

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Medikamentöse Therapie der Thyreoiditiden
Mit zertifizierter Fortbildung**



**Antibiotika und Antimykotika bei
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

**Mycofenolatmofetil: Erfahrungen und Daten zur
Anwendung bei der Sklerodermie-assoziierten
interstitiellen Lungenerkrankung**

**Insulinsensitizer: Pioglitazon bremst Atherosklerose bei
Typ-2-Diabetikern**

**Diabetische Retinopathie: Aliskiren kombiniert mit
Losartan bei Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie**

1

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 1
Januar 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. 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. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Hans Christoph Diener, Essen

Systemische Thrombolyse beim ischämischen Insult jenseits von drei Stunden

1

Übersichten

Karl-Michael Derwahl, Berlin

Medikamentöse Therapie der Thyreoiditiden

3



Zertifizierte Fortbildung

13

Grit Ackermann, Leipzig

Antibiotika und Antimykotika bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

15

Fragen aus der Praxis

Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.
Ausschuss Arzneimittelinformation und Kommunikation und
Arbeitsgruppe FAQ der ADKA-Aminfo-Datenbank

Mycofenolatmofetil: Erfahrungen und Daten zur Anwendung bei der Sklerodermie-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung

24

Klinische Studien

Hypertonie: Antihypertensive Therapie bei Patienten ab 80 Jahren

26

Antihypertensive Therapie: Kurzfristig kein Schutz vor Demenz

27

Insulinsensitizer: Pioglitazon bremst Atherosklerose bei Typ-2-Diabetikern

27

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

29

Kongresse, Symposien, Konferenzen

33

Impressum

34

Systemische Thrombolyse beim ischämischen Insult jenseits von drei Stunden

Schlaganfälle sind häufig und zum Teil verheerend. Bei bis zu 40% aller Patienten mit einer Durchblutungsstörung des Gehirns (ischämischer Insult) verbleiben so schwere Ausfälle, dass eine bleibende Behinderung und Pflegebedürftigkeit resultiert. Die einzig bisher zugelassene spezifische Therapie beim ischämischen Insult innerhalb eines 3-Stunden-Fensters nach Beginn der Symptomatik ist die systemische Thrombolyse mit dem Gewebe-Plasminogen-Aktivator Alteplase (rt-PA, Actilyse®). Die Wirksamkeit dieser Behandlung wurde in einer randomisierten US-amerikanischen Studie gezeigt, die im Jahre 1995 publiziert wurde [1]. Diese Untersuchung ergab, dass, wenn Alteplase innerhalb der ersten drei Stunden nach einem ischämischen Insult gegeben wird, die behandelten Patienten eine um 30% höhere Chance haben, nach drei Monaten weitestgehend gesund oder mit minimaler Behinderung zu sein. Diese Studie führte dann im Jahr 2000 in Deutschland zur Zulassung von Actilyse® innerhalb des 3-Stunden-Fensters. Beim Internationalen Schlaganfall-Kongress in Wien im September 2008 wurde dann die ECASS-III-Studie vorgestellt, die 821 Schlaganfallpatienten einschloss, die in einem Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden entweder mit Alteplase oder Placebo behandelt wurden [2]. Auch in diesem Zeitfenster fand sich eine eindeutige Überlegenheit der Thrombolyse gegenüber der Placebo-Behandlung, wobei auch die etwas erhöhte Rate an intrakraniellen Blutungen bei einer systemischen Thrombolyse an diesem Ergebnis nichts änderte.

Was hat dies nun für praktische Konsequenzen für den behandelnden Arzt zu einem Zeitpunkt, wo eine Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters wissenschaftlich belegt ist, die Substanz aber für diese Indikation noch nicht zugelassen ist und es sich dann um eine Off-Label-Behandlung handelt?

Man könnte es sich jetzt leicht machen und sagen, dass man einfach mit der Behandlung im 3- bis 4,5-Stunden-Fenster so lange wartet, bis Alteplase für diesen Zeitabschnitt offiziell zugelassen ist. Mit einer Zulassung ist in 12 bis 18 Monaten zu rechnen. Dieser Auffassung widerspricht aber ein Urteil des Oberlandesgerichts Köln aus dem Jahr 1990. Es ging damals um ein 2-jähriges Kind mit Verdacht auf eine Herpesvirus-Enzephalitis. Die behandelnden Ärzte verzichteten auf eine Behandlung mit Aciclovir, da das Präparat zum damaligen Zeitpunkt für die Behandlung der Herpes-Enzephalitis noch nicht zugelassen war. Das Oberlandesgericht war allerdings der Meinung, dass das Medikament hätte eingesetzt werden müssen, da es medizinisch geboten war. Eine Verweigerung der Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden könnte daher nach diesem Urteil in Analogie zu einer Verurteilung des nicht behandelnden Arztes führen.

Kommt es allerdings im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden durch die Gabe von Alteplase zu einer zerebralen Blutung, könnte der behandelnde Arzt angeklagt werden, da er die Behandlung außerhalb des zugelassenen Zeitfensters durchgeführt hat. Die einzige Möglichkeit, sich davor zu schützen, ist, Patienten und Angehörige umfassend aufzuklären, dass es sich bei der Behandlung im 3- bis 4,5-Stunden-Fenster um eine Off-Label-Therapie handelt, und sich das Einverständnis des Patienten zu diesem individuellen Heilversuch einzuholen.

Ein weiterer Diskussionspunkt wird die Erstattung der Thrombolyse außerhalb der jetzigen Zulassung durch die gesetzlichen Krankenkassen sein. Hier ist allerdings ein Urteil des Bundessozialgerichts aus dem Jahr 2002 hilfreich.

Das Bundessozialgericht hat damals drei Voraussetzungen für eine zulässige Off-Label-Verschreibung entwickelt:

1. Es muss sich um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung handeln. Dies ist beim Schlaganfall ohne Zweifel der Fall.
2. Es darf keine andere Therