Behandlung andauerten.

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei etwa 5,1% der Patienten auf, die Exenatid in Langzeitstudien über mindestens 16 Wochen anwendeten, sie waren meist gering ausgeprägt.

Antikörper gegen das synthetische Protein Exenatid wurden bei den Behandelten nachgewiesen, und zwar in allen Studien etwa gleich häufig; so beispielsweise bei 38% der Patienten (n=963) in drei Plazebo-kontrollierten Studien. Bei Patienten, bei denen Antikörper nachgewiesen wurden, wurde keine Beeinflussung der Wirkung oder Verträglichkeit der Therapie beobachtet. Inwiefern sehr hohe Antikörpertiter zu einem Wirkungsverlust von Exenatid beitragen könnten, ist derzeit nicht bekannt.

Wechselwirkungen

Dadurch dass Exenatid die Magenentleerung verzögert, können Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption oraler Arzneistoffe verringert werden. Empfehlungen für die Anwendung kritischer Arzneistoffgruppen sind in **Tabelle 3** zusammengestellt.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Zugelassen ist Exenatid zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff in jeweils maximaler verträglicher Dosis keine ausreichende Blutzucker-Kontrolle erreichten: Bei diesen Patienten kann das Inkretin-Mimetikum in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff eingesetzt werden.

Exenatid wird zweimal täglich subkutan injiziert (Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm): jeweils innerhalb von 60 Minuten *vor* einer Hauptmahlzeit, beispielsweise vor der Morgen- und Abendmahlzeit. Wichtig ist, dass beide Mahlzeiten mindestens 6 Stunden auseinander liegen. Exenatid darf nicht nach den Mahlzeiten injiziert werden.

Die Anfangsdosis beträgt 5 µg zweimal täglich, nach vier Wochen kann die Dosis gegebenenfalls, d.h. bei unzureichender Wirkung, auf 10 µg zweimal täglich gesteigert werden. Durch die langsame Eindosierung wird die Verträglichkeit der Therapie gebessert.

Aufgrund des größeren Risikos für Hypoglykämien ist bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen an eine eventuell erforderliche Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs zu denken, bei Hinzunahme zu einer bestehenden Metformin-Therapie ist dagegen keine Dosisanpassung erforderlich.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Empfehlungen zur gleichzeitigen Gabe von Exenatid mit oralen Arzneistoffen, mit denen aufgrund der Verzögerung der Magenentleerung Wechselwirkungen zu erwarten sind [nach 1]

Arzneistoffgruppe	Empfehlung
Arzneistoffe, die schnell gastrointestinal resorbiert werden sollten oder eine geringe therapeutische Breite haben	Sorgfältige Kontrolle der Patienten und standardisierte Applikationsweise
Arzneistoffe dieser Gruppe, die zu einer Mahlzeit eingenommen werden müssen	Einnahme zu einer Mahlzeit, zu der keine Gabe von Exenatid erfolgt
Arzneistoffe, deren Wirkung besonders vom Erreichen einer Mindestkonzentration abhängt (z. B. Antibiotika, orale Kontrazeptiva)	Einnahme mindestens 1 Stunde vor der Exenatid-Injektion
Arzneistoffe, die in magensaftresistenter Formulierung verabreicht werden (z. B. Protonenpumpenhemmer)	Einnahme mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach einer Exenatid-Injektion
CSE-Hemmer	Dosisanpassung nicht unbedingt erforderlich, regelmäßige Kontrolle der Blutfettwerte (Veränderungen von LDL- und Gesamtcholesterol-Wert sind zu erwarten)
Warfarin, Cumarin-Derivate	Zu Beginn der Therapie mit Exenatid und bei Dosissteigerung sollte die Thromboplastinzeit engmaschig überwacht werden.

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht notwendig, bei Störungen der Nierenfunktion hingegen wird ab einer mäßigen Einschränkung der Funktion aufgrund der leicht reduzierten Exenatid-Clearance empfohlen, die Dosiseskalation zu Beginn der Therapie mit Exenatid wie in der Fachinformation angegeben (und zwei Abschnitte zuvor hier wiedergegeben) durchzuführen.
Bei stark ausgeprägter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) sollte Exenatid nicht angewendet werden.
Da Exenatid häufig gastrointestinale Nebenwirkungen hervorruft, wird von einer Therapie bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen abgeraten.
Empfehlungen zur Therapie von Kindern und Jugendlichen sowie älteren Patienten (>75 Jahre) können aufgrund fehlender bzw. nicht ausreichend zur Verfügung stehender Daten nicht gegeben werden. Gleiches gilt für die Anwendung bei Patienten mit einem Body-Mass-Index unter 25.

Kosten der Therapie

Die reinen Arzneimittelkosten für Exenatid betragen für 5-µg- oder 10-µg-Injektionslösung im Fertigpen zu je 60 Einzeldosen jeweils 124,62 Euro (Apothekenverkaufspreis). Es ist auch eine Packungsgröße mit dreimal 1 Fertigpen für 354,58 Euro erhältlich. Ausgehend hiervon ergeben sich Tagestherapiekosten von etwa 4 Euro. Für diesen Preis erhält man derzeit rund 130 I.E. Altinsulin oder konventionelles Mischinsulin. Bei vielen weniger adipösen Patienten mit geringerem Insulin-Bedarf wird damit die Insulin-Therapie billiger sein als die Gabe von Exenatid, wenn man bei beiden Therapieformen die gleiche Intensität der Blutzucker-Selbstkontrolle als zusätzlichen wichtigen Kostenpunkt annimmt.
Eine jüngst veröffentliche Kosten-Nutzen-Analyse [10] hat für Großbritannien einen Kostenvorteil für Exenatid gegenüber einer Insulin-Therapie ergeben. Dieser ergab sich größtenteils aus der extrapolierten kardiovaskulären Risikoverbesserung durch die Gewichtsabnahme unter Exenatid. In Anbetracht der Unsicherheiten eines solchen hypothetischen Modells scheint eine derartige Aussage unseres Erachtens derzeit nicht sinnvoll, hierzu müssen Endpunktstudien mit entsprechenden Langzeitdaten abgewartet werden.

Zusammenfassung und Bewertung

Exenatid stellt eine *Behandlungsalternative* für Typ-2-Diabetiker dar, die nach Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika nach den bisherigen Behandlungsleitlinien einer (zusätzlichen) Insulin-Therapie bedürfen. Das Wirkungsprinzip der Substanz besteht im Wesentlichen in einer Steigerung der Insulin-Sekretion mit gleichzeitiger Hemmung der Glucagon-Ausschüttung und der Magenentleerung.
Die antihyperglykämische Wirksamkeit in der Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen ist mit einer HbA_{1c}-Reduktion um 1 Prozentpunkt als klinisch relevant einzuschätzen. Die Ergebnisse der beiden offenen Studien, in denen Exenatid mit Insulin glargin und biphasischem Insulin aspart (Mischinsulin) verglichen wurde, zeigen eine vergleichbare HbA_{1c}-Verbesserung.
Als Vorteil von Exenatid können eine Gewichtsreduktion von einigen Kilogramm sowie – im Vergleich zu Insulin glargin und Mischinsulin – die bessere Kontrolle postprandialer Blutzucker-Spiegel genannt werden. Verglichen mit Mischinsulin zeigte sich, dass ein größerer Anteil der mit Exenatid behandelten Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von ≤6,5 % erreichte. Vorteilhaft ist weiterhin, dass Exenatid in fester Dosis eingesetzt wird und eine Anpassung an den aktuellen Blutzucker-Spiegel nicht notwendig ist
Das nächtliche Hypoglykämierisiko scheint im Vergleich zu Insulin glargin reduziert zu sein, die Rate symptomatischer Hypoglykämien wird durch die Hinzunahme von Exenatid nicht verändert. Auf eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis ist gegebenenfalls zu achten.
Zu betonen ist, dass die erwähnte Gewichtsreduktion unabhängig von der häufig im Zusammenhang mit der Therapie berichteten Übelkeit eintritt. Die Übelkeit als unerwünschte Wirkung der Therapie ist ein nicht zu vernachlässigender Punkt, die Intensität ist meist schwach bis mäßig und scheint mit der Zeit abzunehmen. Möglicherweise kann

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Exenatid

- + Neues Wirkungsprinzip
- + Körpergewicht sinkt
- + Alternative zu Insulin
- – Parenterale Applikation
- – Relativ häufig Übelkeit als unerwünschte Arzneimittelwirkung
- – Hohe Kosten

durch neue Applikationsformen, wie einer sich derzeit in der Entwicklung befindenden Formulierung zur einmal wöchentlichen Applikation [11], die Übelkeit in Verbindung mit der Therapie reduziert werden. Allerdings muss festgestellt werden, dass die Abbruchquote in den mit Exenatid behandelten Studiengruppen im Wesentlichen aufgrund der gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen etwa verdoppelt war. Sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht beschrieben worden.

Neben den Inkretin-Mimetika sind die Dipeptidylpeptidase-Hemmer (Gliptine) eine zweite Medikamentengruppe, die durch eine Förderung der GLP-1-Wirkung auf eine Verbesserung des Glucosestoffwechsels zielt. Ein Vorteil der Gliptine ist ihre orale Applikation und die fehlende Übelkeit bei ähnlicher Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert, ein Nachteil der fehlende Gewichtsverlust. Da die Gliptine durch die Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase IV, das neben GLP-1 auch eine Reihe anderer Substrate besitzt, eine pleiotrope Wirkung entfalten können, sind bis zu einer endgültigen Bewertung der Vor- und Nachteile dieser Substanzklasse noch die Ergebnisse klinischer Langzeitstudien abzuwarten.

Zusammenfassend ist Exenatid der erste Vertreter der neuen Gruppe der Inkretin-Mimetika. Aufgrund seines Wirkungsprofils kommt es als Therapieoption am ehesten bei übergewichtigen Patienten mit mäßiger Erhöhung des HbA_{1c}-Werts in Frage. In Anbetracht des relativ hohen Preises der Substanz bieten sich in erster Linie Patienten, die zum Beispiel aufgrund von Sicherheitsbedenken bei der Insulin-Applikation (z. B. Dosierungsprobleme, Diätfehler) keine Insulin-Therapie durchführen sollten, für einen Therapieversuch an. Eine zweimal tägliche subkutane Injektion ist allerdings auch hierbei unerlässlich. Für eine nicht unerhebliche Patientenzahl könnte eine gastrointestinale Unverträglichkeit therapielimitierend sein.

Therapy with the incretin mimetic exenatide (Byetta®)

Exenatide (Byetta®) is the first incretin mimetic to be approved by the American (April 2005) and European (November 2006) regulatory agencies for the therapy of type 2 diabetes. It acts as a functional analog of the human glucagon-like peptide 1, an intestinal peptide which stimulates pancreatic insulin secretion, inhibits pancreatic glucagon output and decreases appetite. Clinical studies have shown that Exenatide given on top of metformin and/or sulfonylurea therapy can reduce the HbA_{1c} in type 2 diabetic patients by up to 0.8–1.0 % together with a slight weight reduction. When compared directly to long acting insulin analogues or mixed insulin compounds it seems to be equally efficient with respect to glycemic control.

Exenatide has to be injected subcutaneously twice daily. Major side effects include nausea and other gastrointestinal complaints as vomiting or diarrhea, dizziness and headache. Hypoglycemia rates are comparable to those observed with sulfonylurea and insulin therapy.

Taking the lacking long term data and the relatively high price into account, the clinical acceptance of exenatide must be awaited. For the time being, it can be assumed that it will be used primarily for patients who refuse insulin therapy or when compliance problems are anticipated.

Keywords: Exenatide, type 2 diabetes, glycemic control

Literatur

1. Fachinformation Byetta®, Stand November 2006.
2. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2628–35.
3. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1092–100.
4. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005;28:1083–91.
5. Prof. Dr. Oliver Schnell, München, Prof. Dr. Michael Nauck, Bad Lauterberg, Einführungspressekonferenz „Erstes Inkretin-Mimetikum Exenatid zur Therapie des Typ 2 Diabetes, Byetta® – die neue Alternative vor der Insulintherapie“, Berlin, 17. Januar 2007, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH.
6. John Lechleiter, USA, Joachim Becker, USA, Prof. Dr. Michael Nauck, Germany, Prof. Dr. Anthony Barnett, United Kingdom, Dr. James Malone, USA, Vince Mihalik, USA, Dr. Paul Dodson, United Kingdom, Prof. Dr. Antoine Avignon, France. Press Briefing „Diabetes: The Future is Now“, veranstaltet von Eli Lilly & Company im Rahmen des EASD 2006, Kopenhagen, 14. September 2006.
7. Barnett AH, et al. A comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0782.
8. Nauck MA, et al. Effects of exenatide compared with twice-daily bisphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes using sulfonylurea and metformin. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmoe, 14–17 September 2006: Abstract 0001.
9. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007;50:259–67.
10. Ray JA, Boye KS, Yurgin N, Valentine WJ, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. Curr Med Res Opin 2007;23:609–22.
11. Musch A. Diabetes mellitus Typ 2: Exenatid einmal wöchentlich? Arzneimitteltherapie 2007;25:197.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Exenatid

Fragen zum Thema

1. Inkretin-Mimetika: Welche Aussage ist richtig?
A Sie steigern die Freisetzung der Inkretine.
B Sie steigern die Inkretin-Sensitivität.
C Sie imitieren die Inkretin-Wirkung.
D Sie hemmen stets den Inkretin-Abbau.

2. Welche der GLP-1-Wirkungen ist nicht korrekt wiedergegeben?
A GLP-1 steigert die Glucagon-Sekretion.
B GLP-1 steigert das Sättigungsgefühl.
C GLP-1 steigert die Insulin-Sekretion.
D GLP-1 reduziert die hepatische Glucose-Freisetzung.

3. Welche Aussage zu Exenatid ist richtig? Exenatid
A ist ein synthetisches Analogon von humanem GLP-1.
B wird aus dem Speichel einer Krustenechse gewonnen.
C ist ein synthetisches Protein, das humanem GLP-1 ähnelt.
D ist ein „small molecule" mit Wirkung am GLP-1-Rezeptor.

4. Welche Aussage zur Pharmakokinetik von Exenatid ist richtig?
A Exenatid wird nach der Einnahme rasch resorbiert.
B Es wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.
C Die Plasmaspiegel steigen bei Leberfunktionsstörungen.
D Exenatid hat eine ausgesprochen lange Halbwertszeit.

5. Klinische Studien: Was trifft zu? Exenatid
A wurde bislang nur als Monotherapie eingesetzt.
B wurde bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht.
C wurde zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen gegeben.
D wurde bislang nur mit oralen Antidiabetika verglichen.

6. Welche Aussage zu Studienergebnissen ist falsch? Die Kombination von Exenatid (5 µg/10 µg) mit oralen Antidiabetika führte im Vergleich zur zusätzlichen Plazebo-Gabe
A zu einer signifikanten Reduktion des HbA_{1c}-Werts.
B zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts.
C zu einem signifikant größeren Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von maximal 7 erreichten.
D zu einer signifikant niedrigeren Hypoglykämierate.

7. Studienergebnisse: Vergleich der zusätzlichen Exenatid-Gabe mit der von Insulin bei Patienten, die bereits orale Antidiabetika erhalten. Was trifft nicht zu?
A Die Nichtunterlegenheit in der Reduktion des HbA_{1c}-Werts wurde im Vergleich zu Insulin glargin und Mischinsulin gezeigt.
B Im Vergleich zur Gabe von Insulin wurde eine signifikante Gewichtsreduktion bei den Patienten beobachtet.
C Postprandiale Blutzucker-Spiegel wurden verglichen mit Insulin glargin signifikant stärker reduziert.
D Nüchternblutzucker-Spiegel wurden im Vergleich zu Mischinsulin signifikant stärker reduziert.

8. Welche Aussage zur Dosierung ist richtig?
A Exenatid wird körpergewichtsbezogen dosiert.
B Empfohlen wird eine initiale Dosis von 5 µg 2-mal täglich subkutan.
C Die Dosis richtet sich nach dem jeweils gemessenen Blutzucker-Spiegel.
D Die Dosis ist bei eingeschränkter Nierenfunktion stets anzupassen.

9. Welche Aussage zur Verträglichkeit ist richtig? Bei der Therapie mit Exenatid trat sehr häufig auf:
A Gewichtszunahme
B Verstopfung
C Übelkeit
D Allergische Reaktion

10. Welche Aussage zur Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung von Exenatid ist falsch?
A Exenatid wird in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff eingesetzt, wenn bei Typ-2-Diabetikern durch orale Antidiabetika keine ausreichende Reduktion des Blutzucker-Spiegels erreicht wurde.
B Durch eine langsame Eindosierung scheint die bei der Therapie mit Exenatid häufig beobachtete Übelkeit reduziert werden zu können.
C Die subkutane Injektion kann vor oder nach der Mahlzeit erfolgen.
D Bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist eventuell eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs erforderlich.

Lösungen aus Heft 6 (Vareniclin)
1 D, 2 B, 3 C, 4 A, 5 C, 6 A, 7 A, 8 D, 9 B, 10 C

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

Lernen + punkten
Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Zertifizierte Fortbildung

Lernen + Punkten mit der AMT

Exenatid

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (**Nr. 102425**) und von der Bundesapothekerkammer (**BAK 2006/235**) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname — Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. August 2007 bis 15. September 2007)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum — Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. September 2007** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Thomas H. Ittel, Stralsund

Eine Hyperphosphatämie, hervorgerufen durch ein Missverhältnis zwischen Phosphatresorption und renaler Phosphatausscheidung, ist ein häufiges Problem bei chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien 4 und 5 der chronischen Nierenerkrankung. Erhöhte Phosphatkonzentrationen im Serum spielen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, renaler Osteopathie und bei Gefäß- und Weichteilverkalkungen eine Rolle. Deshalb muss heute bei der Wahl des Phosphatbinders auch der komplexe Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion, den metabolischen Folgen und von vaskulären Erkrankungen berücksichtigt werden. Zur Verfügung stehen insbesondere calciumhaltige Phosphatbinder wie Calciumcarbonat und Calciumacetat, Sevelamer (Renagel®) und Lanthancarbonat (Fosrenol®).

Arzneimitteltherapie 2007;25:292–7.

Calciumhaltige Phosphatbinder

Retrospektive Untersuchungen und Querschnittsdaten zeigen bei Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern einen Zusammenhang zwischen der Letalität von Dialysepatienten und der Serum-Phosphatkonzentration, die Letalität steigt proportional zum Calcium-Phosphat-Produkt [1]. Dies ist überwiegend als Folge einer *nicht angepassten Calciumzufuhr* durch zu hohe Calciummengen mit dem Dialysat, mit calciumhaltigen Phosphatbindern und durch inadäquate Therapie mit Vitamin-D-Metaboliten angesehen worden, wodurch eine vermehrte vaskuläre Kalzifizierung und daraus eine erhöhte Morbidität resultieren sollte [2]. Der Zusammenhang scheint jedoch komplexer zu sein, denn bereits bei kompensierter chronischer Niereninsuffizienz unterhalb einer Creatinin-Clearance von 40 ml/min ist ab einer normalen Serum-Phosphatkonzentration von 1,13 mmol/l jeder weitere Anstieg des Serumphosphats um 0,323 mmol/l mit einem um 23 % erhöhten Sterberisiko verbunden [3].

Vaskuläre Endpunkte der gestörten Phosphathomöostase sind zum einen *Kalzifikationen arteriosklerotischer Plaques* der Intima. Als hiervon zu unterscheidender besonderer vaskulärer Schädigungstyp der chronischen Niereninsuffizienz treten zum anderen ausgedehnte *Mediakalzifikationen* auf. Sie haben einen Verlust der Wandelastizität arterieller Gefäße zur Folge [4, 5].

Darüber hinaus besteht bei der vaskulären Morbidität bei chronischer Niereninsuffizienz ein Zusammenhang mit der ossären Remodellierung und der Knochenmasse. Eine supprimierte Nebenschilddrüsen-Aktivität mit der Folge einer *adynamischen Osteopathie* ist ebenso mit einer *starken Gefäßverkalkung* verbunden wie eine *niedrige Knochenmasse* [6, 7]. Gefäßverkalkung und niedrige Knochenmasse können bei einem erhöhten Calciumangebot aus Dialysat oder calciumhaltigen Phosphatbindern zur Fehlkompartimentierung von Calciumionen und Phosphat führen und eine extraossäre Kalzifizierung begünstigen [8]. Allerdings dürften die Mechanismen insgesamt komplexer sein, denn auch in der Postmenopause bei Frauen mit normaler Nierenfunktion ist eine niedrige Knochendichte mit einer erhöhten aortalen Kalzifikationsrate verknüpft [9].

Die Kenntnis dieser komplexen Zusammenhänge hat schon vor der Implementierung von neuen Leitlinien dazu geführt, dass der Calcium-Phosphat-Stoffwechsel besser kontrolliert wird. Die DOPPS-II-Erhebung (International dialysis outcomes and practice patterns study) dokumentiert diesen Sachverhalt, sie zeigt aber auch eine hohe Rate an über- und unterbehandelten oder inadäquat behandelten Dialysepatienten [10].

Die Leitlinien der K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) von 2003 haben deshalb die *inadäquate Calciumzufuhr* durch nicht angepasste Calciumkonzentration im Dialysat oder durch zu hohe Dosen calciumhaltiger Phosphatbinder berücksichtigt. Für die Serumparameter, die maximalen Calciumdosen und das Dialysatcalcium wurden – allerdings in vielen Fällen schwierig zu erreichende – Zielwerte vorgeschlagen (**Tab. 1**) [11]. Allerdings ist der Evidenzgrad dieser Leitlinien niedrig, weil es keine ausreichende Datenbasis durch prospektive Studien gibt [12].

Die calciumbasierten Phosphatbinder, *Calciumcarbonat* und *Calciumacetat*, binden Phosphat weniger effektiv als Aluminiumsalze [13]. Die Löslichkeit von Calciumcarbonat ist pH-abhängig, oberhalb eines pH-Werts von 5 nimmt sie rasch ab. Umgekehrt wird aber Phosphat erst bei höheren pH-Werten wirksam gebunden. Im Ergebnis bindet im Mittel 1 g zugeführtes Calciumcarbonat 39 mg Phosphor. 8 mg Calcium werden unter dieser Therapie (unerwünscht) für jedes Milligramm von intestinal gebundenem Phosphor resorbiert.

Prof. Dr. Thomas H. Ittel, Chefarzt Medizinische Klinik, HANSE-Klinikum Stralsund, Große Parower Str. 47–53, 18435 Stralsund, E-Mail: Thomas.Ittel@klinikum-hst.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Leitlinien der K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative): Knochenmetabolismus bei chronischer Niereninsuffizienz [11]

Zielwerte im Serum		
Phosphat	1,13–1,78 mmol/l	3,5–5,5 mg/dl
Calcium, ionisiert	2,10–2,37 mmol/l	8,4–9,5 mg/dl
Calcium-Phosphat-Produkt	4,4 mmol²/dl²	< 55 mg²/dl²
Intaktes Parathormon	16,5–33,0 pmol/l	150–300 ng/l
Therapie		
Phosphat (Diät)		800–1 000 mg/Tag
Calcium-Dosis		Max. 1 500 mg/Tag
Calcium gesamt		2 000 mg/Tag
Dialysatcalcium		1,25 mmol/l
Kritische Interventionswerte		
Phosphat	> 2,26 mmol/l	> 7,0 mg/dl
Calcium	> 2,54 mmol/l	>10,2 mg/dl

Tab. 2. Leitlinienentsprechende Dosierung calciumhaltiger Phosphatbinder [11]

Verbindung	Wirkungsstärke [mg]	Calciumionen [mg]	Tabletten [n] ≈ 1,5 g/Tag Ca^{2+}
Calciumcarbonat	500	200	8
Calciumacetat	500 660	127 167	12 9
Calciumacetat/ Magnesium	440/235	110	14

Etwas effizienter ist Calciumacetat: 1 g Calciumacetat vermochte bei In-vivo-Studien 45 mg Phosphat zu binden, und pro 1 mg gebundenem Phosphat wird 1 mg Calcium resorbiert. In der Praxis wirkt sich dieses etwas günstigere Verhältnis zwischen Phosphatbindung und Calciumresorption jedoch nur wenig aus. Auch bei der Phosphatbindung mit Calciumacetat werden gehäuft Hyperkalziämie-Episoden beobachtet.

Tabelle 2 zeigt den verbliebenen „Bewegungsspielraum" bei leitliniengerechter Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern. Es ist deutlich, dass bei Verwendung von Calciumcarbonat der Dosisspielraum mit maximal 8 Tabletten pro Tag deutlich niedriger ausfällt als bei Calciumacetat, welches, wie erwähnt, eine etwas höhere molare Phosphatbindungskapazität aufweist und somit je nach Präparat einen Dosisbereich von 9 bis 12 Tabletten ermöglicht. Unter dem Aspekt der maximal akzeptablen Calciumdosis ist die Kombination von *Calciumacetat und Magnesium* eine Alternative, die jedoch in Studien noch geprüft werden muss.

Mit dieser Kombination kann die Menge von resorbiertem Calcium pro gebundenem Milligramm Phosphor auf 2,3 mg reduziert werden. Allerdings existieren keine Langzeitstudien, die belegen, dass durch diese Reduktion der Calciumzufuhr ein signifikanter Effekt auf die Progression von vaskulären Kalzifikationen erreicht werden kann.

Als Alternativen zu calciumhaltigen Phosphatbindern stehen Sevelamer, Lanthancarbonat und Cinacalcet zur Senkung erhöhter Phosphatspiegel zur Verfügung.

Cinacalcet

Cinacalcet ist ein Kalzimimetikum, welches die Parathormonsekretion durch Erhöhung der Empfindlichkeit des Calcium-sensitiven Rezeptors auf extrazelluläres Calcium reduziert. Die Substanz ist zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zugelassen. Zusätzlich zur etablierten Indikation ermöglicht Cinacalcet (Mimpara®) auch bei leitliniengerecht „kontrolliertem" Hyperparathyreoidismus eine 20%ige Senkung des Calcium-Phosphat-Produkts sowohl durch eine dann mögliche Reduktion einer Vitamin-D-Therapie mit verminderter intestinaler Phosphatresorption als auch durch reduzierten Calcium-Phosphat-Efflux aus dem ossären Kompartiment [14]. Diese Daten sind auch deshalb bedeutsam, weil im Gegensatz zu den verfügbaren Phosphatbindern für Cinacalcet in Metaanalyen von randomisierten, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien eine signifikante Reduktion der Parathyreoidektomie-Rate, der Frakturrate und der Hospitalisationen wegen interkurrenter kardiovaskulärer Ereignisse dokumentiert ist [15].

Sevelamer

Sevelamer (Renagel®) ist ein calciumfreies kationisches Polymer, das seine maximale Phosphatbindungskapazität bei einem pH-Wert um 7 erreicht. Die klinische Effektivität der Phosphatbindung entspricht etwa der von Calciumacetat und ist in vitro und auf die Stoffmenge bezogen schwächer als bei Aluminium- und Lanthanverbindungen, die insbesondere im sauren gastralen Milieu bereits phosphatbindend wirken. Nachteilig sind eine mögliche Wirkungsabschwächung durch Protonenpumpenhemmer und die relativ hohe Stoffmenge, die zur Phosphatbindung benötigt wird [16].

In der TTG-Studie (Treat to goal) betrug die mittlere Sevelamer-Dosis 6,5 ± 2,9 g/Tag, in der RIND-Studie (Renagel in new dialysis) 8 g/Tag entsprechend 10 Kapseln [17, 18]. Unter vasoprotektiven Gesichtspunkten vorteilhaft ist neben einer Senkung des Calcium-Phosphat-Produkts eine Senkung der *Serumharnsäure-Konzentration* und eine Reduktion des *LDL-Cholesterol*-Spiegels um etwa 30%, was annähernd der Wirkung eines CSE-Hemmers entspricht [19, 20]. Beachtet werden muss, dass die phosphatsenkende Potenz von Sevelamer bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-D-Metaboliten geringer ausgeprägt ist und dass umgekehrt ein Teil der Patienten unter Sevelamer-Monotherapie entweder eine Vitamin-D-Therapie oder zusätzliche (calciumhaltige) Phosphatbinder benötigt, was unter Kosten-Nutzen-Aspekten kritisch bewertet werden muss.

Tabelle 3 zeigt Phase-II-Studien, die mit Sevelamer durchgeführt wurden. In diesen Kurzzeitstudien lag die Compliance bei 79 bis 85% bei einer Abbruchrate wegen überwiegend gastrointestinaler Nebenwirkungen von 16%. In einigen Studien wurden auch deutlich höhere Nebenwirkungsraten mit Abbruchquoten von bis zu 45% berichtet [21, 22]. Ferner kam es mit Sevelamer zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase im Mittel um 40 U/l.

Zur weiteren Bewertung der Therapie mit Sevelamer liegen mittlerweile die Ergebnisse von randomisierten Phase-III-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Ergebnisse der Phase-II-Studien mit Sevelamer als Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Studie	Design	n	Alter [Jahre]	Dosis [g/Tag]	PO_4^{3-} [mmol/l]	Δ [mmol/l]	$Ca_3(PO_4)_2$ [mmol²/l²]	Δ [mmol²/l²]	Parathormon	LDL-Cholesterol
Goldberg Nephrol Dial Transplant 1998	Offen 8 Wochen	48	52	4,1	2,10	–0,39	5,04	–1,04	↓	–26
Slatopolsky Kidney Int 1999	Offen 8 Wochen	172	53	5,4	2,11	–0,80	4,78	–1,78	↓	–26
Bleyer Am J Kidney Dis 1999	Offen 8 Wochen	83	55	4,9	2,04	–0,64	4,80	–1,32	(↓)	–24
Chertow Clin Nephrol 1999	Offen 14 Wochen	71	58	4,7	2,14	–0,77	4,81	–1,79	↔	↓
Chertow Nephrol Dial Transplant 1999	Offen 46 Wochen	192	56	6,3	1,97	–0,71	4,86	–1,46	↔	–30

Compliance: 79–85 %; Abbruchrate wegen NW: 16 %; AP↑ 35–40 U/l

Studien zu den Endpunkten Calcium-Phosphat-Kontrolle, Knochenmetabolismus, Progression der vaskulären Kalzifikation sowie kardiovaskuläre Morbidität und Letalität vor. In der TTG-Studie erwies sich Sevelamer als vergleichbar gut wirksam wie calciumhaltige Phosphatbinder, induzierte jedoch signifikant und klinisch bedeutsam *weniger Hyperkalzämien* [18]. Korrespondierend dazu kam es zu einem deutlich *geringeren Anstieg des Koronarverkalkung*. Allerdings betraf dies nur Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine ausgeprägte Koronarverkalkung aufwiesen [23].

Das Studiendesign ist wegen der fehlenden Verblindung und der fehlenden Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels in der Calciumkontrollgruppe kritisiert worden, zumal im Kontrollarm mit calciumhaltigen Phosphatbindern tendenziell eine Überbehandlung mit inadäquater Suppression der Parathormon-Konzentration stattfand.

Dagegen wurden in der randomisierten, doppelblind durchgeführten CARE-Studie (Calcium acetate Renagel evaluation), in der Calciumacetat mit Sevelamer bei 100 Dialysepatienten über einen relativ kurzen 8-Wochen-Zeitraum verglichen wurde, eine etwas schwächere phosphatbindende Effektivität von Sevelamer und eine höhere Rate an Azidosen registriert. Unter Calciumacetat-Therapie wurden vermehrt Hyperkalzämien beobachtet [24]. Die Daten der CARE-II-Studie, in der doppelblind randomisiert die Wirkung von Sevelamer und Calciumacetat auf die Progression der koronaren Verkalkung untersucht wird, sind derzeit noch nicht verfügbar.

In der RIND-Studie wurden mit Beginn der Dialyse bis dahin noch nicht dialysierte Patienten unverblindet randomisiert mit calciumhaltigen Phosphatbindern und Sevelamer behandelt. Studienendpunkt war die Progression der Koronarkalkscores [17]. Kein Patient, der zu Dialysebeginn ohne Koronarkalk war, entwickelte bei Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern oder Sevelamer eine Progression der Koronarverkalkung. Bei Patienten mit bestehender Koronarverkalkung kam es mit calciumhaltigen Phosphatbindern in einem höheren Prozentsatz zur Progression der Koronarverkalkung als mit Sevelamer. Allerdings zeigte auch die Sevelamer-behandelte Gruppe eine Progression der Koronarsklerose.

Die Nachbeobachtung der Patienten über einen weiteren Dreijahreszeitraum ergab eine Übersterblichkeit der Patienten, die mit calciumhaltigen Phosphatbindern behandelt wurden (10,6/100 Patientenjahre vs. 5,3/100, p=0,05) [25]. Die univariate Überlebensanalyse zeigte dabei ein signifikant verbessertes Überleben bei Einsatz von Sevelamer und bei Gabe von Vitamin-D-Metaboliten. Diese Langzeitdaten sind ein Hinweis auf eine reduzierte kardiovaskuläre Morbidität und Letalität bei Verwendung des calciumfreien Phosphatbinders Sevelamer. Aufgrund des unverblindeten Designs der Studie, der kleinen Patientenzahl und der fehlenden Kontrolle anderer Variablen wie dem Einsatz von CSE-Hemmern sollte eine endgültige Bewertung dieser Daten erst nach der Publikation adäquat gepowerter größerer Studien (CARE-II, D-COR [Dialysis clinical outcomes revisited]) erfolgen.

Zum pathophysiologischen Zusammenhang zwischen der Progression der vaskulären Kalzifizierung und der Wirkung von Sevelamer auf Knochendichte und ossäre Remodellierungsaktivität liegen mittlerweile eine interessante Posthoc-Analyse der TTG-Studie und vom europäischen Arm der Studie Extensionsdaten über zwei Jahre vor [26, 27]. Beide Analysen zeigen übereinstimmend, dass es bei einer aggressiven Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern zu einer unerwünschten Abnahme der trabekulären Knochendichte an der Lendenwirbelsäule kommt, während bei Sevelamer-Therapie eine leichte Zunahme der Knochendichte und damit ein Erhalt der Knochenmasse (und vermutlich der Remodellierungsaktivität) zu verzeichnen war. Allerdings ergab sich kein klarer Zusammenhang zwischen der Veränderung der Koronarkalkwerte und der Änderung der Knochendichte, so dass offensichtlich komplexe Mechanismen die Progression der koronaren Verkalkung steuern.

Knochenhistologische Daten liegen für Sevelamer bisher nur von pädiatrischen Peritoneal-Dialysepatienten vor [28]. Hier zeigte sich gegenüber Calciumcarbonat eine langsamere Ausheilung der Skelettläsionen infolge des Hyperparathyreoidismus mit einer etwas niedrigeren Rate einer Normalisierung der Knochenformationsrate (67 vs. 78 %) bei jedoch auch niedrigerer Hyperkalzämierate.

Um zu klären, ob sich diese Vorteile von Sevelamer auf die Progression der vaskulären Kalzifizierung in klinisch harte Endpunkte umsetzen lassen, wurde die D-COR-Studie initiiert. Es handelt sich hierbei um eine der größten bislang durchgeführten Studien bei Dialysepatienten mit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

je 1000 Patienten pro Studienarm, die offen randomisiert und nicht verblindet Sevelamer oder calciumhaltige Phosphatbinder über 36 Monate erhielten. Endpunkte waren kardiovaskuläre Morbidität, kardiovaskuläre Letalität, Gesamtmortalität und Hospitalisationsfrequenz, wobei dem Studiendesign die Annahme zugrunde lag, dass mit Sevelamer eine 25%ige *relative Abnahme* der Gesamtmortalität erreicht werden könne. Die Resultate der D-COR-Studie sind im Sommer 2005 mitgeteilt worden und liegen nur in Abstractform vor. Die Studie ist derzeit summarisch als *Negativstudie* zu bewerten. Im direkten Vergleich calciumhaltiger Phosphatbinder versus Sevelamer zeigte sich in den ersten beiden Behandlungsjahren beim Endpunkt Gesamtsterblichkeit kein Unterschied, später kam es zu einer Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven, wobei aber die tatsächlich erreichte *relative* Risikoreduktion durch Sevelamer nur 9% trotz eines offenen Behandlungsansatzes und wahrscheinlich keiner Kontrolle der unterschiedlichen Cholesterol-Werte betrug. Eine Subgruppenanalyse, die im Studienprotokoll vordefiniert war, zeigte jedoch bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit mit einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Patienten über 65 Jahre haben eine höhere vaskuläre Ereignisrate und man kann die Studiendaten so interpretieren, dass bei einer besonders gefährdeten Population die Wirkung von Sevelamer stärker ausgeprägt war. Allerdings ist damit die Frage, ob es sich um einen Cholesterol-senkenden Effekt oder um einen Sevelamer- oder Calciumdosis-reduzierenden Effekt handelt, weiterhin offen. Möglicherweise reflektiert der geringere Anstieg der Calciumscores von bereits kalzifizierten Gefäßen bei Sevelamer-Gabe überwiegend eine Progressionshemmung der Mediasklerose.
Bevor die Ergebnisse der D-COR-Studie in vollständig publizierter Form vorliegen, muss somit eine Kosten-Nutzen-Bewertung zurückhaltend erfolgen. Wünschenswert wäre eine randomisierte *verblindete* Studie, in der die Wirkung der calciumfreien Phosphatbinder Lanthancarbonat und Sevelamer auf kardiovaskuläre Endpunkte direkt verglichen wird.

Lanthancarbonat

Das seltene Element Lanthan (La) mit einem Atomgewicht von 139 kommt in der Natur als Oxid vor und wird über Nahrung und Trinkwasser aufgenommen. Die mittlere Konzentration im Trinkwasser beträgt etwa 0,01 bis 0,13 µg/l. Lanthancarbonat (Fosrenol®) besitzt eine geringe Löslichkeit. Lanthan weist als trivalentes Kation eine sehr hohe Affinität zu Phosphat auf. Über die Entstehung von unlöslichem Lanthanphosphat erfüllt Lanthan seine Funktion als Phosphatbinder und reduziert die intestinale Resorption von Phosphat erheblich [29]. In vitro zeigt Lanthan eine hohe Phosphatbindungskapazität über einen weiten pH-Bereich. In vitro, aber auch in vivo im Rattenmodell ist Lanthancarbonat damit ein ähnlich effektiver Phosphatbinder wie Aluminiumhydroxid und effektiver als Calciumcarbonat, im sauren Bereich auch effektiver als Calciumacetat und Sevelamer. Die Phosphatbindung von Lanthan setzt im sauren Bereich früher, das heißt im gastralen Milieu ein, während die Phosphatbindung von calciumhaltigen

Tab. 4. Lanthan- vs. Aluminiumsalz – pharmakologische Eckdaten

Parameter	Lanthan	Aluminium
Relative Molekülmasse (D)	139	27
Resorption	0,0008 %	0,01 %
Elimination	Biliär	Renal
Proteinbindung	> 97 %	> 97 %
Toxizität		
– ossär	–*	+++
– neurologisch	–*	+++
– erythropoetisch	–*	+++
– endokrin (PTG)	–*	++

* Beurteilung auf der Basis präklinischer Daten und klinischer Phase-III-Studien mit bis zu 3 Jahren Therapiedauer im Verum-Arm

Phosphatbindern und Sevelamer erst distal im duodenalen Milieu beginnen soll. Obwohl Lanthan chemisch Ähnlichkeit mit Aluminium besitzt, sind die pharmakologischen Eckdaten unterschiedlich. Wegen der hohen relativen Molekülmasse ist die Resorptionsrate gegenüber der schon geringen intestinalen Resorption von Aluminium um weitere drei Größenordnungen niedriger, sie beträgt im Tierversuch 0,0008 %. Toxikologisch interessant ist, dass resorbiertes Lanthan zu mehr als 80 % biliär ausgeschieden wird und somit auch bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ein effektiver Exkretionsmechanismus persistiert. Bei Niereninsuffizienz ist die gastrointestinale Resorption von Aluminium gesteigert [30]. Auch bei Lanthan scheint möglicherweise im Tierversuch im geringen Umfang ein solches Phänomen vorzuliegen [31, 32]. Jedoch scheint hieraus keine kumulative Toxizität bei Niereninsuffizienz zu resultieren (**Tab. 4**).

Präklinische Daten von Lanthancarbonat

Die Frage einer potenziellen Toxizität in den von einer Aluminiumakkumulation betroffenen Zielorganen ossäres Kompartiment, Erythropoese, zentrales Nervensystem und endokrine Nebenschilddrüsenaktivität stand im Zentrum der tierexperimentellen Forschung. Im Ergebnis kann derzeit festgestellt werden, dass auf der Basis von Tierexperimenten kein Hinweis dafür vorliegt, das eine kumulative Toxizität von Lanthancarbonat bei Applikation über die gesamte Lebensdauer von niereninsuffizienten Vertebraten zu beobachten ist. Eine erste Studie, die über eine Lanthanakkumulation insbesondere in Knochen, Leber und Nieren bei urämischen Ratten berichtete, litt offensichtlich unter einer Kontamination der Proben [31]. Eine weitere Arbeit fand lediglich einen zeitabhängigen Anstieg der Lanthankonzentration in der Leber. Da jedoch die biliäre Exkretion und die vorgeschaltete lysosomale Speicherung von Lanthan den natürlichen Ausscheidungsweg des Elements darstellt, ist die Relevanz dieses Befunds eher gering, zumal auch bei hoch dosierter und lang andauernder oraler Exposition keine histologischen Veränderungen und insbesondere keine Fibrose festgestellt werden konnten [32].
Lanthan scheint ferner keinen Effekt auf die ossäre Remodellierung zu haben. Zwar kann mit hohen Lanthan-Dosen im Tierexperiment eine *Osteomalazie* hervorgerufen werden,

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

diese ist jedoch Folge der Phosphatdepletion, und sie kann durch gleichzeitige Phosphatergänzung vermieden werden [33]. Dieses Phänomen kann tierexperimentell auch mit Sevelamer erzielt werden [34]. Radiologische Mikrofluoreszenzstudien ergaben zudem keinen Hinweis auf eine Mineralisationshemmung durch Lanthan. Diese Befunde stehen im Gegensatz zur Toxizität von Aluminium, dessen molarer Anteil 1 % in Hydroxyapatit erreicht und das somit 1 von 15 Calciumatomen ersetzen kann und zur Mineralisationshemmung führt [35, 36].

Klinische Daten

Die präklinischen Daten zur Wirkung, zum Fehlen einer relevanten Akkumulation und Toxizität konnten mittlerweile durch Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien bestätigt werden. Mittlerweile liegen insbesondere mehrjährige Phase-III-Studien zu den Endpunkten Kontrolle des Serumphosphats und Effekte auf die Knochenhistologie vor. In der über 3 Jahre dauernden europäischen Phase-III-Studie wurde Lanthancarbonat randomisiert mit Calciumcarbonat verglichen [37]. In unterschiedlichen Dosierungen (750 mg [11 %], 1 500 mg [27 %], 2 250 mg [30 %] und 3 000 mg [32 %]) wurde bei 69 % der Patienten eine Kontrolle des Serumphosphats und im Mittel bei allen eine substanzielle Abnahme des Calcium-Phosphat-Produkts von 5,07 $mmol^2/l^2$ auf 3,2 $mmol^2/l^2$ erzielt. Unter Lanthan-Gabe kam es zu einer deutlichen Reduktion von hyperkalzämischen Episoden (2,7 % verglichen mit 20,2 % unter calciumhaltigen Phosphatbindern) mit einer Tendenz zur Normalisierung von Parathormon-Konzentrationen, die sich zuvor entweder oberhalb oder unterhalb des Zielkorridors befanden. Es kam zu einem geringen Anstieg der Lanthan-Plasmakonzentrationen mit früher Plateaubildung ohne Hinweise auf weitergehende Akkumulation. Die Verträglichkeit war sehr gut mit einer niedrigen Rate an gastrointestinalen Beschwerden und ohne Hinweise auf Hepato- oder Neurotoxizität. Im Ergebnis kann festgestellt werden, dass bei verbesserter Phosphatbindereffektivität die Stoffzufuhr von Lanthan etwa die Hälfte bis ein Drittel im Vergleich zu elementarem Calcium beträgt. Ähnlich sind die 2-Jahres-Daten der amerikanischen Phase-III-Studie [38]. Gegenüber einer „Standard-Phosphatbinder-Therapie" zeigte sich mit Lanthancarbonat eine deutlich bessere Kontrolle des Serumphosphats, ein Abfall des Calcium-Phosphat-Produkts, des Serumcalciums und eine (erwünschte) Normalisierung des intakten Serum-PTH. Auch hier war die Verträglichkeit gut ohne H-inweis auf Transaminasen-Erhöhung, anderweitige Lebertoxizität oder eine Neurotoxizität. Knochenhistologische Daten sind bisher aus dieser Studie nur in Abstractform publiziert worden und ergaben keinen Hinweis auf eine Osteotoxizität.

Eine prospektive Evaluierung der kognitiven Funktionen von 360 Dialysepatienten, die über einen Zweijahreszeitraum mit Lanthancarbonat vs. einer lanthanfreien Phosphatbinder-Therapie behandelt wurden, zeigte ebenfalls keine neurotoxische Wirkung von Lanthancarbonat [39]. Eine Abnahme der kognitiven Funktion wurde in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die Verschlechterung der kognitiven Funktionen unterschied sich jedoch nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Bei einem Parameter (Numeric Working Memory) ergab sich sogar ein Vorteil für die Gruppe mit Lanthancarbonat.

Knochenhistologische Daten, die im vollen Umfang publiziert worden sind, liegen von Freemont aus England und von De Broe aus Belgien vor [40, 41]. Beide Studien zeigen übereinstimmend nach mehr als einjähriger Behandlung mit Lanthancarbonat keine Osteotoxizität, sondern eine Normalisierung der Aktivierungsfrequenz, eine Verbesserung der Mineralisationsverzögerungszeit und einen Anstieg der Knochenformationsrate. Die Lanthan-Akkumulation im Knochen war minimal, so dass es im Ergebnis unter dieser Phosphatbinder-Therapie zu einem erwünschten Anstieg der ossären Remodellierungsaktivität kam, die neben der reduzierten Calciumzufuhr einen weiteren Beitrag zur minimalen Hyperkalzämierate unter diesem Phosphatbinder leistet.

Lanthancarbonat ist mittlerweile bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialysebehandlung oder eine kontinuierliche, ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten, als Phosphatbinder zugelassen (Fosrenol®). Wichtig ist, dass der Phosphatbinder als Kautablette eingenommen werden muss und unmittelbar zu oder nach den Mahlzeiten und nicht wie Calciumcarbonat vor den Mahlzeiten appliziert wird (**Tab. 5**). Die initiale Tagesdosis orientiert sich am Grad der Hyperphosphatämie.

Somit stehen neben den konventionellen Phosphatbindern jetzt mit Sevelamer und Lanthancarbonat zwei calciumfreie Phosphatbinder ohne wesentliche Toxizität zur Verfügung. Im Gegensatz zu Sevelamer sind für Lanthancarbonat bislang keine Daten über eine Wirkung auf die Progression der vaskulären Kalzifikation und die kardiovaskuläre Letalität vorgelegt worden. Allerdings scheint Lanthancarbonat der effizientere Phosphatbinder zu sein, so dass im Hinblick auf seine niedrigeren Tagestherapiekosten in Zukunft eine sorgfältige Kosten-Nutzen-Bewertung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgen muss (**Tab. 6**, **Tab. 7**).

Tab. 5. Lanthancarbonat: Einnahmehinweise

Serum-PO_4 mmol/l	Tagesdosis mg La (initial)
> 1,8 – < 2,4	750
> 2,4 – > 2,9	1 500
> 2,9	2 250
Auftitration alle 2–3 Wochen	
Einnahmevorschrift: für Fosrenol® Kautabletten: Einnahme zu oder unmittelbar nach den Mahlzeiten	
Indikationsbeschränkung: Schwere Lebererkrankungen (fehlende Studiendaten)	

Tab. 6. Lanthancarbonat vs. Sevelamer: Derzeitige Tagestherapiekosten
DDD = Defined daily dose

Präparat	Dosis [mg]	Preis [€]	DDD(WHO) [mg]	Tagestherapiekosten [€]
Fosrenol®	750	299,05	2 250	9,97
Renagel®	800	297,29	6 400	13,21

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 7. Synopsis Phosphatbinder

	Aluminiumsalz	Calciumsalz	Lanthancarbonat	Sevelamer
Effizienz	+++	++	+++	++
Resorption	0,02 %	++	0,0008 %	–
Akkumulation	++	+	(Ø/+)	–
Calcium-Phosphat-Produkt ↑	–	++	–	–
Cholesterolsenkung	–	–	–	+
Koronare Kalzifikation ↓	(+)	–	?	+
Vitamin-D-Depletion	–	–	–	(+)
Azidose	–	–	–	+
Kardiovaskuläre Letalität ↓	–	–	?	+?

? = Effekt noch nicht eindeutig gesichert

Update on phosphate binders in hemodialysis patients

Hyperphosphatemia is a prevalent condition in the dialysis population and is associated with excess mortality. Recent practice guidelines suggest to restrict the amount of calcium supplied with diet and calcium-containing phosphate binders. Noncalcium-containing phosphate binders such as sevelamer or lanthanum carbonate may provide reasonable, albeight costly alternative. Lanthanum carbonate offers excellent control of serum phosphate and so far there is no evidence of long-term toxicity. Sevelamer lowers phosphate and LDL-cholesterol and thus may reduce cardiovascular calcification and morbidity by a dual mechanism. However, so far beneficial effects on cardiovascular endpoints have only been suggested by nonblinded trials and the largest study has failed to show a superior survival by the use of sevelamer.
Keywords: Hyperphosphatemia, phosphate binder, sevelamer, lanthanum carbonate

Literatur

1. Young EW, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005. 67:1179–87.
2. Cozzolino M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2005;68:429–36.
3. Kestenbaum B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:520–8.
4. Goodman WG, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43:572–9.
5. London GM, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1731–40.
6. London GM, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004;15:1943–51.
7. Taal MW, et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2003;63:1116–20.
8. Braun J. Extraosseous calcification in patients with chronic renal failure – no escape? Nephrol Dial Transplant 2005;20:2054–9.
9. Schulz E, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4246–53.
10. Port FK, et al. Improving outcomes for dialysis patients in the international dialysis outcomes and practice patterns study. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:246–55.
11. Initiative, N.K.F.K.D.O.Q. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;4(Suppl 3):S1–201.
12. Monge M, et al. Reappraisal of 2003 NKF-K/DOQI guidelines for management of hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:326–36.
13. Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: What are the options? Kidney Int Suppl 2006;105:S10–5.
14. Chertow GM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:305–2.
15. Cunningham J, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2005;68:1793–800.
16. Capitanini A, et al. Gastric pH, sevelamer hydrochloride and omeprazole. Clin Nephrol 2005;64:320–2.
17. Block GA, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney Int 2005;68:1815–24.
18. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002;62:245–52.
19. Amin N. The impact of improved phosphorus control: use of sevelamer hydrochloride in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002;17:340–5.
20. Garg JP, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:290–5.
21. Koiwa F, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial 2005;9:340–6.
22. McIntyre CW, et al. A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1643–8.
23. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. J Heart Valve Dis 2004;13:134–41.
24. Qunibi WY, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). Kidney Int 2004;65:1914–26.
25. Block, G.A., et al., Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int 2007; 71:438-41.
26. Asmus HG, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1653–61.
27. Raggi P, et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. J Bone Miner Res 2005;20:764–72.
28. Salusky IB, et al. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. J Am Soc Nephrol 2005;16:2501–8.
29. Behets GJ, et al. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:403–9.
30. Ittel TH, et al. Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. Kidney Int 1987;32:821–6.
31. Lacour B, et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. Kidney Int 2005;67:1062–9.
32. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. Kidney Int 2005;68(Suppl 85):2809–13.
33. Damment SJ, Shen V. Assessment of effects of lanthanum carbonate with and without phosphate supplementation on bone mineralization in uremic rats. Clin Nephrol 2005;63:127–37.
34. Behets GJ, et al. Effects of efficient phosphate binding on bone in chronic renal failure rats. Ren Fail 2005;27:475–84.
35. Behets GJ, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? J Am Soc Nephrol 2004;15:2219–28.
36. Behets GJ, et al. Localization of lanthanum in bone of chronic renal failure rats after oral dosing with lanthanum carbonate. Kidney Int 2005;67:1830–6.
37. Hutchison AJ, et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. Nephron Clin Pract 2006;102: c61–71.
38. Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. Clin Nephrol 2006;65:191–202.
39. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: No adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. Kidney Int 2007;71:252–9.
40. D'Haese PC, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int 2003;63:S73–8.
41. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 2005;64:428–37.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rekurrierende neurokardiogene Synkopen

Therapeutische Optionen

Sven Jungblut, Hagen Frickmann und Hans Joachim Gilfrich, Frankfurt

Unter den nichtpharmakologischen Therapieformen der rekurrierenden neurokardiogenen Synkopen sind besonders Orthostase-Training, Relaxations-Therapie und Flüssigkeitssubstitution Methoden der Wahl. Die Schrittmachertherapie bleibt schweren, therapierefraktären Fällen vorbehalten.
Zu den pharmakologischen Optionen gehört die Behandlung mit ACE-Hemmern, adrenergen Agonisten, Anticholinergika, Betablockern, Fludrocortison und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Therapeutische Ansätze gibt es ferner mit Clonazepam, Methylphenidat, Theophyllin und Disopyramid.
Fazit: Bei neurokardiogenen Synkopen ist eine maßvolle Therapie unter besonderer Betonung nichtpharmakologischer, nichtinvasiver Optionen angezeigt.

Arzneimitteltherapie 2007;25:298–303.

Obwohl die meisten Patienten mit vasovagalen oder neurokardiogenen Symptomen keine spezifische Therapie benötigen, wird bei Komplikationen wie häufigen Anfällen, die mit Traumen und Unfällen verbunden sind, oder bei gelegentlich auftretenden schweren kardioinhibitorischen Reaktionsmustern doch eine Behandlung nötig.
Allein Diagnosestellung und Beratung führen bei Patienten mit Synkopenanamnese zu einer signifikanten Abnahme der Frequenz dieser Ereignisse. Zusätzlich werden verschiedene Medikamente, die den verschiedenen Ansatzpunkten des neurokardiogenen Reflexes Rechnung tragen, eingesetzt.
Die Behandlung der vasovagalen oder neurokardiogenen Synkopen beinhaltet eine erhöhte Kochsalzaufnahme sowie verschiedene pharmakotherapeutische Ansätze, von denen die meisten noch nicht abschließend untersucht sind. Die Evidenzlage der verschiedenen pharmakologischen Therapieoptionen ist generell schwach.
Alternativ kann bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen, die sich einer Pharmakotherapie gegenüber als refraktär erweisen, sowie bei Patienten mit schwerer kardioinhibitorischer Hypotension ein Herzschrittmacher eingesetzt werden. Die Auswahl des Behandlungsplans sollte individuell unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischen Besonderheiten und Präferenzen sowie den Ergebnissen der Kipptisch-Analyse durchgeführt werden.
Therapeutische Strategien, die auf der Grundlage einer Wirkung bei der Unterdrückung von Synkopen in der Kipptisch-Untersuchung gewählt wurden, können die Symptome im weiteren Verlauf generell besser unterdrücken als die Standardtherapie [1].

Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope

Durch den Einsatz des Kipptischs hat das Verständnis für die pathophysiologischen Grundlagen der neurokardiogenen Synkope stark zugenommen. Mögliche Differenzialdiagnosen beinhalten orthostatische Synkopen, Hypovolämie, medikamentöse Induktion sowie primäre und sekundäre autonome Störungen.
Neurokardiogene Synkopen, auch als neural vermittelte Hypotension, vasovagale Synkope oder vasodepressorische Synkope bezeichnet, repräsentieren den häufigsten Synkopentyp. Auch Carotissinussyndrom, Postmiktionssynkope, Defäkationssynkope, Hustensynkope und andere neural vermittelte Reflexsynkopen gehören in diesen Formenkreis. Die neurokardiogene Synkope tritt für gewöhnlich bei Patienten ohne zugrunde liegende Herzkrankheit auf, beteiligt sich aber auch nicht selten am Synkopenmechanismus von Patienten, die an einer obstruktiven oder arrhythmischen Ursache hypotensiver Entgleisungen leiden. Das vasovagale Ereignis wird durch eine transiente, starke Hypotension verursacht, die meist mit einer inadäquaten Bradykardie einhergeht. Diese Reaktion wird durch einen komplexen autonomen Reflex gesteuert. Die Pathophysiologie ist komplex und noch nicht völlig verstanden. Patienten, die an neurokardiogenen Synkopen leiden, sind

Dr. med. Sven Jungblut, Dr. med. Hagen Frickmann, Medizinische Klinik, St. Katharinen Krankenhaus, Seckbacher Landstraße 65, 60389 Frankfurt/Main
Prof. Dr. Hans Joachim Gilfrich, Medizinische Klinik, St. Katharinen Krankenhaus, Seckbacher Landstraße 65, 60389 Frankfurt/Main, E-Mail: j.gilfrich@web.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

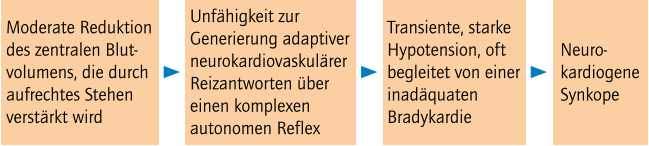


Abb. 1. Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope

nicht in der Lage, die adaptiven neurokardiovaskulären Reizantworten zu generieren, die für andauerndes Stehen in aufrechter Position nötig sind. Diese Patienten tendieren zu einer moderaten Reduktion des zentralen Blutvolumens, die durch die aufrechte Position verstärkt wird (**Abb. 1**).
Neurokardiogene Synkopen werden häufig bei Patienten beobachtet, die sympatholytische und vasodilatierende Medikamente wegen eines Bluthochdrucks einnehmen, bei älteren, auf Tranquilizer eingestellten Patienten sowie bei Patienten mit Anämie oder mit transienten Reduktionen des Blutvolumens, wie sie nach forcierter Diurese oder Blutspende auftreten. Der klassischen synkopalen Episode geht oft eine bestimmte Konstellation von Prodromalsymptomen einige Sekunden vor dem Ereignis voraus. Dazu können Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Brustschmerzen, Palpitationen, Dyspnoe und Parästhesien gehören [1, 2].

Nichtmedikamentöse nichtinvasive Therapieformen

Selbständiges *Orthostase-Training* ist geeignet, die Symptome von Patienten mit neurokardiogenen Synkopen deutlich zu verbessern. Kipptisch-induzierte Synkopen können dadurch reduziert, spontane Synkopen nahezu vermieden werden. Ein- bis zweimaliges tägliches Training in Form von aufrechtem Stehen an der Wand über 30 bis 40 Minuten findet als Option zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei den Patienten eine gute Akzeptanz. Als effektive, sichere und gut akzeptierte Therapieoption sollte es in Erwägung gezogen werden.
Kipptisch-Training ist nicht zuletzt aufgrund mangelnder Compliance wenig effektiv in der Reduktion positiver Kipptisch-Befunde bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen und sollte aus diesem Grunde nur hoch motivierten Patienten als Therapieoption nahe gelegt werden.
Biofeedback-assistierte Relaxationstherapien, bestehend aus Elektromyographie und thermalem Biofeedback, autogener and progressiver Relaxation sowie symptomspezifischen Empfehlungen, sind zwar kompliziert, jedoch bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen geeignet, Kopfschmerzindex und Bewusstlosigkeit zu reduzieren.
Das *Überkreuzen der Beine im Stehen* verhindert das Blutpooling in den Beinen und im Abdomen. Zu Symptombeginn der neurokardiogenen Synkope kann es dazu beitragen, die synkopale Reizantwort zu kupieren. Durch Überkreuzen der Beine im Stehen kann eine Erhöhung des kardialen Outputs und des arteriellen Mitteldrucks erzielt werden. Ein ähnlicher Effekt ist durch isometrische Armkontraktionen zu erreichen. Ferner ist es möglich, durch eine kontrollierte Reproduktion der Symptome und psychophysisches Training der Patienten im Sinne einer Vermeidung auslösender Situationen sowie einer Erkennung von Frühsymptomen und durch eine Reaktion mit Einnahme der Trendelenburgposition vergleichbare klinische Verbesserungen bei neurokardiogenen Synkopen zu erreichen, wie dies durch empirische medikamentöse Therapieformen möglich ist [3].
Volumensubstitution steigert die Toleranz gegenüber der aufrecht stehenden Position. Dieser Effekt der Flüssigkeit wird durch eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands vermittelt. Es konnte in einer randomisierten Studie mit gesunden Freiwilligen im Rahmen der Kipptisch-Untersuchung gezeigt werden, dass *einfache orale Wasseraufnahme* eine effektive Prophylaxe gegen vasovagale Reaktionen darstellt. Die Reaktion auf intravenöse Flüssigkeitsboli während der Kipptisch-Untersuchung hat einen hohen positiven, jedoch geringen negativen prädiktiven Wert für die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes.
Weitere Möglichkeiten zur Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens bei Synkopenpatienten bestehen in der *Applikation von Salztabletten* und *elektrolythaltigen Lösungen*. Chronisch kann eine Volumenerhöhung durch eine erhöhte Salz- und Wasserzufuhr in Kombination mit *Fludrocortison* erreicht werden [4].

ACE-Hemmer

Es wird angenommen, dass ein dramatischer Anstieg der Catecholamin-Spiegel im Blut insbesondere bei älteren Patienten einen wesentlichen Trigger neurokardiogener Synkopen repräsentiert. Durch ACE-Hemmer kann die Bereitschaft des Herzens zur hyperkontraktilen Reaktion durch Unterdrückung der Catecholamin-Freisetzung reduziert werden. Auf diese Weise kommt den ACE-Hemmern eine protektive Funktion bei der Vermeidung neurokardiogener Synkopen zu. In zwei randomisierten, doppelblinden Studien von Zeng et al. konnte gezeigt werden, dass Enalapril (z.B. Corvo®, Benalapril®, Enahexal®, Enadura®, Jutaxan®, Enalapril ratiopharm®, Xanef®, Pres®) neurokardiogenen Synkopen effektiv vorbeugen kann. Insbesondere sind ACE-Hemmer bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen geeignet, in der Kipptisch-Untersuchung einen Catecholamin-Anstieg im Blut sowie synkopale Ereignisse zu verhindern. Auch im weiteren Verlauf konnten synkopale Ereignisse dauerhaft deutlich reduziert werden. Als Wirkungsprinzip wird eine Hemmung der Sympathikus-Aktivierung sowie des peripheren hypotensiven Effekts angenommen.
Wichtige unerwünschte Wirkungen der ACE-Hemmer sind Exanthem, akutes Nierenversagen, Haarausfall, Reizhusten, Kopfschmerzen, angioneurotisches Ödem, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Urtikaria, Blutbildveränderungen und Hypotonie [5].

Adrenerge Agonisten

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie von Kaufmann et al. konnte gezeigt werden, dass der alpha-adrenerge Agonist *Midodrin* (z.B. Gutron®) geeignet ist, bei Patienten mit rekurrierenden Synkopen für Symptomfreiheit zu sorgen oder wenigstens die Symptome zu reduzieren. Midodrin scheint bei Patienten mit rekurrierenden neurokardiogenen Synkopen, die sich gegenüber anderen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapieformen wie etwa pharmakologischen Interventionen mit Beta-Rezeptorenblockern, Ephedrin, Theophyllin, Disopyramid, Fludrocortison und Sertralin als refraktär erweisen, zu wirken. Einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie zufolge verbessert Midodrin die Orthostasetoleranz von Patienten mit neural vermittelten Synkopen im Kipptisch-Test signifikant [6].
Eine vermutete Wirkungsweise des Alpha/Beta-Agonisten *Etilefrin* (z.B. Effortil®, Cardanat®, Thomasin®, Etilefrin ratiopharm®) bei der Vermeidung vasovagaler Synkopen besteht in der Reduzierung des venösen Poolings und/oder in der Gegenregulation reflektorischer arterieller Vasodilatation. In einer randomisierten, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Untersuchung im Rahmen der „Vasovagal Syncope International Study" konnte allerdings gezeigt werden, dass Etilefrin Plazebo bei der Prävention vasovagaler Synkopen im Kipptisch-Test nicht überlegen ist [7].
Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Midodrin und Etilefrin sind Rhythmusstörungen, Hyperglykämie, hypertone Reaktionen und Angina pectoris [6, 7].
In einer prospektiven, mit Kontrollprobanden gleichen Alters durchgeführten Studie ließ sich demonstrieren, dass der Alpha-2-Antagonist *Yohimbin* (z.B. Pluriviron Mono®, Yocon Glenwood®, Yohimbin-Spiegel®) geeignet ist, bei Patienten mit rekurrierenden neurokardiogenen Synkopen die Symptomatik in der Kipptisch-Untersuchung zu verbessern oder für Symptomfreiheit zu sorgen. Unerwünschte Wirkungen von Yohimbin sind beispielsweise Erregungszustände und Tremor [8].
Eine andere randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie, in der Metoprolol und Clonidin in der Behandlung maligner vasovagaler Synkopen verglichen wurden, zeigte einen deutlich höheren Nutzen der Patienten durch den Betablocker *Metoprolol*. Dennoch wurden hier positive Auswirkungen von *Clonidin* (z.B. Clonidin ratiopharm®, Catapresan®, Haemiton®, Clonistada®) auf die Zeitdauer bis zur Synkope am Kipptisch sowie die Schwere der Hypotension beschrieben. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Clonidin sind Bradykardie, AV-Block, Mundtrockenheit und Sedierung [9].

Anticholinergika/Parasympatholytika

Der cholinerge Schenkel ist im efferenten Teil des neurokardiogenen Reflexes von Bedeutung. Das Anticholinergikum *Propanthelin* (derzeit keine Zulassung) erwies sich in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie als eine hochwirksame Substanz zur Prävention der neurokardiogenen Synkope. Sowohl minimale Herzfrequenz als auch minimaler arterieller Mitteldruck während der Kipptisch-Untersuchung wurden bei Applikation dieser Substanz erhöht, die Zahl der Präsynkopen und Synkopen wurde signifikant vermindert. Die Wirksamkeit von Propanthelinbromid ist ein Beweis für die Bedeutung der direkten cholinergen Kontrolle des Gefäßtonus in der Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope [10].
Die intravenöse *Atropin*-Applikation zeigte in einer prospektiven, einfach verblindeten, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie positive Auswirkungen auf die gestörte Hämodynamik während der Kipptisch-Untersuchung bei vasovagalen Synkopen. Atropin kann diese signifikant häufiger unterdrücken als Plazebo-Applikation. Die Substanz zeigt ihre maximale Wirksamkeit bei der kardioinhibitorischen Form des vasovagalen Reflexes, während sie bei der vasodepressorischen Form nur eingeschränkt wirksam ist [11].
Die wichtigsten Nebenwirkungen der Parasympatholytika sind Tachykardie, reduzierte Schweißdrüsensekretion, Unruhe, Miktionsstörungen, Mundtrockenheit, Halluzinationen, Akkommodationsstörungen und Glaukomanfälle [10, 11].

Beta-Rezeptorenblocker

Eine abnorme Alteration der beta-adrenergen Transmission ist vermutlich an der Pathogenese der neurokardiogenen Synkope beteiligt. Eine der Wirkungsweisen von *Metoprolol* (z.B. Azumetop®, Beloc-Zok®, Lopresor®, Beloc®, Metoprolol ratiopharm®, Methohexal®, Prelis®) besteht in einer schnellen Reduktion der Barorezeptorempfindlichkeit bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen. Besonders *lipophile* Beta-Rezeptorenblocker sind geeignet, rekurrierende Synkopen neurokardiogenen Ursprungs zu verhindern. Intravenös appliziertes Metoprolol reduziert auch die Synkopen-Häufigkeit in der Kipptisch-Untersuchung signifikant. In der randomisierten, Plazebo-kontrollierten Multicenterstudie „Prevention of syncope trial (POST)" konnte gezeigt werden, dass Beta-Rezeptorenblocker – insbesondere Metoprolol – bei Patienten mit vasovagalen Synkopen zu einer etwa 20%igen Risikoreduktion führen [12].
Die Durchführung von Kipptisch-Untersuchungen unter *Esmolol*-Infusion (z.B. Brevibloc®) im elektrophysiologischen Labor ist geeignet, das Ergebnis der Wirksamkeit einer oralen Metoprolol-Therapie auf die Kipptisch-Reaktion vorherzusagen. Diese Technik kann dazu beitragen, die Indikation zur Metoprolol-Gabe bei neurokardiogenen Synkopen richtig zu stellen. Auch Patienten, die bei *Isoproterenol*-Infusion (derzeit keine Zulassung) in der Kipptisch-Untersuchung synkopieren sowie Patienten im Alter über 42 Jahren zeigen erhöhte Ansprechraten auf chronische Beta-Rezeptorenblocker-Therapie zur Synkopen-Prävention [13].
Die intravenöse *Propranolol*-Applikation (z.B. Obsidan®, Dociton®) erweist sich als effektiv in der Prävention neurokardiogener Synkopen, die im Rahmen der Kipptisch-Untersuchung diagnostiziert wurden. Diese Applikationsform ist ferner geeignet, die Effizienz einer nachfolgenden oralen Beta-Rezeptorenblocker-Therapie vorauszusagen. Dies konnte in einer prospektiven Langzeitstudie gezeigt werden. Die orale Beta-Rezeptorenblocker-Therapie verhindert bei der Mehrheit der Patienten, bei denen intravenös appliziertes Propranolol wirksam ist, ein Rekurrieren der synkopalen Ereignisse. Die Wahrscheinlichkeit der Synkopenrückfälle ist am geringsten, wenn die Wirksamkeit der Beta-Rezeptorenblocker-Therapie in der Kipptisch-Untersuchung bestätigt werden konnte [14].
Besonders bei Patienten mit neurokardiogener Synkope, die während der Kipptisch-Untersuchung vor Symptombeginn sowohl eine Erhöhung der Adrenalin-Blutkonzentration als auch eine Sinustachykardie zeigen, erweist sich die Beta-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rezeptorenblocker-Therapie als sehr erfolgreich. Besonders Frequenzänderungen zu Beginn der Synkope sind geeignet, Responder auf eine anti-beta-adrenerge Pharmakotherapie zu identifizieren. Die Bedeutung der sympathischen Aktivierung als Trigger der Synkope wird durch diese Befunde bestätigt [15].

Pindolol (z. B. Nonspi®, Durapindol®, Visken®), ein Beta-Rezeptorenblocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA), zeigte in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie eine gute Wirksamkeit auch bei Patienten, bei denen konventionelle Beta-Rezeptorenblocker-Therapien versagt hatten. Die intrinsische sympathomimetische Aktivität dieser Substanz könnte als mögliche Erklärung dienen [16].

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie zur Wirkung von oralem Atenolol (z. B. Atehexal®, Atenolol ratiopharm®, Blocotenol®, Atendol®, Evitocor®, Cuxanorm®, Tenormin®, Falitonsin®) bei Patienten mit Synkopen unklaren Ursprungs zeigte sich eine signifikante Symptomverbesserung durch diese Substanz [17].

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Beta-Rezeptorblockern sind Bradykardie, AV-Block, Hypotonie, periphere Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, reduzierte Glykogenolyse und Insulinsekretion, Potenzstörungen und die Maskierung von Hypoglykämiesymptomen [12, 16, 17].

Fludrocortison

In einer randomisierten vergleichenden Studie der Therapien mit Atenolol und Fludrocortison (z. B. Astonin H®) bei pädiatrischen neurokardiogenen Synkopen konnte der sichere und effiziente Einsatz von Fludrocortison in der Prävention synkopaler Ereignisse gezeigt werden [18].

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie, in der die Effizienz einer Therapie mit Fludrocortison und Kochsalz bei Kindern mit Präsynkopen und Synkopen untersucht wurde, zeigte sich jedoch deutlich, dass die Effizienz dieser Therapie bei Kindern überwiegend dem Plazebo-Effekt zugerechnet werden kann [19].

Die wichtigsten Glucocorticoid-Nebenwirkungen sind diabetogene und katabole Stoffwechselentgleisungen, Fettstoffwechselstörungen, ulzerogene Wirkungen, Blutbildveränderungen, Hautatrophien, Glaukome, Hypokaliämie, Hypernatriämie, Alkalose, Kapillarbrüchigkeit, Psychosyndrome, Immunschwäche, Nebennierenrindenatrophie und Muskelschwäche [18, 19].

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Serotoninerge Mechanismen spielen eine wichtige Rolle bei den Prozessen, die an der Pathophysiologie neurokardiogener Synkopen beteiligt sind. In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurde der Effekt des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers *Paroxetin* (z. B. Euplix®, Aroxetin®, Paroxat®, Oxet®, Seroxat®, Paroxetin ratiopharm®, Tagonis®) auf die vasovagale Reaktion bei gesunden Probanden bei Karotismassage oder geringem Unterdruck (lower body negative pressure, LBNP) untersucht. Die Untersuchung erfolgte unter der Vorstellung, Paroxetin könne neurokardiogene Synkopen durch Dämpfung der Sympathikolyse und des Vagotonus vermeiden. Paroxetin reduzierte im Rahmen der Studie zwar die Sensitivität der arteriellen Baroreflexe, konnte jedoch keine LBNP-assoziierten Präsynkopen vermeiden. Die Grundlage der Wirksamkeit dieser Substanz bei Patienten mit neurokardiogen vermittelten Synkopen konnte mit dieser Versuchsanordnung nicht geklärt werden [20].

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass Paroxetin die Symptome junger Patienten mit vasovagalen Synkopen, die auf die traditionelle Medikation nicht oder mit Unverträglichkeit reagieren, signifikant verbessern kann. Vergleichbar gute Effekte zeigten sich auch bei Erwachsenen mit therapierefraktären vasovagalen Synkopen in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie [22].

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie zeigte der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer *Sertralin* (z. B. Zoloft®, Gladem®) eine Wirksamkeit bei ausgewählten Kindern und Jugendlichen mit neurokardiogenen Synkopen, die auf andere Therapiemodalitäten nicht angesprochen oder mit Intoleranz reagiert hatten [21].

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind Schlafstörungen, Blutdruckschwankungen, Schwindel, Unruhe, Potenzstörungen und Kopfschmerzen [20–22].

Fraglich wirksame Medikamente

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit Synkopenpatienten von Kadri et al. konnte gezeigt werden, dass das Benzodiazepin *Clonazepam* (z. B. Rivotril®, Antelepsin®) eine therapeutische Alternative bei therapieresistenten rekurrierenden neurokardiogenen Synkopen darstellt. Die wichtigsten Nebenwirkungen der Benzodiazepine sind Schläfrigkeit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Benommenheit, antegrade Amnesie, paradoxe Reaktionen, psychische sowie physische Abhängigkeit und Atemdepression. [23].

Methylphenidat (z. B. Equasym®, Concerta®, Methylphenidat Hexal®, Medikinet®, Ritalin®) ermöglicht eine potenziell effektive Behandlung für Patienten mit rekurrierenden neurokardiogenen Synkopen, die sich auf andere Therapieformen als refraktär erwiesen haben. In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie konnten negative Kipptisch-Resultate und Symptomlosigkeit durch diese Substanz bei Synkopenpatienten erreicht werden, bei denen Therapieversuche mit Beta-Rezeptorenblockern, Theophyllin, Fludrocortison, Disopyramid und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gescheitert waren. Die zentral stimulierende und peripher vasokonstriktorische Wirkung von Methylphenidat wird für diese Wirkung verantwortlich gemacht. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Hautausschläge, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Psychosen, Erregungszustände und Abhängigkeit [24].

In einer Fallstudie erwies sich *Theophyllin* (z. B. Afonilum®, Aerobin®, Euphylong®, Bronchoretard®, Theophyllin ratiopharm®, Solosin®, Uniphyllin®) als effektiv in der Behandlung einer Patientin mit therapierefraktären rekurrierenden vasovagalen Synkopen. Die Datenlage zur

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

therapeutischen Wertigkeit von Theophyllin bei vasovagalen Synkopen ist jedoch insgesamt widersprüchlich. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen, Nausea, Tachykardie, Tremor und epileptische Anfälle [25].

Wenngleich sich das Klasse-Ia-Antiarrhythmikum *Disopyramid* (z.B. Rythmodul®, Norpace S®) in nicht Plazebo-kontrollierten Studien als effektive Therapie der neural vermittelten Synkope erwies, konnte dieser Effekt in einer Plazebo-kontrollierten Studie am Kipptisch nicht reproduziert werden. Die intravenöse Disopyramid-Applikation erwies sich als ineffektiv zur Prävention der neurokardiogenen Synkope im Rahmen der Kipptisch-Untersuchung. Auch eine orale Disopyramid-Therapie zeigte keine signifikanten Ergebnisse. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Schwindel, Verwirrtheit, AV-Block, Blutdruckabfall, Harnverhalt, Tachykardie, Akkommodationsstörungen, Obstipation und Mundtrockenheit [26].

Schrittmachertherapie

Synkopenpatienten, die unter eingeschränkter Lebensqualität leiden und sich als resistent gegenüber pharmakologischen Therapieansätzen erweisen, kommen für eine Schrittmachertherapie in Frage. Wenngleich die Datenlage nicht eindeutig ist, scheint die klinisch manifeste vasovagale Synkope zu einem gewissen Grad mit Bradykardie einherzugehen. In prospektiven randomisierten Studien konnte eine Risikoreduktion neurokardiogen induzierter synkopaler Ereignisse bei Schrittmachertherapie im Vergleich zu konservativ medikamentöser Therapie gezeigt werden. Insbesondere Patienten höheren Alters mit vasovagalen Synkopen, die auf eine intravenöse Applikation von Adenosin-5'-triphosphat (ATP) mit einer Pause der Herzaktionen von über 10 Sekunden reagieren, haben ein hohes Risiko einer vagal vermittelten Kardioinhibition. Solche Patienten mit abnormem ATP-Test profitieren von der Implantation eines Zweikammer-Herzschrittmachers. Unter dieser Therapie zeigen sie auch im weiteren Verlauf weniger Rückfälle als eine lediglich überwachte Kontrollgruppe. Die „maligne" vasovagale Form der neurokardiogenen

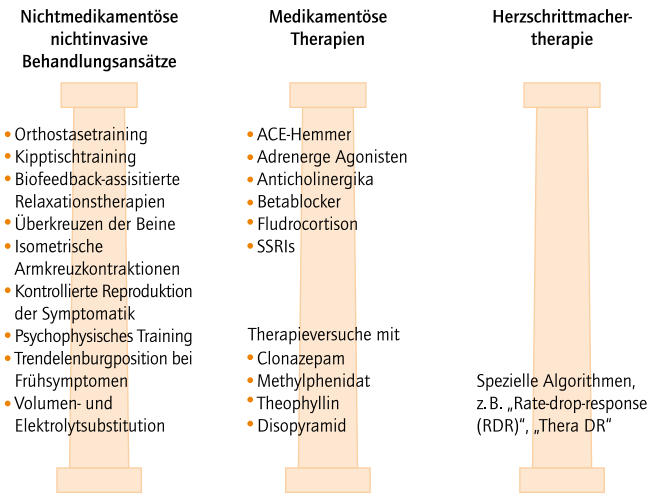


Abb. 2. Die drei Säulen der Therapie neurokardiogener Synkopen

Synkope kann unter stärkerer Betonung der vasodepressorischen, hypotensiven oder der kardioinhibitorischen, bradykarden Komponenten ablaufen. Spezielle Schrittmacheralgorithmen, die zum Beispiel „Rate-drop-response (RDR)" oder „Thera DR" genannt werden, tragen dazu bei, bei der Schrittmachertherapie der jeweiligen Synkopenform Rechnung zu tragen [27].

Fazit

In der Consensus Development Conference von 1999 wurden Betablocker, Fludrocortison und Midodrin für die Behandlung vasovagaler Synkopen vorgeschlagen. Eine permanente Herzschrittmachertherapie sei Patienten mit vasovagalen Synkopen vorbehalten, die sich pharmakologischen Therapieansätzen gegenüber als resistent erwiesen hätten [28].

Mit Ausnahme des Carotissinussyndroms, bei dem die Schrittmachertherapie gute Erfolge zeigt, verschiebt sich die Therapiestrategie bei neurokardiogenen Synkopen von ehemals alleiniger Pharmakotherapie zu verstärkter Betonung der Aufklärung des Patienten und der nichtphar-

Tab. 1. Repräsentative Wirkstoffe und ihre in den Studien verwendeten Dosierungen

Substanzgruppe	Repräsentativer Vertreter (INN)	In Studien verwendete Dosierungen
ACE-Hemmer	Enalapril	10 mg/Tag [5]
Adrenerge Agonisten	Midodrin	5 mg/Tag [6]
	Etilefrin	75 mg/Tag [9]
Anticholinergika	Propanthelin	Circa 60 mg/Tag [10]
Beta-Rezeptorblocker	Metoprolol (bzw. Metoprololäquivalent)	2-mal 25 mg/Tag [12]
Antidiuretika und Kochsalz	Fludrocortison	0,1 mg/Tag [19]
	Kochsalz	1 g/Tag [19]
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Paroxetin	20 mg/Tag [20, 22]
	Sertralin	50 mg/Tag [21]
Benzodiazepine	Clonazepam	0,5 mg/Tag initial, dann titrieren [23]
Psychoanaleptika	Methylphenidat	3-mal 10 mg/Tag [24]
Methylxanthine	Theophyllin	10 mg/l Serumkonzentration [25]
Klasse-Ia-Antiarrhythmika	Disopyramid	800 mg/Tag [26]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

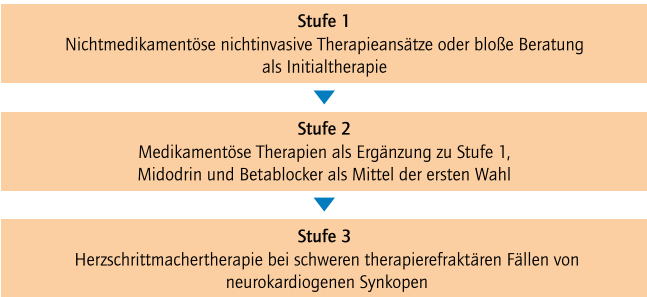


Abb. 3. „Stufenschema" der Therapie neurokardiogener Synkopen

makologischen Therapie. Initial sollte der Patient dahingehend beraten werden, dass er lernt, auf die Prodromalzeichen zu achten und Triggerfaktoren zu vermeiden. Wichtig sind ebenfalls eine Volumensteigerung durch Salztabletten oder elektrolythaltige Getränke sowie eine Unterweisung des Patienten in isometrischen Armkontraktionen oder im Übereinanderschlagen der Beine, um durch zentrale Volumenerhöhung sich anbahnende Synkopen zu vermeiden. Darüber hinaus kommt das Kipptisch-Training in Frage. Sollten diese Interventionsmöglichkeiten nicht greifen, soll der Einstieg in die Pharmakotherapie begonnen werden, wobei Midodrin und nichtselektive Betablocker als Mittel der ersten Wahl gelten. In den meisten Fällen von neurokardiogenen Synkopen sollte die permanente Herzschrittmachertherapie alten Patienten mit signifikanter Bradykardie oder Asystolie während der Synkope vorbehalten bleiben, falls alle anderen therapeutischen Möglichkeiten versagen (**Abb. 2, Tab. 1**) [3].

Allgemein kann festgehalten werden, dass beim einzelnen Synkopenpatienten Therapiestrategien, die während der Kipptisch-Untersuchung die Symptomatik bessern, auch während der Folgezeit Rückfälle besser vermeiden können. Dabei ist, in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik, ein maßvolles Therapieregime zu bevorzugen [3], (**Abb. 3**).

Therapeutic options in cases of recurrent neurocardiogenic syncopes

This paper describes non-pharmacological and pharmacological therapeutic options concerning the treatment of neurocardiogenic syncopes. Therapies of choice for the non-pharmacological treatment are especially orthostatic training, relaxation therapy and substitution of volume. Cardiac pacing remains restricted for patients suffering from severe forms being refractory to therapy.

Applications of ACE inhibitors, adrenergic drugs, anticholinergic drugs, beta blockers, fludrocortisone and selective serotonin reuptake inhibitors are differentiated among the pharmacological options. Therapeutic trials using clonazepame, methylphenidate, theophylline and disopyramide are mentioned.

In summary, a mild therapy stressing non-pharmacological, non-invasive options is preferably indicated for the therapy of neurocardiogenic syncopes.

Keywords: Neurocardiogenic syncope, therapy

Literatur

1. Gatzoulis KA, Toutouzas PK. Neurocardiogenic syncope: aetiology and management. Drugs 2001;61:1415–23.
2. Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope. Am J Manag Care 2003;9:327–34.
3. Melby DP, Cytron JA, Benditt DG. New approaches to the treatment and prevention of neurally mediated reflex (neurocardiogenic) syncope. Curr Cardiol Rep 2004;6:385–90.
4. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, Paranjape SY, et al. Water ingestion as prophylaxis against syncope. Circulation 2003;108:2660–5.
5. Zeng C, Zhu Z, Liu G, Hu W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral enalapril in patients with neurally mediated syncope. Am Heart J 1998;136:852–8.
6. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. Ann Neurol 2002;52:342–5.
7. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. Circulation 1999;99:1452–7.
8. Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Tank J, Snell M, et al. Yohimbine in neurally mediated syncope. Pathophysiological implications. J Clin Invest 1998;102:1824–30.
9. Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, Bronzetti G, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. Heart 1997;77:268–72.
10. Yu JC, Sung RJ. Clinical efficacy of propantheline bromide in neurocardiogenic syncope: pharmacodynamic implications. Cardiovasc Drugs Ther 1997;10:687–92.
11. Santini M, Ammirati F, Colivicchi F, Gentilucci G, et al. The effect of atropine in vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. Eur Heart J 1999;20:1745–51.
12. Sheldon R, Rose S, Connolly S. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized clinical trial of beta blockers in the prevention of vasovagal syncope; rationale and study design. Europace 2003;5:71–5.
13. Natale A, Newby KH, Dhala A, Akhtar M, et al. Response to beta blockers in patients with neurocardiogenic syncope: how to predict beneficial effects. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7:1154–8.
14. Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, Silberstein TA, et al. Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. J Am Coll Cardiol 1995;26:1293–8.
15. Klingenheben T, Kalusche D, Li YG, Schopperl M, et al. Changes in plasma epinephrine concentration and in heart rate during head-up tilt testing in patients with neurocardiogenic syncope: correlation with successful therapy with beta-receptor antagonists. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7:802–8.
16. Iskos D, Dutton J, Scheinman MM, Lurie KG. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. Am J Cardiol 1998;82:1121–4, A9.
17. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Wansanit K, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. Am Heart J 1995;130:1250–3.
18. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, Schaffer MS, et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. Am J Cardiol 1995;76:400–2.
19. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:484–8.
20. Takata TS, Wasmund SL, Smith ML, Li JM, et al. Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. Circulation 2002;106:1500–4.
21. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, et al. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1994;24:490–4.
22. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, et al. Effectiveness of paroxetine in the treatment of refractory vasovagal syncope in young patients. G Ital Cardiol 1999;29:1472–7.
23. Kadri NN, Hee TT, Rovang KS, Mohiuddin SM, et al. Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:307–14.
24. Grubb BP, Kosinski D, Mouhaffel A, Pothoulakis A. The use of methylphenidate in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:836–40.
25. Moore A, Close JC, Jackson SH. A refractory case of vasovagal syncope treated with theophylline. Clin Auton Res 2003;13:293–4.
26. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. J Am Coll Cardiol 1993;22:1843–8.
27. Raj SR, Sheldon RS. Role of pacemakers in treating neurocardiogenic syncope. Curr Opin Cardiol 2003;18:47–52.
28. Bloomfield DM, Sheldon R, Grubb BP, Calkins H, et al. Putting it together: a new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders. Am J Cardiol 1999;84:33Q–9Q.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fehlkonnektion eines Perfusors an einen ZVK statt an einen Periduralanästhesie-Katheter

Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patricia Hirsch und Peter Dieckmann, Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der Fall

Ein Perfusor mit einer Mischung aus Lokalanästhetikum und Opioid für die postoperative Analgesie über einen Periduralkatheter (PDK) auf Normalstation wurde dort versehentlich an den zentralen Venenkatheter (ZVK) des Patienten statt an den PDK angeschlossen. Bevor der Fehler durch Abklingen der analgetischen Wirkung bemerkt werden konnte, waren bereits etwa 10 ml der Lösung ungewollt intravenös verabreicht worden. Nach Erkennen der Fehlkonnektion wurde der Perfusor umgehend wieder an den PDK angeschlossen und der Patient im weiteren Verlauf engmaschig überwacht. Komplikationen traten in diesem Fall nicht ein.

Eine derartige Verwechslung kann potenziell lebensbedrohlich sein, da größere Mengen intravenös verabreichten Lokalanästhestikums sowohl zerebrale Krämpfe als auch schwere Herzrhythmusstörungen (durch die Kardiotoxizität des Medikaments) auslösen können.

Mögliche Ursachen und Begleitfaktoren im vorliegenden Fall

Da alle dedizierten Schmerzpumpen im Einsatz waren, wurde ausnahmsweise ein normaler Perfusor für die Periduralanalgesie verwendet. Aus Sicht des Meldenden begünstigte die ungewöhnliche Nutzung des Perfusors das Ereignis.

Da alle Luer-Lock-Konnektoren im Krankenhaus miteinander kompatibel sind und es keine speziellen unterschiedlichen Durchmesser oder Anschlüsse für die verschiedenen Applikationswege gibt (z. B. intravenös, peridural, intrathekal), kann es technisch leicht passieren, dass solche Fehlkonnektionen aufteten (im Gegensatz beispielsweise zu der Verwendung von medizinischen Gasen, wo alle Anschlüsse genormt unterschiedlich sind).

Interessant: Beide Enden der Infusionsleitungen waren mit einem Aufkleber „Lokalanästhetika-haltig" gekennzeichnet – was das Ereignis aber offenbar nicht verhindert hat. Die Aufmerksamkeit und/oder der Wissensstand bei der Konnektierung der Leitungen und dem Starten des Perfusors muss also deutlich eingeschränkt gewesen sein, da ja auch für eine intravenöse Applikation hätte geprüft werden müssen, welches Medikament in welcher Konzentration verabreicht wird

Gedanken zu Analyse und Präventionsmöglichkeiten

Aspekte Mensch – Technik – Organisation

M: Aufmerksamkeit/Wissensstand bei der Konnektion der Leitungen, Versagen von Markierungen an den Infusionsleitungsenden

T: Identische Konnektoren ermöglichen technisch jede beliebige Fehlkonnektion von Flüssigkeiten zum und vom Patienten. Die Verwendung gleichartiger Perfusoren für intravenöse und peridurale Medikamentengabe erhöht dieses Risiko zusätzlich.

O: Es stehen nicht ausreichend dedizierte Schmerzpumpen zur Verfügung. Eine Fähigkeit und Bereitschaft zur Im-

Fallberichte und Wissenswertes zur Arzneimitteltherapie aus den Incident Reporting Systemen PaSIS und PaSOS

Die Fallberichte sind dem PaSIS oder PaSOS entnommen. Die Fälle werden nicht in der Form wiedergegeben, in der die Originalmeldungen eingingen. Für diese Serie werden die anonymisierten Fallberichte zusammengefasst und moderiert. Das bedeutet, dass im Hinblick auf das bessere Verständnis einzelne Informationen weggelassen oder hinzugefügt werden und die Fälle daher vom Originalbericht abweichen können. Auch die Gedanken zur Analyse können nicht erschöpfend sein und müssen zum Teil spekulativ bleiben. Das Ziel dieser Fallvorstellungen ist die Sensibilisierung für mögliche Gefahren im Umgang mit Medikamenten und die Vorstellung von Vorschlägen, welche die Gefahren oder deren Schädigungspotenzial reduzieren können. Alle Vorschläge müssen von jedem Anwender entsprechend kritisch überprüft werden. Über Anregungen, Kritik und anderes Feedback freuen sich die Herausgeber jederzeit.

Dr. med. Marcus Rall, Dr. med. Jörg Zieger, Dipl.-Ing. (FH) Eric Stricker MSc, Dr. med. Silke Reddersen, Patricia Hirsch (Fachpflegekraft), Dr. phil. Dipl.-Psych. Peter Dieckmann, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, www.tupass.de, Patienten-Sicherheits-Informations-System, www.pasis.de, Hoppe-Seyler-Str.3, 72076 Tübingen
E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebingen.de

provisation des Personals wird vorausgesetzt, obwohl eine Gefährdung der Sicherheit damit in Kauf genommen wird.
In der Routine der Krankenversorgung wird den potenziellen Risiken bei der Applikation von Medikamenten sicher grundsätzlich nicht ausreichend Rechnung getragen. Meist handelt es sich dabei aber um das zunächst irreversible Zuführen von stark wirksamen Substanzen direkt in den Kreislauf des Patienten. Das Medikament für den Patient in Zimmer 315 kann für den in Zimmer 316 tödlich sein – und umgekehrt. Dasselbe gilt für die unterschiedlichen Applikationsorte. Auf vielen Stationen werden aber im Routinebetrieb so viele Medikamente verabreicht, dass sich gefährliche Routinen ebenso Bahn brechen können wie eine „Abstumpfung" gegenüber möglichen Risiken.
Dass technisch die Konnektion von unterschiedlichn Infusions-/Pumpenleitungen beliebig möglich ist, bildet eine gefährliche Fehlerfalle, die jederzeit zuschnappen kann – gerade auch im Betrieb außerhalb der Regelarbeitszeit, wo weniger Personal verfügbar ist und mitunter ungünstigere Bedingungen herrschen (z. B. Dunkelheit im Zimmer, Müdigkeit und Arbeitsbelastung des Personals). Dass auf diese Weise selbst auffällige Markierungen nicht helfen können, ist gerade in der Routine nicht ungewöhnlich: Man stumpft auch gegen häufig auftretende Alarmzeichen, „Fähnchen" an Infusionsleitungen und Ähnliches allmählich ab.
Die zuvor genannten Faktoren wirken umso stärker, je stärker Arbeitsbelastung, Zeitdruck und die Reduktion der verfügbaren Ressourcen einwirken. Diese Aspekte verstärken noch die Gefahren, die von mangelndem Ausbildungsniveau und einer Unkenntnis der vielfältigen Schadenspotenziale ausgehen können.
Organisatorisch ist beispielsweise die „Zweckentfremdung" von üblichen Perfusoren als Analgesiepumpe kritisch zu sehen, weil sie das Gefahrenpotenzial deutlich erhöht. In anderen Industrien und Hochsicherheitsbereichen kämen solche „Umwidmungen" mit nicht vorgesehenen Anwendungen schon grundsätzlich nicht in Betracht. Zur Erhöhung der Sicherheit und Minimierung der Auftretenswahrscheinlichkeit einer möglichen Fehlapplikation von Medikamenten müsste eine Krankenhausabteilung über eine ausreichende Anzahl geeigneter Geräte verfügen oder – z. B. kurzfristig oder für Ausfälle am Wochenende – bestimmte Geräte von anderen Abteilungen leihen oder anmieten.

Die Schlussfolgerung

Die technische Konnektions-Kompatibilität aller Flüssigkeitsleitungen im Krankenhaus sollte verändert werden. Hier gibt es bereits Bestrebungen innerhalb der Fachorganisationen und der Industrie. Alle Mitarbeiter sollten sich immer wieder das enorme Schadenspotenzial durch falsch verabreichte Medikamente klar machen. Insbesondere in komplexen Arbeitsfeldern, zu denen der Betrieb im Krankenhaus, gerade auch in Bereichen wie z. B. der Intensivstation, gehört, sollte die Applikation von Medikamenten an ausgebildetes, wiederholt geschultes und mit dem Betrieb von Geräten vertrautes Personal delegiert werden. Technisch sollten die Umgebungsbedingungen optimiert werden (Lichtverhältnisse, übersichtlich verlegte Infusionsleitungen) und nur dedizierte Pumpen zum Einsatz kommen. Auch die Patienten sollten immer in ihre medikamentöse Therapie eingebunden werden, damit die „letzte" Chance besteht, dass der Patient selbst sagen kann, „halt, das war doch immer da dran" oder „bisher habe ich doch immer gelbe Tabletten bekommen".

Bücherforum

Innere Medizin – Leitlinien 2007/2008

Zusammenstellung Evidenz-basierter Leitlinien und Empfehlungen
Von Berthold Block. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007. 409 Seiten, 108 Tabellen. Kartoniert 59,95 Euro.

Die Zusammenstellung Evidenz-basierter Leitlinien und Empfehlungen ist das Ergebnis einer systematischen Durchsicht und Zusammenfassung aktueller Leitlinien zu Diagnostik und Therapie innerer Erkrankungen. Hierzu wurden zu sämtlichen Themen deutsche Leitlinien und Arbeiten mit Leitlinien-Charakter ermittelt wie nationale Versorgungsleitlinien, Leitlinien, Kommentare zu Leitlinien, Konsensus- und Positionspapiere sowie Empfehlungen. Waren keine deutschen Beiträge zu ermitteln, wurde auf europäische und amerikanische Leitlinien zurückgegriffen, in Einzelfällen auch auf Leitlinien anderer Herkunft. Die Arbeiten wurden über Fachgesellschaften, Verbände, Gruppen, Leitlinienanbieter und Suchmaschinen ermittelt. Etwa 350 Leitlinien und entsprechende Arbeiten mit einem Gesamtumfang von knapp 8 000 Seiten wurden für dieses Buch ausgewertet. Hierzu wurden die Leitlinien in ein vorgegebenes, einheitliches Schema eingebracht, weil durch diese Neuordnung Lesbarkeit und praktische Anwendung durch das sich stets wiederholende Ordnungsprinzip verbessert werden. Inhalte, aber auch Lücken werden rasch erfassbar. Folgendes Ordnungsprinzip ist der Vorstellung der Leitlinien zu Grunde gelegt: Indikation zur Diagnostik, Diagnostik, Differenzialdiagnosen, Diagnosesicherung, Indikation zur Therapie, Therapie. Hinzufügungen durch den Autor wurden gekennzeichnet.
Im Ergebnis liegt nun eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin vor, die gut lesbar, kondensiert und in der Praxis brauchbar ist. Die Leitlinien sind übersichtlich nach Organsystemen gegliedert, so dass sich der Leser sehr rasch zurechtfindet. Ein Sachverzeichnis ermöglicht einen weiteren raschen Zugang zu den vielfältigen Informationen.

sh

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Hyponatriämie durch Antidepressiva?

Gerd Luippold, Tübingen

Eine 69-jährige Patientin wird mit zunehmender Vigilanzminderung und Verschlechterung des Allgemeinzustands in die internistische Notfallaufnahme eines Krankenhauses gebracht. Bekannt ist eine schwere Depression, die seit zwei Wochen mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram (20 mg 1–0–0) behandelt wird. Laborchemisch wird eine schwere Hyponatriämie von 110 mmol/l festgestellt. Die Plasmaosmolalität ist erniedrigt, während die Urinosmolalität mit 410 mosmol/kg im oberen Normbereich liegt. Die Patientin weist keine Zeichen einer Überwässerung auf.

- **Welches therapeutische Vorgehen zum Ausgleich der Hyponatriämie ist sinnvoll?**
- **Mit welchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zu rechnen?**
- **Welche Medikamente können eine Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) verursachen?**

Ausgleich der Hyponatriämie

Unter der Verdachtsdiagnose eines SIADH wurde eine Flüssigkeitsrestriktion mit vorsichtiger Diuretika-Gabe (Furosemid [Lasix®] 20 mg 1–0–0) sowie die Substitution des Natriumdefizits mit 0,9%-iger NaCl-Lösung vorgenommen. Alternativ wird gerade beim SIADH die kontrollierte Infusion von hypertoner Kochsalzlösung empfohlen. Die Korrektur des Serum-Natriumwerts sollte langsam erfolgen und sollte um maximal 10 mmol/l pro Tag angehoben werden (Gefahr der *pontinen Myelinolyse*). Differenzialdiagnostisch konnten paraneoplastische oder pulmonale Grunderkrankungen, Störungen des ZNS oder eine Hypothyreose ausgeschlossen werden. Ursächlich für das SIADH erschien die kürzlich begonnene Medikation mit Citalopram, die umgehend abgesetzt wurde.

Unerwünschte Wirkungen von SSRI

Citalopram (z. B. Cipramil®) gehört wie zum Beispiel Paroxetin (z. B. Seroxat®, Tagonis®), Sertralin (z. B. Gladem®) und Fluoxetin (z. B. Fluctin®) zur Substanzklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Gegenwärtig werden die SSRI wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils häufig zur Behandlung von Depressionen eingesetzt [1]. Gegenüber den früher weit verbreiteten trizyklischen Antidepressiva weisen sie praktisch keine anticholinergen oder kardiotoxischen Effekte auf. Sie wirken nicht sedierend und verursachen in der Regel keine Gewichtszunahme. Zu Therapiebeginn sind Übelkeit und Erbrechen sowie andere gastrointestinale Störungen wie Diarrhö oder Appetitlosigkeit häufig. Diese Nebenwirkungen sind über eine Aktivierung der 5-HT_3-Rezeptoren zu erklären. Gehäuft treten auch Kopfschmerzen auf. Seltener wird über Schwindel, Schlafstörungen und Agitiertheit berichtet. Für die sexuellen Funktionsstörungen wie Libidoverlust, Anorgasmie und Impotenz ist ursächlich die Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren verantwortlich. Intoxikationen mit SSRI führen zum sogenannten Serotonin-Syndrom, das mit Hyperthermie, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, psychomotorischer Unruhe, Tremor, Myoklonus und eventuell Krämpfen einher geht [2]. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Anwendung von SSRI möglicherweise mit Suizidgedanken und feindseligem Verhalten assoziiert. Elektrolytstörungen kommen bei der Behandlung mit SSRI eher selten vor. Es liegen etwa 30 Kasuistiken über schwere Hyponatriämien unter SSRI vor [3]. Die Inzidenz wird bei älteren Patienten mit 4,7/1 000 Patienten pro Jahr angegeben [4].

Tipp zum Weiterlesen in dieser Ausgabe
Hyponatriämie: Behandlungsfortschritt durch Vasopressin-V_2-Rezeptorantagonisten? Arzneimitteltherapie 2007;25:312–3.

Wie entsteht eine Hyponatriämie?

Die Hyponatriämie (Serum-Natriumkonzentration <135 mmol/l) ist eine häufige Elektrolytstörung. Klinisch stehen neurologische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Lethargie und Muskelkrämpfe im Vordergrund. Man unterscheidet hypoosmolale, isoosmolale und hyperosmolale Formen. Fälle mit niedriger Serumosmolalität können durch ein SIADH, das auch *Schwartz-Bartter-Syndrom* genannt wird, hervorgerufen werden. Kennzeichen des SIADH sind Wasserretention und Verdünnungshyponatriämie. Es entsteht durch eine pathologisch erhöhte ADH-Sekretion. Das antidiuretische Hormon (ADH) wird im Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet und bewirkt eine Harnkonzentrierung durch Aufnahme von freiem Wasser aus dem Urin in die distalen Nierentubuli und die Sammelrohre. Für das SIADH wegweisend sind eine Hyponatriämie und Hypo-

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Arzneimittel, die eine Hyponatriämie auslösen können

Substanzklassen	Vertreter
Opiate	
Barbiturate	
Antidepressiva	
SSRI	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin
Neuroleptika	
Butyrophenone	Haloperidol
Phenothiazine	Thioridazin
MAO-Inhibitoren	Selegilin, Moclobemid
Dopamin-Rezeptoragonisten	Bromocriptin
Dopamin-Rezeptorantagonisten	Metoclopramid
Analgetika	Nichtsteroidale Antirheumatika, Paracetamol
Fibrate	Clofibrat
Protonenpumpenhemmer	Omeprazol
Antiinfektiva	Ciprofloxacin
Chemotherapeutika	Vincristin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid
Exogene Hormon-Zufuhr	Vasopressin, Desmopressin, Oxytocin

osmolalität des Serums bei gleichzeitig hyperosmolalem Urin.

Auslöser für ein SIADH können Krebserkrankungen, Lungenerkrankungen, AIDS, Nebenniereninsuffizienz, akute Psychosen und neurologische Störungen wie Meningitis oder Enzephalitis sein. Darüber hinaus kann ein SIADH durch zahlreiche Arzneimittel hervorgerufen werden [5, 6]. Die verschiedenen Substanzklassen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Einige Pharmaka wirken über eine Stimulation der ADH-Freisetzung (Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Clofibrat, Ifosfamid, Vincristin), andere weisen direkte renale Effekte (Vasopressin, Desmopressin, Oxytocin) oder eine Potenzierung der ADH-Wirkung auf (Cyclophosphamid, NSAR, Paracetamol). Für die SSRI scheint eine Dysregulation der serotonergen Kontrolle der ADH-Freisetzung ursächlich verantwortlich zu sein, da Serotonin-synthetisierende Neuronen auch im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, dem Ort der Synthese des ADH-Prohormons gefunden wurden. Risikofaktoren, die für die Entwicklung eines SIADH prädisponieren, sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, niedriges Gewicht, Rauchen, vorbestehende Nierenerkrankungen sowie eine Komedikation mit Pharmaka, die zu einer Verminderung der Serum-Natriumkonzentration führen (z. B. Diuretika oder NSAR).

Zusammengefasst sollte die Verwendung der genannten Medikamente und insbesondere auch der SSRI bei entsprechender klinischer Symptomatik an die Komplikation einer Hyponatriämie infolge eines SIADH denken lassen.

Literatur

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Urban und Fischer, München Jena 2005.
2. Masand PS, Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. Harv Rev Psychiatry 1999;7:69–84.
3. Seiderer J, Rust C, Menth M, Pusl T, Jung M. Vigilanzminderung und Hyponatriämie bei einer 67-jährigen Patientin. Internist 2006;47:623–8.
4. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. Br J Clin Pharmacol 1999;47:211–7.
5. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581–9.
6. Dendorfer U, Mann J. Volumen- und Elektrolytstörungen bei medikamentöser Therapie. Internist 2006;47:1121–8.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

COX-2-Hemmer – Gemcitabin bei Pankreaskarzinom

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Analgetika

Sicherheit von COX-2-Hemmern und NSAR

In einer Studie zum kardiovaskulären Risiko und einer zum Risiko von Nierenschädigungen mit COX-2-Hemmern zeigten sich erhöhte Risiken für Rofecoxib (ehemals Vioxx®), nicht aber für Celecoxib (Celebrex®) oder andere selektive COX-2-Hemmer. Auch für das nichtsteroidale Antiphlogistikum Diclofenac wurden teilweise erhöhte Risiken nachgewiesen.

Metaanalyse zum kardiovaskulären Risiko

Hintergrund

Rofecoxib wurde im September 2004 wegen des erhöhten kardiovaskulären Risikos vom Markt genommen (ehemaliger Handelsname Vioxx®). Seither wird diskutiert, ob auch andere Cyclooxygenase-2-(COX-2-)Hemmer oder sogar alle nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Studiendesign

In einer Metaanalyse sollte das kardiovaskuläre Risiko von COX-2-Hemmern und anderen NSAR untersucht werden. Dazu wurden die kardiovaskulären Ereignisse von 17 Fall-Kontroll- und 6 Kohortenstudien, in denen die Patienten COX-2-Hemmer, NSAR oder beides erhalten hatten, ausgewertet.

Ergebnisse

Für Rofecoxib bestätigte sich das erhöhte kardiovaskuläre Risiko (**Tab. 1**). Dabei war das Risiko bereits in den ersten vier Wochen einer Therapie erhöht. Für Diclofenac wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko gefunden, nicht dagegen für Celecoxib, Naproxen, Ibuprofen und Piroxicam (**Tab. 1**).

Tab. 1. Relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit COX-2-Hemmern und NSAR [McGettigan, et al.]

Substanz	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall
Rofecoxib bis 25 mg/Tag	1,33	1,00–1,79
Rofecoxib >25 mg/Tag	2,19	1,64–2,91
Celecoxib	1,06	0,91–1,23
Diclofenac	1,40	1,16–1,70
Naproxen	0,97	0,87–1,07
Piroxicam	1,06	0,70–1,59
Ibuprofen	1,07	0,97–1,18

Metaanalyse zum Risiko von Nierenschäden

Hintergrund

Das nierenschädigende Potenzial von COX-2-Hemmern wird immer wieder diskutiert. In dieser Analyse sollte untersucht werden, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen gibt.

Studiendesign

In einer Metaanalyse auf der Basis von 114 randomisierten, doppelblinden Studien mit 116 094 Teilnehmern wurden das nierenschädigende Potenzial und mögliche Herzrhythmusstörungen bei der Therapie mit verschiedenen COX-2-Hemmern verglichen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen und keinen so genannten Klasseneffekt. Für Rofecoxib wurde ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung gefunden (Relatives Risiko 1,53; 95%-Konfidenzintervall 1,33–1,76), das mit steigender Dosierung und Dauer der Therapie weiter zunahm. Außerdem ergab sich ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen (**Tab. 2**). Für die anderen COX-2-Hemmer ergaben sich keine erhöhten Risiken, teilweise sogar ein geringeres Risiko (**Tab. 2**).

Tab. 2. Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall) für eine Nierenschädigung und für Herzrhythmusstörungen bei Therapie mit COX-2-Hemmern

	Rofecoxib	Celecoxib	Valdecoxib/ Parecoxib	Etoricoxib	Lumiracoxib
Nierenschädigung insgesamt*	1,53 (1,33–1,76)	0,97 (0,84–1,12)	1,24 (1,00–1,55)	1,05 (0,77–1,44)	1,07 (0,68–1,70)
– Ödeme	1,43 (1,23–1,66)	1,09 (0,91–1,31)	1,13 (0,88–1,46)	0,95 (0,68–1,32)	1,31 (0,75–2,31)
– Bluthochdruck	1,55 (1,29–1,85)	0,83 (0,71–0,97)	1,28 (0,88–1,84)	1,07 (0,72–1,58)	0,94 (0,42–2,12)
– Einschränkung der Nierenfunktion	2,31 (1,05–5,07)	0,61 (0,04–0,94)	1,68 (1,00–2,85)	0,59 (0,10–3,32)	0,75 (0,17–3,32)
Herzrhythmusstörungen	2,90 (1,07–7,88)	0,84 (0,45–1,57)	0,78 (0,62–1,01)	1,16 (0,40–3,38)	K. A.

*definiert als Auftreten peripherer Ödeme, neu aufgetretener oder gestiegener Bluthochdruck oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion

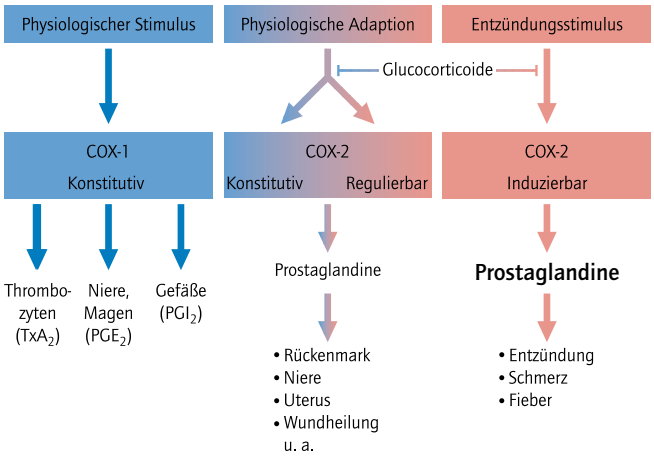


Abb. 1. Arachidonsäurekaskade [nach Mutschler, Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001]
COX-1 = Cyclooxygenase 1; COX-2 = Cylooxygenase 2; PGI_2 = Prostacyclin; TxA_2 = Thromboxan A_2

Diskussion

Beide Studien zeigen vor allem erhöhte Risiken für Rofecoxib und für Diclofenac. Andere COX-2-Hemmer und NSAR sind demnach vergleichsweise sicher.

Dennoch wird in einem begleitenden Kommentar diese Aussage angezweifelt. Der mögliche Mechanismus des erhöhten kardiovaskulären Risikos wird hier beschrieben. Eine selektive Hemmung der Cyclooxygenase 2 reduziert möglicherweise die Synthese von endothelialem Prostacyclin, welches vasodilatierende und die Thrombozytenfunktion hemmende Eigenschaften hat. Die Thromboxan-A_2-Synthese, die nur via Cyclooxygenase 1 läuft, wird dagegen nicht reduziert. Ein Ungleichgewicht zwischen Prostacyclin und Thromboxan A_2 könnte eine Plättchenaggregation begünstigen und die Thromboseneigung erhöhen (**Abb. 1**). Dieser Mechanismus wäre allen COX-2-Hemmern gemein. Allerdings ist Celecoxib im Vergleich zu Rofecoxib weniger selektiv, was mögliche Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil erklären könnte.

Der Kommentator kritisiert außerdem, dass das kardiovaskuläre Risiko für den neuen COX-2-Hemmer Etoricoxib (Arcoxia®) vor allem im Vergleich zu Diclofenac ermittelt wurde, für das, wie oben stehende Daten zeigen, ebenfalls ein erhöhtes Risiko vorliegt.

Die Kombination von Naproxen mit einem Protonenpumpenhemmer sei möglicherweise die sicherste und zudem kostengünstigste Alternative für Patienten mit chronischen Schmerzen und hohem gastrointestinalen Risiko.

Quellen

McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633–44.

Zhang, J, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events. Meta-analysis of randomized trials. JAMA;296:1619–32.

Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. The seduction of common sense. JAMA 2006:296:1653–6.

Bettina Martini, Memmingen

Pankreaskarzinom

Adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin

Nach der operativen Entfernung eines Pankreaskarzinoms konnte eine Behandlung mit Gemcitabin verglichen mit der alleinigen Beobachtung der Patienten das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängern. Die Therapie mit Gemcitabin, die gut verträglich war und die Lebensqualität nicht verschlechterte, scheint derzeit eine Möglichkeit zu sein, das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom zu verlängern.

Mit einer geschätzten Zahl von 232 000 neuen Fällen jährlich gehört das Pankreaskarzinom weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Die aggressive Tumorerkrankung wird aufgrund fehlender früher krankheitsspezifischer Anzeichen und Symptome meist erst spät diagnostiziert. Die Letalität ist hoch, die meisten neu diagnostizierten Patienten sterben innerhalb eines Jahres.

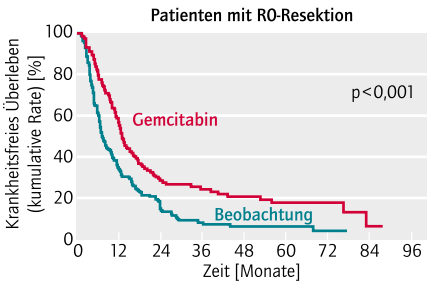
Die *operative Entfernung* des Tumors ist derzeit die einzige kurative Behandlungsoption, sie kann jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund der meist fortgeschrittenen Erkrankung nur wenigen Patienten angeboten werden. Aber selbst nach einer Operation bleibt die Prognose wegen einer hohen Rückfallquote schlecht. Postoperative adjuvante Therapien – Bestrahlung, Chemotherapie oder deren Kombination – könnten deshalb nützlich sein. Verschiedene Studien, die alle *Fluorouracil* verwendeten, verliefen jedoch ohne großen Erfolg. Einen entscheidenden Fortschritt könnte möglicherweise der Einsatz von *Gemcitabin* (Gemzar®) – ein difluoriertes Analogon des natürlich vorkommenden Nucleosids Desoxycytidin – darstellen. Gemcitabin zeigte bereits bei vielen soliden Tumoren, einschließlich des Pankreaskarzinoms, eine signifikante klinische Aktivität.

Studienziel und -design

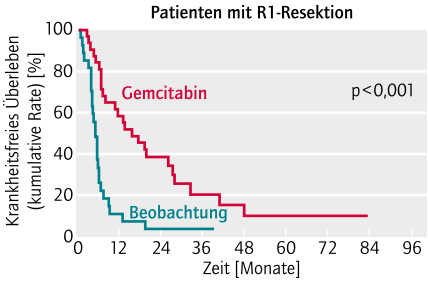
In einer offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie CONKO-001 (Charité Onkologie) wurde bei Patienten, die sich einer vollständigen kurativen Resektion des Pankreaskarzinoms unterzogen hatten, die adjuvante Gabe von Gemcitabin mit einer alleinigen Beobachtung der Patienten verglichen. Die Studie wurde von Juli 1998 bis Dezember

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Patienten mit Risiko [n]								
Gemcitabin	145	78	33	21	14	9	6	1
Beobachtung	148	49	23	9	6	6	2	0



Patienten mit Risiko [n]								
Gemcitabin	34	18	10	4	2	2	2	0
Beobachtung	27	3	1	1	0	0	0	0

Abb. 1. Einfluss der adjuvanten Therapie mit Gemcitabin auf das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom; Ergebnisse im primären Endpunkt in den vordefinierten Subgruppen Patienten mit R0- bzw. R1-Resektion

2004 mit ambulanten Patienten an 88 onkologischen Universitäts- und städtischen Zentren in Deutschland und Österreich durchgeführt. Die Studiengruppe umfasste 368 Patienten, bei denen eine möglichst vollständige Resektion (R0, in über 80 % der Fälle, oder R1) des Pankreaskarzinoms erfolgt war und die zuvor keine Bestrahlung oder Chemotherapie erhalten hatten. Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsschema, das den Resektionsstatus (R0 gegenüber R1), den T-Status (T1–2 gegenüber T3–4) und den Lymphknoten-Status (N– gegenüber N+) berücksichtigte, in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gemcitabin-Gruppe (n = 179): Sechs Zyklen mit Gemcitabin alle vier Wochen. Jeder Chemotherapiezyklus setzte sich zusammen aus drei wöchentlichen Gemcitabin-Infusionen (1 000 mg/m²), die über 30 Minuten intravenös infundiert wurden, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Es wurde empfohlen, die Chemotherapie zwischen dem Tag 10 und 42 nach der Operation oder der Wundheilung zu beginnen
- Kontroll-Gruppe (n = 175): Keine postoperative Chemotherapie, ausschließlich Beobachtung

Als primärer Studienendpunkt wurde das krankheitsfreie Überleben, als sekundäre Studienendpunkte das Gesamtüberleben, die Toxizität der Therapie sowie die Lebensqualität definiert.

Ergebnis

Die mediane Anzahl der Chemotherapiezyklen in der Gemcitabin-Gruppe betrug sechs. Die adjuvante Chemotherapie wurde insgesamt *gut vertragen*, Grad-3- oder -4-Toxizitäten kamen nur selten vor, ein Unterschied in der *Lebensqualität* wurde zwischen den beiden Studiengruppen nicht gefunden.

Während einer medianen Nachbeobachtungsphase von 53 Monaten trat bei 133 Patienten (74 %) unter Gemcitabin und bei 161 Patienten der Kontroll-Gruppe (92 %) die Krebserkrankung erneut auf. Das mediane *krankheitsfreie Überleben* belief sich in der Gemcitabin-Gruppe auf 13,4 Monate (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 11,4–15,3), im Vergleich zu 6,9 Monaten in der Kontroll-Gruppe (95%-KI 6,1–7,8; p < 0,001). Für das geschätzte krankheitsfreie Überleben nach drei und fünf Jahren ergaben sich für die Gemcitabin-Therapie Werte von 23,5 % und 16,5 %, im Vergleich zu 7,5 % und 5,5 % in der Kontroll-Gruppe.

Subgruppenanalysen belegten, dass die Wirkung von Gemcitabin auf das krankheitsfreie Überleben sowohl bei Patienten mit einer R0-Resektion als auch einer R1-Resektion des Pankreaskarzinoms signifikant war (**Abb. 1**). Im *Gesamtüberleben* wurde kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen gefunden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug in der Gemcitabin-Gruppe 22,1 Monate (95%-KI 18,4–25,8), das geschätzte Überleben nach drei und fünf Jahren 34 % bzw. 22,5 %. In der Kontroll-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 20,2 Monaten (95%-KI 17–23,4) sowie ein geschätztes Überleben nach drei und fünf Jahren von 20,5 % und 11,5 % (p = 0,06).

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin nach einer Resektion des Pankreaskarzinoms.

Auch andere neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass eine Gemcitabin enthaltende Medikation eine gute Basis für eine Erfolg versprechende Behandlung des Pankreaskarzinoms sein könnte. Hierzu zählt auch die kombinierte Anwendung von Gemcitabin und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib (siehe Seite 318).

Leider reichen diese kleinen Schritte nicht aus, den Verlauf dieser aggressiven Krebserkrankungen tiefgreifend zu verändern.

Quelle

Oettle H, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA 2007;297:267–77.

Benson AB. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. JAMA 2007;297:311–3.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Antihypertonika

Direkter Renin-Hemmer Aliskiren

Der direkte Renin-Hemmer Aliskiren wurde im März 2007 als Tekturna® in den USA zur Behandlung des Bluthochdrucks zugelassen. Aliskiren hemmt das Enzym Renin und greift damit in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein. Aliskiren kann in Mono- und in Kombinationstherapie eingesetzt werden. Aktuelle Daten wurden bei einem von Novartis veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen des 113. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden im April 2007 vorgestellt.

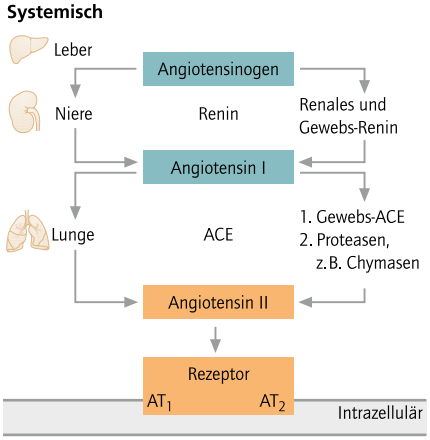


Abb. 1. Renin-Angiotensin-System

Bei der Entstehung von Bluthochdruck und koronarer Herzerkrankung spielt das Renin-Angiotensin-System (RAS) eine wichtige Rolle. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Aktivierung des RAS ist die enzymatische Konversion von Angiotensinogen zu Angiotensin I durch das Enzym Renin. Aus Angiotensin I entsteht mit Hilfe des Angiotensin-Konversionsenzyms (ACE) der stärkste physiologische Vasokonstriktor Angiotensin II. Angiotensin II spielt auch eine zentrale Rolle bei der Organschädigung. Die Bedeutung des RAS-Systems konnte durch den erfolgreichen Einsatz von Arzneimitteln wie ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten vielfach bewiesen werden.

Schon über 30 Jahre wurde jedoch nach einem Hemmer des Enzyms Renin gesucht, da damit das RAS-System am Anfang der Kaskade gehemmt werden kann (**Abb. 1**). Zahlreiche Renin-Hemmer wurden synthetisiert und untersucht, beispielsweise H142, Ditekiren, Enalkiren, Zankiren und Remikiren. Keiner dieser Wirkstoffe war jedoch klinisch einsetzbar, teils weil sie nicht ausreichend oral verfügbar waren, teils weil sie zu wenig wirksam waren, eine zu kurze Halbwertszeit hatten oder zu hohe Synthesekosten verursachten.

Mit Aliskiren (Tekturna®) (**Abb. 2**) ist nun in den USA der erste oral verfügbare Renin-Hemmer zur Mono- und Kombinationstherapie des Bluthochdrucks zugelassen worden. Mit einer Markteinführung in Europa (als Rasilez®) wird zum Jahreswechsel 2007/2008 gerechnet. Der Zulassungsantrag wurde am 21. Juni 2007 positiv bewertet

Aliskiren ist ein direkter Hemmer von Renin, die Renin-Plasmaaktivität sinkt, dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I gehemmt. Unbekannt ist, ob Aliskiren andere Komponenten des RAS wie das ACE hemmt. Im Gegensatz zur Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kommt es bei der Behandlung mit Aliskiren nicht zu einem Anstieg der Plasma-Reninkonzentration (**Tab. 1**). Die Plasma-Reninaktivität in klinischen Studien wurde um 50 bis 80% verringert, wobei jedoch keine Dosisabhängigkeit und keine Korrelation mit der entsprechenden Blutdrucksenkung nachgewiesen werden konnte. Durch die Hemmung der Renin-Aktivität werden sowohl die Konzentrationen von Angiotensin I als auch von Angiotensin II verringert.

Pharmakokinetik

Aliskiren ist sehr gut wasserlöslich und kann oral eingenommen werden. Aufgrund der hohen Hydrophilie wird es jedoch nur sehr schlecht resorbiert mit einer Bioverfügbarkeit von etwa 2,5%. Steady-State-Spiegel im Blut sind innerhalb von 7 bis 8 Tagen erreicht. Nach oraler Gabe sind maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1 bis 3 Stunden erreicht. Wird Aliskiren zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen, sinken die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration um 71 und um 85%. In den klinischen Studien wurde Aliskiren ohne direkten Bezug zur Nahrungsaufnahme eingesetzt.

Etwa ein Viertel der resorbierten Dosis wird über den Urin unverändert ausgeschieden. Unbekannt ist, wie viel der absorbierten Substanz metabolisiert wird. Das wichtigste Enzym im Aliskiren-Metabolismus scheint CYP3A4 zu sein.

Aliskiren hat eine Halbwertszeit von etwa 24 Stunden, was eine einmal tägliche Gabe ermöglicht.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion werden pharmakokinetische Parameter zwar verändert, eine Anpassung der Startdosis scheint jedoch nicht erforderlich zu sein.

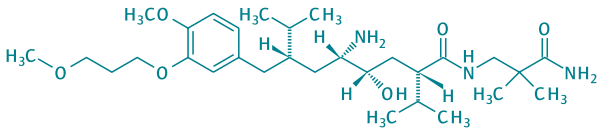


Abb. 2. Aliskiren, oraler Renin-Hemmer zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Wirkungen von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Renin-Hemmern auf Parameter des RAS

	Angiotensin I	Angiotensin II	Renin-Aktivität
ACE-Hemmer	↑	↓	↑
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	↑	↑	↑
Renin-Hemmer	↓	↓	↓

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Irbesartan verminderte die maximale Plasmakonzentration von Aliskiren bis zu 50 %. Die gleichzeitige Gabe des CSE-Hemmers Atorvastatin erhöhte die Plasmakonzentration und die AUC des Renin-Hemmers. Ketoconazol erhöhte ebenfalls die Plasmakonzentrationen von Aliskiren.

Aliskiren veränderte die pharmakokinetischen Parameter von Lovastatin, Digoxin, Valsartan, Amlodipin, Metformin, Celecoxib, Atenolol, Atorvastatin, Ramipril und Hydrochlorothiazid in Studien nicht. Die AUC und die maximale Plasmakonzentration von Furosemid wurden um 30 bzw. 50 % verringert.

Klinische Ergebnisse

Die blutdrucksenkenden Wirkungen von Aliskiren wurden in sechs randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten acht Wochen dauernden Studien bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Hypertonie gezeigt. Insgesamt wurden in diesen Studien 2 730 Patienten mit Aliskiren in Dosierungen von 75 bis 600 mg behandelt, 1 231 Patienten erhielten Plazebo. Aliskiren führte zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdrucks. Deutliche Wirkungen wurden mit Dosierungen von 150 bis 300 mg gesehen, die Wirkung setzte meist innerhalb der ersten zwei Wochen der Therapie ein.

In weiteren Studien wurde Aliskiren in Kombination mit Diuretika, Calciumkanalblockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. In der Regel wurde durch eine Kombinationstherapie der Blutdruck stärker gesenkt als mit einer Monotherapie.

Die Substanz erwies sich als gut verträglich. Nebenwirkungen traten ähnlich häufig wie in der Plazebo- und in der mit Irbesartan behandelten Gruppe auf. Nur unter der höheren Dosis von 600 mg kam es vermehrt zu Diarrhöen.

In verschiedenen derzeit laufenden Endpunktstudien soll das organprotektive Potenzial von Aliskiren untersucht werden. Hierzu gehört zum Beispiel die AVOID-Studie (Aliskiren in the evaluation of proteinurea in diabetes), in der renoprotektive Wirkungen von Aliskiren in Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei rund 500 Patienten untersucht werden. Die Ergebnisse sollen im Sommer 2007 vorliegen.

In der ALLAY-Studie (Aliskiren left ventricular assessment hypertrophy) wird bei hypertonen übergewichtigen Patienten untersucht, wie eine Kombinationstherapie aus Aliskiren und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten auf Biomarker der linksventrikulären Hypertrophie wirkt. Die Studie dauert 36 Wochen, rund 500 Patienten sollen behandelt werden, die Ergebnisse sollen noch in diesem Jahr vorliegen.

In der ALOFT-Studie (Aliskiren observation of heart failure treatment) wird die Wirkung von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. In die Studie werden Männer und Frauen mit Hypertonie und stabiler Herzinsuffizienz aufgenommen und über 12 Wochen zusätzlich zur Standardtherapie entweder mit Aliskiren oder Plazebo behandelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen Anfang 2008 vorliegen. Darüber hinaus ist eine Reihe von Studien zum Endorganschutz geplant:

- ALTITUDE: Aliskiren trial in type 2 diabetic nephropathy
- AVIATOR: Aliskiren in visceral obesity at risk patients outcomes research
- ASPIRE: Aliskiren study in post-MI patients to reduce remodelling
- ASCENT: Aliskiren study of cardiovascular endpoints in elderly patients

Quellen

R. Kolloch, R. Dechend, G. Nickenig, Satellitensymposium „Direkte Renin-Inhibition – eine neue Ära der antihypertensiven Therapie“, veranstaltet von Novartis im Rahmen des 113. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 15. April 2007.

Tekturna® prescribing information

sh

Hyponatriämie

Behandlungsfortschritt durch Vasopressin-V_2-Rezeptorantagonisten?

Der oral verfügbare, nichtpeptidische Vasopressin-V_2-Rezeptorantagonist Tolvaptan hat sich in zwei randomisierten Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien zur Korrektur einer Hyponatriämie als gut geeignet erwiesen.

Beträgt die Na^+-Konzentration im Serum weniger als 135 mmol/l, spricht man von einer Hyponatriämie. Diese Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts ist insbesondere bei stationären Patienten und Bewohnern von Altenheimen verbreitet. Verschiedene Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und das Syndrom der inadäquaten Adiuretin(ADH)-Sekretion (SIADH) und bestimmte Medikamente können zu Hyponatriämie führen. Bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose kommt es reflektorisch zu einer vermehrten Ausschüttung des Nonapeptids Vasopressin (Adiuretin; antidiuretisches Hormon=ADH). Die Folge ist eine gesteigerte renale Wasserretention, vermittelt über V_2-Rezeptoren. Die sich daraus entwickelnde Hyponatriämie verschlechtert die Prognose dieser Erkrankungen. Zu einer schwerwiegenden akuten Hyponatriämie kommt es bei Patienten mit SIADH, bei denen meist stationäre Notfallmaßnahmen erforderlich sind.

Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten – Flüssigkeitsrestriktion oder

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

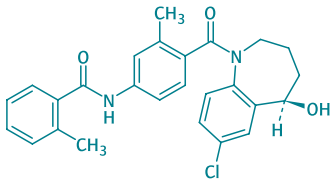


Abb. 1. Tolvaptan

Kochsalz-Infusion – sind wegen des langsamen Ansprechens und der gefürchteten Komplikation einer zentralen pontinen Myelinolyse nicht optimal. Da die Hemmung der renalen Vasopressin-Wirkung vorteilhaft wäre, wird seit vielen Jahren nach geeigneten V_2-Rezeptorantagonisten gesucht. Nun wurden die Ergebnisse von zwei multizentrischen, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit Tolvaptan, einem oral verfügbaren V_2-Rezeptorantagonisten (**Abb. 1**), veröffentlicht.

Studiendesign

An den beiden Phase-III-Studien, SALT-1 und SALT-2 (Study of ascending levels of tolvaptan in hyponatremia), nahmen insgesamt 448 Patienten mit leichter bis ausgeprägter Hyponatriämie aufgrund verschiedener Ursachen wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder SIADH teil.

223 Patienten erhielten in den beiden Studien zusätzlich zu ihrer Standardtherapie Plazebo und 225 Patienten Tolvaptan, zunächst in einer Dosierung von 15 mg täglich, die bei Bedarf auf 30 mg täglich bzw. 60 mg täglich gesteigert wurde. Nach einer 30-tägigen Behandlungsphase folgte eine einwöchige Nachbeobachtungsphase.

Primärer Endpunkt war die Änderung der durchschnittlichen Area under the Curve (AUC) der Natriumionen-Konzentration im Serum im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen nach 4 und nach 30 Tagen.

Ergebnisse

Die erhoffte Wirkung stellte sich bereits nach wenigen Tagen ein. Die Zunahme der Na^+-Konzentration im Serum war bereits nach 4 Tagen in den Tolvaptan-Gruppen signifikant größer als in den Plazebo-Gruppen und dieser Effekt blieb während der gesamten 30-tägigen Behandlungsphase erhalten und war auch bei Subgruppen von Patienten mit leichter oder ausgeprägter Hyponatriämie vorhanden (**Tab. 1**).

Tab. 1. Primärer Endpunkt in den Studien SALT-1 und SALT-2: Änderung der durchschnittlichen Na^+-Konzentration im Serum [mmol/l] bei Gabe des V_2-Rezeptorantagonisten Tolvaptan im Vergleich zur Gabe von Plazebo (Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung) [nach Schrier RW, et al. 2006]

	SALT-1		SALT-2	
Änderung der durchschnittlichen AUC der Na^+-Konzentration im Serum [mmol/l]	Tolvaptan (n = 102)	Plazebo (n = 103)	Tolvaptan (n = 123)	Plazebo (n = 120)
Alle Patienten				
Tag 4	3,62 ± 2,68	0,25 ± 2,08	4,33 ± 2,87	0,42 ± 2,56
Tag 30	6,22 ± 4,10	1,66 ± 3,59	6,20 ± 3,92	1,84 ± 3,83
Leichte Hyponatriämie				
Tag 4	2,52 ± 1,95	–0,32 ± 2,27	3,59 ± 2,34	0,18 ± 2,01
Tag 30	3,87 ± 3,01	0,68 ± 2,78	4,68 ± 2,91	0,94 ± 2,89
Ausgeprägte Hyponatriämie				
Tag 4	4,56 ± 2,88	0,76 ± 1,77	5,06 ± 3,16	0,70 ± 2,99
Tag 30	8,24 ± 3,84	2,54 ± 4,01	7,60 ± 4,31	2,72 ± 4,41

AUC: area under the curve; leichte Hyponatriämie: 130–134 mmol/l; ausgeprägte Hyponatriämie: < 130 mmol/l; $p < 0{,}001$ für den Vergleich zwischen Tolvaptan- und Plazebo-Gruppe

Normale Na^+-Konzentrationen wurden in den Tolvaptan-Gruppen von signifikant mehr Patienten erreicht als in den Plazebo-Gruppen. In den Tolvaptan-Gruppen stieg die Urin-Produktion signifikant an und die Zahl der Patienten, die eine Flüssigkeitsrestriktion einhalten mussten, nahm ab. Patienten mit deutlicher Hyponatriämie (< 130 mmol/l), die Tolvaptan erhalten hatten, gaben auf einem Fragebogen (12-item short-form [SF-12] General Health Survey) verbesserte kognitive Funktionen an. Nach Absetzen von Tolvaptan entwickelte sich innerhalb weniger Tage erneut eine Hyponatriämie. Die häufigsten *Nebenwirkungen* der Therapie waren Durst und Mundtrockenheit. Bei acht Patienten der Tolvaptan-Gruppen kam es zu schwereren Komplikationen wie Blutdruckabfall, Benommenheit und Ohnmacht. Schwere Komplikationen traten aber auch bei zehn Patienten der Plazebo-Gruppen auf und waren meist eine Folge der eigentlichen Erkrankung.

Zusammenfassung, Bewertung

Tolvaptan scheint eine schnelle und gut wirksame Behandlung der Hyponatriämie zu ermöglichen. Über eine langfristige Prognoseverbesserung der Patienten durch eine Therapie mit Tolvaptan kann allerdings noch keine Aussage gemacht werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob kombinierte V_{1A}/V_2-Rezeptorantagonisten wie Conivaptan, die zusätzlich die vasokonstriktorische, V_{1A}-vermittelte Wirkung von Vasopressin antagonisieren, für die Patienten einen zusätzlichen Nutzen haben.

Quellen

Schrier RW, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V_2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006;355:2099–112.

Hays RM. Vasopressin antagonists – progress and promise. N Engl J Med 2006;355:2146–8.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Tolvaptan

Der nichtpeptidische V_2-Rezeptorantagonist hemmt die Adiuretin-vermittelte Wasser-Rückresorption in den Sammelrohren der Nieren. Dies ist ein interessanter neuer Ansatz zur Therapie von Elektrolytverschiebungen aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen, die zu einer Wasser-Retention im Körper führen. Beispielsweise konnte so in zwei kürzlich in JAMA publizierten Phase-III-Studien mit stationären Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Tolvaptan zur Standardtherapie eine deutliche Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Erkrankung bewirkt.

Pharmakokinetik: Nach der Einnahme wird Tolvaptan rasch resorbiert, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beträgt 2 bis 3 h. Die Halbwertszeit beträgt etwa 6 bis 8 h bei Gesunden; bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde eine um etwa 50 % reduzierte Clearance gezeigt. Der Arzneistoff wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Quellen

Miyazaki T, et al. Cardiovasc Drug Rev 2007;25:1–13.

Gheorghiade M, et al. JAMA 2007;297:1332–43.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Kardiogener Schock

Sofortige Reperfusion hat oberste Priorität

Der kardiogene Schock ist eine der gefürchtetsten Komplikationen des Myokardinfarkts. Therapieziele sind die symptomatische Kreislaufstabilisierung und die möglichst rasche Reperfusion, die nach Möglichkeit immer interventionell durchgeführt werden sollte.

Definiert ist der kardiogene Schock durch eine kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit konsekutiver Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoff-Versorgung der Organe. Die Diagnose basiert auf klinischen und hämodynamischen Kriterien bei gleichzeitigem Nachweis einer kardialen Dysfunktion. Dabei müssen auch andere korrigierbare Faktoren wie Hypovolämie, arterielle Hypoxie oder eine hämodynamisch relevante bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörung ausgeschlossen sein.

Klinisches Bild

Klinisch imponiert Agitiertheit, blasse, kühle, schweißige Haut, Zyanose und eine Oligurie (Urinvolumen < 20 ml/h). Hämodynamische Kriterien sind ein systolischer Blutdruck < 90 mm Hg oder ein Blutdruckabfall um mindestens 30 mm Hg für mindestens 30 Minuten. Aber auch dann, wenn zur Stabilisierung des Blutdrucks Catecholamine und/oder eine intraaortale Ballongegenpulsation benötigt werden, muss man bei entsprechenden klinischen Zeichen von einem kardiogenen Schock ausgehen. Als weitere hämodynamische Schock-Kriterien gelten ein Herzindex < 2,2 l/min pro m^2 Körperoberfläche und ein pulmonal-kapillärer Verschlussdruck von > 15 mm Hg. Doch diese Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings sind zur Diagnosestellung des kardiogenen Schocks nicht zwingend erforderlich.

Nicht immer ein koronares Problem

In den meisten Fällen liegt dem kardiogenen Schock ein großer Myokardinfarkt mit konsekutiver linksventrikulärer Dysfunktion zugrunde. Seltenere Ursachen sind mechanische Komplikationen wie eine Papillarmuskelruptur der Mitralklappe, eine Ventrikelseptum-Ruptur oder eine Ruptur der freien Wand mit Perikardtamponade. Aber auch bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen können die Ursache sein.

Schlechte Prognose

Die Häufigkeit des kardiogenen Schocks im Rahmen eines ST-Strecken-Hebungsinfarkts (STEMI) hat sich in den vergangenen Jahren kaum verändert. Sie liegt bei etwa 8 %. Auch ist die Prognose trotz gewisser Fortschritte weiterhin sehr ernst. Die Krankenhaussterblichkeit hat in den letzten Jahren allerdings von 60 % auf 48 % abgenommen, und zwar als Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten.

Koronare Reperfusion so früh wie möglich

Bei der Therapie des kardiogenen Schocks steht zunächst die symptomatische Kreislaufstabilisierung im Vordergrund, die – soweit möglich – bereits präklinisch eingeleitet werden sollte. Anschließend sollte der Patient umgehend in ein Herzzentrum mit 24-Stunden-Herzkatheter-Bereitschaft verlegt werden, um eine möglichst rasche Reperfusion zu erreichen. Der Vorteil der perkutanen Koronarintervention gegenüber der Fibrinolyse besteht darin, dass bei der Intervention in einem sehr viel höheren Prozentsatz eine komplette Reperfusion erreicht wird und außerdem auch keine Kontraindikationen beachtet werden müssen.

Dobutamin: Catecholamin der ersten Wahl

Für die Kreislaufstabilisierung sind Catecholamine unverzichtbar. Doch solche positiv inotropen und vasokonstriktorischen Substanzen sollten erst dann eingesetzt werden, wenn trotz allgemeiner Optimierung von Vor- und Nachlast sowie Herzfrequenz der mittlere arterielle Druck weiterhin < 60 mm Hg liegt. Grundsätzlich sollte die Dosierung so gering wie möglich und die Applikationszeit so kurz wie nötig sein. Bei einer nur gering ausgeprägten Hypotonie (systolischer arterieller Druck > 80 mm Hg) ist Dobutamin das Catecholamin der ersten Wahl. Norepinephrin (Noradrenalin) ist nur dann indiziert, wenn eine therapierefraktäre Hypotonie vorliegt. Als Ultima Ratio bei anderweitig nicht zu steigender Inotropie kommt Epinephrin (Adrenalin) zum Einsatz. Weniger geeignet ist Dopamin wegen seiner insgesamt unüberschaubaren und nicht selektiven Wirkung.

Darüber hinaus wird der Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation empfohlen. Sie sollte jedoch nur in Verbindung mit invasiven therapeutischen Maßnahmen wie perkutaner Koronarintervention oder aorto-koronarer Bypassoperation eingesetzt werden, da nur durch die gleichzeitige Revaskularisierung ein Überlebensvorteil durch diese invasive Kreislaufunterstützung erzielt werden kann.

Neue Therapieoptionen

Bei der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks scheinen auch neuroendokrine Mechanismen beteiligt zu sein. Im Vordergrund steht die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass auch eine metabolische Komponente im Sinn einer inflammatorischen Reaktion mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Expression der induzierbaren NO-Synthase eine prognostisch entscheidende Rolle spielen könnte. Gerade die vermehrte Bildung von NO führt in den ersten Tagen nach dem Myokard-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

infarkt zu einer starken Vasodilatation mit Abnahme des peripheren systemischen Gefäßwiderstands im Sinn eines hyperdynamischen Kreislaufversagens.
Entsprechend dieser neuen pathophysiologischen Überlegung wurden bereits erste Studien mit einem NO-Synthase-Hemmer initiiert, deren Ergebnisse vielversprechend sind.

Fazit für die Praxis

Der kardiogene Schock ist eine der gefürchtetsten Komplikationen des Myokardinfarkts. Dabei müssen myogene, mechanische und rhythmogene Ursachen diskutiert werden. Die Diagnostik stützt sich auf die typische klinische Symptomatik und hämodynamische Parameter. Vorrangige Therapieziele sind die symptomatische Kreislaufstabilisierung, die möglichst rasche koronare Reperfusion mit PCI und die Sicherstellung einer adäquaten systemischen Organperfusion und Beseitigung einer systemischen Hypoperfusion mit Catecholaminen, wobei Dobutamin das Medikament der ersten Wahl ist. Inwieweit antiinflammatorische Therapiestrategien die Prognose günstig beeinflussen können, wird zur Zeit im Rahmen klinischer Studien untersucht.

Quelle

Prof. Dr. Uwe Janssens, Eschweiler, Vortrag „Kardiogener Schock", im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" in Garmisch-Partenkirchen, 4. bis 9. März 2007.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls

Lyse außerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters erfordert MRT

Innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters gilt die Lyse mit rekombinantem Plasminogen-Aktivator (rt-PA) heute als Standard. Außerhalb dieses Zeitfensters sollte eine solche Behandlung allerdings nur unter Zuhilfenahme eines Schlaganfall-MRT diskutiert werden.

Innerhalb der ersten 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik sollte bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt eine intravenöse Behandlung mit rt-PA (Alteplase, Actilyse®) durchgeführt werden. Dabei sollte Alteplase in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 90 mg appliziert werden und zwar 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss als Infusion über 60 Minuten. Da in entsprechenden Studien unter Streptokinase schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden, sollte dieses Medikament bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls nicht eingesetzt werden.

MRT zur Quantifizierung des ischämischen Hirnareals

Ob außerhalb dieses Zeitfensters eine solche intravenöse Lyse sinnvoll ist, ist unklar. Nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen sollte sie jedoch keinesfalls routinemäßig durchgeführt werden. Somit werden Schlaganfälle, die erst beim Aufwachen festgestellt werden, im Allgemeinen nicht lysiert. Doch außerhalb dieses Zeitfensters oder bei unklarem Symptombeginn kann eine Lyse im Rahmen eines Heilversuchs erwogen werden, wenn ein MRT zur Verfügung steht; denn mit Perfusions- und Diffusions-gewichteter Bildgebung kann die Penumbra genau quantifiziert werden, also das Hirnareal, das zwar angesichts der eingetretenen Ischämie funktionell gestört, aber noch nicht irreversibel geschädigt ist und deshalb von einer Wiedereröffnung des Gefäßes profitieren könnte.

Intraarterielle Lyse in bestimmten Situationen

Die intraarterielle Behandlung proximaler Verschlüsse der Arteria cerebri media mit Pro-Urokinase führte innerhalb eines 6-Stunden-Zeitfensters zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose. Doch Pro-Urokinase ist in Deutschland nicht erhältlich, so dass auch bei diesem Krankheitsbild Alteplase eingesetzt wird. Gleiches gilt für akute Verschlüsse der Arteria basilaris, bei denen Alteplase nur dann intravenös gegeben werden sollte, wenn eine intraarterielle Applikation nicht möglich ist. Für die Basilaris-Thrombose gilt das 3-Stunden-Zeitfenster nicht. Hier kann nach individueller Beurteilung eine Lyse noch bis zu 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik durchgeführt werden.

Erhöhtes Blutungsrisiko unter Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Für Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten liegen bisher keine Studienergebnisse vor, die eine Wirksamkeit belegen. Vielmehr stieg das Blutungsrisiko deutlich, so dass sie nicht indiziert sind. Auch fehlt für alle anderen neuroprotektiven Substanzen bisher ein klinischer Wirksamkeitsnachweis.
Da eine Hyperglykämie in der Akutphase des Schlaganfalls das Behandlungsergebnis verschlechtert und die Effektivität der Fibrinolyse beeinträchtigt, ist eine rasche Normalisierung des Blutzuckers mit Insulin-Gabe anzustreben.

Fazit für die Praxis

Innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters sollte der ischämische Insult mit intravenöser Alteplase-Lyse behandelt werden. Außerhalb dieses Zeitfensters ist eine Lyse nur im Rahmen eines Heilversuchs unter Zuhilfenahme des MRT gerechtfertigt. Proximale Verschlüsse der Arteria cerebri media oder der Arteria basilaris sollten intraarteriell lysiert werden. Für Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten fehlt bisher der Wirksamkeitsnachweis.

Quelle

Prof. Dr. Martin Grond, Siegen, Vortrag „Aktuelle Aspekte in der Akutbehandlung des Schlaganfalls", im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" in Garmisch-Partenkirchen, 4. bis 9. März 2007.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kontrastmittel-induzierte Nephropathie

Die beste Behandlung ist die Prophylaxe

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist eine häufige Ursache des akuten Nierenversagens während eines Krankenhausaufenthalts. Da eine kausale Therapie nicht zur Verfügung steht, kommt der Prophylaxe eine entscheidende Bedeutung zu. Dazu gilt es, Risikopatienten zu identifizieren.

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist die dritthäufigste Ursache des akuten Nierenversagens während einer Krankenhausbehandlung. Angesichts der stetig wachsenden Anzahl von diagnostischen und therapeutischen Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel-Gabe kommt ihr eine zunehmende Bedeutung zu.

Definiert als Zunahme der Creatinin-Konzentration

Die Definition der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist uneinheitlich. Im Allgemeinen wird sie definiert als Zunahme der Serumcreatinin-Konzentration um 25 % des Ausgangswerts oder um absolut 44 mmol/l (5 mg/dl) innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe.

Bei einer unselektionierten Patientengruppe dürfte die Inzidenz bei etwa 15 % liegen, wobei eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung das Risiko deutlich erhöht.

Bei Auftreten einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie steigt die Letalität deutlich, insbesondere dann, wenn eine Dialyse erforderlich wird. In einer Studie lag die 2-Jahres-Letalität bei Patienten mit Kontrastmittel-induzierter Nephropathie und nachfolgender Dialyse bei über 80 %.

Auslöser ist die Vasokonstriktion

Die Pathogenese der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist komplex und nicht völlig aufgeklärt. Man geht heute davon aus, dass es durch das Kontrastmittel zu einer variabel ausgeprägten und protrahierten Vasokonstriktion der Nierengefäße mit konsekutiver Minderperfusion und medullärer Hypoxie kommt. Hochosmolare Kontrastmittel verändern dabei die Autoregulation der Nierenperfusion durch eine deutliche Abnahme der NO-Produktion. Zusätzlich kommt es auch zu einer direkten Schädigung der Tubuluszellen und zu einer Erhöhung der Blutviskosität mit einer weiteren Beeinträchtigung der Mikrozirkulation.

Die wichtigste Differenzialdiagnose einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist die Cholesterol-Embolie. Eine solche ist Folge der Kathetermanipulation bei arteriosklerotisch veränderter Aorta. Dabei kommt es zu Mikroembolisationen von Atherombestandteilen in die renale Strombahn.

Multiple Risikofaktoren

Als besonders gefährdet für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie gelten Patienten mit vorbekannten Nierenfunktionseinschränkungen. Die wichtigsten Risikofaktoren sind:

- Chronische Niereninsuffizienz (≥ Stadium III, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min pro 1,73 m^2 Körperoberfläche)
- Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2)
- Volumen-Mangel, Dehydratation
- Nephrotoxische Medikamente (nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Aminoglykoside, Ciclosporin, Cisplatin)
- Periprozedurale hämodynamische Instabilität
- Komorbiditäten wie Anämie, Herzinsuffizienz, Hypalbuminämie, pAVK, Paraproteinämie, höheres Lebensalter und hohe Kontrastmittel-Menge

Keine kausale Therapie

Eine kausale Therapie der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie steht bisher nicht zur Verfügung. Somit kommt der Prophylaxe die entscheidende Bedeutung zu. Dazu gehört die Identifizierung von Risikopatienten, bei denen dann die Indikation zur Kontrastmittel-Gabe sehr kritisch gestellt werden sollte.

Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist eine ausreichende Hydratation. Empfohlen wird eine orale oder intravenöse Volumen-Gabe von 100 ml/h NaCl 0,9%-Lösung, beginnend 4 Stunden vor der Kontrastmittel-Gabe bis 24 Stunden nach der Kontrastmittel-Gabe. Alternative Empfehlungen sind die Gabe von 1 ml/kg Körpergewicht Volumen 3 bis 12 Stunden vor Kontrastmittel-Gabe und bis 6 bis 24 Stunden nach Kontrastmittel-Gabe.

Ebenso wichtig ist die Auswahl des Kontrastmittels; da bei Risikopatienten die Osmolalität des Kontrastmittels einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie hat, sollten bei diesen Patienten ausschließlich niedrig-osmolare, nicht-ionische Kontrastmittel eingesetzt werden.

In den letzten Jahren wurde auch eine Reihe von Medikamenten im Hinblick auf ihre prophylaktische Wirkung bei Kontrastmittel-induzierter Nephropathie untersucht. Dazu gehören Calciumkanalblocker wie Amlodipin und Nitrendipin und der Adenosin-Rezeptorantagonist Theophyllin. Doch für alle diese Substanzen konnte keine prophylaktische Wirksamkeit dokumentiert werden. Gleiches gilt für den Dopamin-1-Rezeptorantagonisten Fenoldopam. Diuretika, Mannitol oder ein Endothelin-Rezeptorantagonist entfalten sogar ungünstige Wirkungen. Auch der Nutzen von antioxidativ wirksamem Acetylcystein ist nicht zweifelsfrei belegt. Doch angesichts fehlender Nebenwirkungen und niedriger Kosten kann es zusätzlich zur Hydratation gegeben werden. Eine prophylaktische Dialysebehandlung ist dagegen nicht indiziert.

Fazit für die Praxis

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist eine häufige Komplikation während eines Krankenhausaufenthalts. Da eine kausale medikamentöse Therapie nicht zur Verfügung steht, kommt der Prophylaxe eine entscheidende Bedeutung zu. Dies erfordert zunächst die Identifikation von Risikopatienten. Bei ihnen sollte

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

auf eine ausreichende Hydratation geachtet werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die Gabe eines niedrig-osmolaren, nichtionischen Kontrastmittels. Eine zusätzliche pharmakologische Prophylaxe kann, abgesehen von Acetylcystein, ebenso wenig empfohlen werden wie eine prophylaktische Dialysebehandlung.

Quelle

Prof. Dr. Uwe Janssens, Eschweiler, Vortrag „Kontrastmittel-induzierte Nephropathie: Gibt es eine Prophylaxe?" im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" in Garmisch-Partenkirchen, 4. bis 9. März 2007.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Multiresistente Erreger

Antibiotische Therapieoptionen

Das Spektrum multiresistenter bakterieller Infektionserreger in der Intensivmedizin ist in den letzten Jahren deutlich größer geworden. Deshalb sind Maßnahmen zur Prävention der Entstehung und der Transmission erforderlich.

Zu den problematischen bakteriellen Infektionserregern in der Intensivmedizin gehören:

- Staphylococcus aureus: Resistenz gegen Oxacillin (MRSA = Methicillin-resistente Staphylococcus aureus)
- Enterokokken: Resistenz gegen Vancomycin (VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken)
- E. coli und Klebsiella pneumoniae: Resistenz gegen Ceftazidim bzw. Cefotaxim (ESBL = Extended-spectrum Beta-Lactamase bildende Stämme)
- Pseudomonas aeruginosa: Resistenz gegen Carbapeneme (Metallo-Beta-Lactamase)

Prävention der Entstehung und Transmission

Die multiresistenten Erreger entstehen überwiegend durch Selektion oder Resistenzinduktion. Wichtige Maßnahmen zur Verhinderung sind eine strenge Indikationsstellung für ein Antibiotikum, eine kurze Therapiedauer und die Durchführung einer Monostatt einer Kombinationstherapie. Grundsätzlich sollte für eine antibiotische Therapie gelten: „Hoch dosiert – kurz" ist besser als „ niedrig – lang." Darüber hinaus gilt es, durch eine Kontaktisolierung und erweiterte Hygienemaßnahmen einer Transmission der Infektion entgegen zu wirken.

Gezielte antibiotische Therapie

Zur Therapie von MRSA-Infektionen eignet sich nach wie vor Vancomycin, wobei in Einzelfällen auch eine Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin oder Co-trimoxazol (Cotrim Diolan® forte) sinnvoll ist. Alternativen sind Linezolid (Zyvoxid®) bei Hautinfektionen und Daptomycin (Cubicin®) bei einer Bakteriämie ohne Lungenbeteiligung. In Deutschland sind viele MRSA-Isolate auch auf Doxycyclin empfindlich.

Bei Infektionen mit mehrfach resistenten Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen ist eine MHK-Bestimmung sinnvoll, da solche Infektionen durch erhöhte Dosen von Meropenem (Meronem®) oder Ceftazidim (z. B. Fortum®) noch gut behandelt werden können. Bei Gabe von Ceftazidim kann durch eine 24-Stunden-Dauerinfusion die Wirkung weiter verstärkt werden.

Bei ESBL-produzierenden E. coli und Klebsiella pneumoniae sind meist Carbapeneme ausreichend wirksam. Alternativen sind Fluorchinolone, Tigecyclin (Tygacil®) und gelegentlich auch Co-trimoxazol. Bei Nachweis von Enterokokken mit Resistenz gegen Vancomycin sind Linezolid, Daptomycin und Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) wirksam.

Fazit für die Praxis

Multiresistente Erreger sind insbesondere auf der Intensivstation ein zunehmendes Problem. Durch eine strenge Indikationsstellung für Antibiotika kann der Entstehung solcher Problemerreger entgegengewirkt werden. Um eine Transmission zu verhindern, ist eine Kontaktisolation erforderlich. Bei Nachweis eines multiresistenten Erregers muss eine gezielte Antibiose eingeleitet werden.

Quelle

Prof. Dr. Winfried V. Kern, Freiburg, Vortrag „Therapiestrategien bei resistenten Erregern", im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" in Garmisch-Partenkirchen, 4. bis 9. März 2007.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
http://www.arzneimitteltherapie.de
Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Pankreaskarzinom

First-Line-Therapie mit Erlotinib plus Gemcitabin zugelassen

Der Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib (Tarceva®) wurde in Kombination mit dem Zytostatikum Gemcitabin (Gemzar®) zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen. Mit der Kombination beider Wirkstoffe konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der standardmäßig durchgeführten Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt werden. Die aktuelle Datenlage zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinom wurde bei der von der Firma Roche veranstalteten Einführungskonferenz in München Anfang Februar 2007 zusammengefasst.

In Deutschland zählt das Pankreaskarzinom zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen. Das klinische Problem wird allerdings insbesondere bei Betrachtung der Krebstodesursachen deutlich: So ist das Pankreaskarzinom bei Frauen die vierthäufigste Krebstodesursache, bei Männern die fünfthäufigste. Anerkannte Risikofaktoren sind eine positive familiäre Anamnese und Rauchen. Bei mehr als 95 % der Karzinome handelt es sich um duktale Adenokarzinome, also Tumoren, die im exokrinen Bereich des Pankreas entstehen. Um diese Adenokarzinome geht es auch in diesem Bericht.

Ähnlich wie beim Kolonkarzinom ist die Abfolge der Veränderungen, die schließlich in die maligne Entartung des Gewebes beim Pankreaskarzinom münden, gut bekannt. Leider kann aber dieses Wissen nicht in gleichem Maß in einen Fortschritt in der Behandlung umgesetzt werden. Charakteristisch für diese Tumoren ist ihr rasches Wachstum und die früh beginnende Metastasierung. Die Symptome sind zunächst eher unspezifisch wie Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust, aber auch ein Verschlussikterus zählt dazu. Später treten häufig Rückenschmerzen auf. Eine laborchemische oder apparative Früherkennung ist nicht möglich. Die Diagnose erfolgt also meist erst spät, die Erkrankung ist dementsprechend weit fortgeschritten. Eine Operation kommt so für den überwiegenden Teil der Patienten bereits bei Diagnosestellung nicht mehr in Frage: Bei über 90 % der Patienten wird so eine palliative Therapie durchgeführt, um das Überleben der Patienten bei gleichzeitig möglichst guter Lebensqualität zu verlängern. Die Standardbehandlung ist die Gabe des Zytostatikums Gemcitabin. Verschiedene Ansätze zur Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine Kombination mit weiteren Zytostatika brachten bislang keinen entscheidenden Fortschritt. Möglicherweise ist aber beispielsweise eine Selektion der Patienten nach bestimmten Gesichtspunkten sinnvoll. Für die Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin (Xeloda®) konnte so ein Überlebensvorteil gezeigt werden, wenn nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand berücksichtigt wurden: Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 bis 100, die die Kombination beider Zytostatika erhielten, überlebten mit im Median 10,1 Monaten deutlich länger als Patienten, die Gemcitabin alleine erhielten (7,5 Monate; p = 0,024) [Hermann et al. 2005].

Der signifikante Überlebensvorteil für die Kombination von Gemcitabin und Erlotinib gegenüber der Standardtherapie kann einen Fortschritt in der First-Line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom darstellen. Am 29. Januar 2007 erfolgte die Zulassung für Erlotinib in Kombination mit Gemcitabin zur First-Line-Therapie für das metastasierte Pankreaskarzinom in Europa.

Erlotinib hemmt die Tyrosinkinase eines Wachstumsfaktor-Rezeptors, des EGF-Rezeptors (EGF = epidermal growth factor). Die Aktivierung dieses Rezeptors führt zu einer Reihe von Ereignissen, die das Tumorwachstum begünstigen können (z. B. gesteigerte Zellproliferation, antiapoptotische Wirkung, geförderte Angiogenese). Diese scheinen auch in der Entstehung des Pankreaskarzinoms und dem Fortschreiten der Erkrankung eine wichtige Rolle zu spielen. Erlotinib hemmt intrazellulär die Autophosphorylierung des Rezeptors, es kommt zur Unterbrechung der EGF-Signaltransduktion zum Zellkern: Das Tumorzellwachstum wird gehemmt.

Studiendesign

Der Überlebensvorteil der Kombination von Erlotinib und Gemcitabin wurde in der randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie NCIC-CTG PA.3 mit 569 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom gezeigt. Ein positiver EGF-Rezeptor-Status war für den Studieneinschluss nicht erforderlich.

Die Patienten erhielten in dieser Studie Gemcitabin (1 000 mg/m² i. v. wöchentlich [7 x] für 8 Wochen, dann wöchentlich [3 x] alle 4 Wochen) plus

- Erlotinib (100 mg oral täglich; n = 285) oder
- Plazebo (n = 284).

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Studienergebnis

Durch die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib konnte bei den Patienten ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Gabe von Gemcitabin plus Plazebo erreicht werden (Hazard-Ratio [HR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,67–0,97; p = 0,025) (**Abb. 1**) (**siehe Kasten**). Auch

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

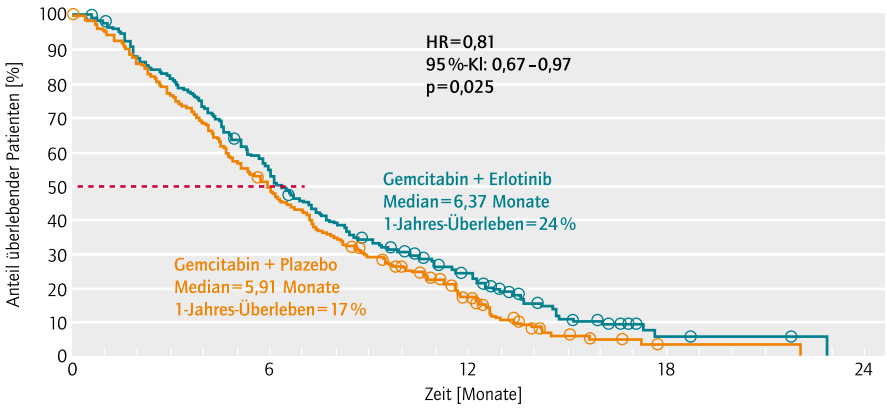


Abb. 1. Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die entweder Gemcitabin plus Erlotinib oder Gemcitabin plus Plazebo erhielten (primärer Endpunkt der randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie NCIC-CTG PA.3; HR = Hazard-Ratio, adjustiert an Allgemeinzustand, Schmerz und Ausdehnung der Erkrankung bei Randomisierung)

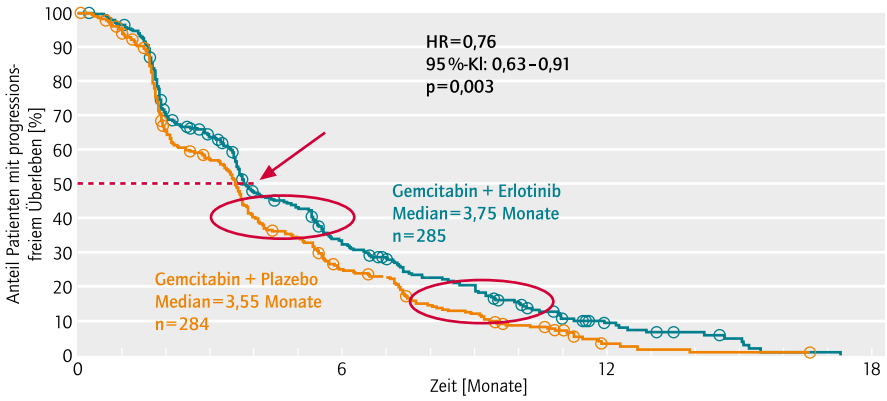


Abb. 2. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die entweder Gemcitabin plus Erlotinib oder Gemcitabin plus Plazebo erhielten (HR = Hazard-Ratio, adjustiert an Allgemeinzustand, Schmerz und Ausdehnung der Erkrankung bei Randomisierung)

das progressionsfreie Überleben war in der Gemcitabin-Erlotinib-Gruppe signifikant verlängert gegenüber dem in der Gemcitabin-Plazebo-Gruppe (HR 0,76; 95%-KI 0,63–0,91; p=0,003) (**Abb. 2.**).

In einer Subanalyse zeigte sich, dass der EGF-Rezeptor-Status nicht mit dem Gesamtüberleben korrelierte.

Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen in dieser Studie zählten Durchfall, Hautausschlag (Grad 3/4 jeweils 6% bei Gemcitabin plus Erlotinib vs. 1 bzw. 2% bei Gemcitabin alleine) und Fatigue (Grad 3/4 17%). Durchfall und Hautausschlag wurden als gut kontrollierbar gewertet durch beispielsweise die Gabe von Loperamid bei Durchfall und eine gezielte lokale Behandlung des Hautausschlags mit Glucocorticoiden oder Antibiotika. Das Auftreten von Hautausschlag ist zugleich aber (auch zum Trost der Patienten, die auf diese Nebenwirkung unbedingt vorbereitet werden sollten) als ein Indikator für das Ansprechen auf die Therapie zu betrachten. So betrug die 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die einen stärkeren Hautausschlag (Grad ≥2) entwickelten, 43% verglichen mit beispielsweise 11% bei Patienten, die nur leichten Hautausschlag zeigten (Grad 1). Das mediane Überleben betrug dementsprechend 10,5 gegenüber 5,75 Monaten.

Zusammenfassung und Ausblick

Diesen Studienergebnissen entsprechend ist die Kombination von Gemcitabin mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib neuer Standard in der palliativen Therapie von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. In retrospektiven Subgruppenanalysen zeichnete sich ab, dass möglicherweise insbesondere Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand und ältere Patienten (>65 Jahre) von der

Hazard-Ratio

Randomisierte klinische Studien, die eine Standardtherapie im Kontrollarm mit einer neuen Therapie im experimentellen Behandlungsarm vergleichen, geben ihre zeitbezogenen Daten (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) üblicherweise als mediane Überlebenszeiten oder als Hazard Ratios an.

Das Hazard-Ratio (=relatives Risiko) vergleicht das Risiko eines Ereigniseintritts in zwei Behandlungsarmen über eine definierte Beobachtungsdauer. Das beispielsweise im Rahmen einer Überlebensanalyse gewonnene Hazard-Ratio von 0,80 besagt, dass ein im experimentellen Arm behandelter Patient ein 0,8-fach niedrigeres Sterblichkeitsrisiko als im Kontrollarm hat. Anders ausgedrückt, induziert die experimentelle Therapie eine Risikoreduktion um 20% oder eine relative Verbesserung des Überlebens um 25% (1/0,8) im Beobachtungszeitraum. Während sich das Hazard-Ratio also auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezieht, spiegelt die Angabe des medianen Überlebens eher einen einzelnen Messzeitpunkt wider, nämlich den aufgrund der Kaplan-Meier-Analyse geschätzten Zeitpunkt, bei dem 50% der Todesereignisse eingetreten sind.

Therapien, die nicht gleichermaßen allen Patienten helfen, sondern ihre Aktivität überwiegend in einer Subgruppe entfalten, können im Einzelfall einen geringeren Einfluss auf den initialen Kurvenverlauf haben, so dass die Überlebensmediane sehr nahe beieinander liegen. Der Therapieeffekt wird dann erst im späteren Kurvenverlauf sichtbar und zeigt dort die deutliche Überlegenheit der experimentellen Therapie. Derartige Kurvenverläufe werden gerade auch bei Einsatz molekularbiologisch gezielter Therapien erwartet, deren Aktivität von der wirksamen Inhibition der vorhandenen Zielstruktur abhängig ist und daher nicht gleichermaßen bei allen Patienten angetroffen wird.

Prof. Dr. med. Volker Heinemann, München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kombinationstherapie profitieren, dies ist – sollte es sich bestätigen – von besonderem Interesse, da bei diesen Patienten meist keine intensive Chemotherapie mit einer Kombination von Zytostatika durchgeführt werden kann.

Die Gabe des Tyrosinkinase-Hemmers empfiehlt sich nach den bisherigen Ergebnissen in der Indikation palliative Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms bei allen Patienten unabhängig vom EGF-Rezeptor-Status.

Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Hautausschlags, der sich meist nach 10 Tagen oder aber im Zeitraum von 4 bis 8 Wochen nach dem Therapiebeginn entwickelt, und einem Ansprechen auf die Therapie wurde auch bereits beim Einsatz des Tyrosinkinase-Hemmers beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom beobachtet.

In einer laufenden Studie wird die Kombination des Tyrosinkinase-Hemmers mit Capecitabin versus die Kombination mit Gemcitabin untersucht. Bei Versagen dieser Therapie kann ein Wechsel in den jeweils anderen Studienarm (ohne Erlotinib) erfolgen (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; AIO; Klinikum Großhadern Universität München). Auf diese Weise wird gleichzeitig die Wirksamkeit der zytostatika in der Second-Line-Therapie untersucht. In Deutschland gibt es bislang keine zugelassene Second-Line-Therapie.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Lutz, Saarbrücken, Prof. Dr. med. Volker Heinemann, München, Dr. Wolfgang Dietrich, Grenzach-Wyhlen. Einführungspressegespräch „Überwindung des Therapiestillstandes beim Pankreaskarzinom“, München, 2. Februar 2007, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Herrmann R, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Proc Am Soc Clin Oncol 2005.

Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Trials Group (NCIC-CTG). Am Soc Clin Oncol 2005.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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,
Dr. Annemarie Musch

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. 25 vom 1. 10. 2006

Anzeigenberatung
Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel. (0 22 35) 77 07 54, Fax (0 22 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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 jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. 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 Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.
Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis
Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenfalls 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.

© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart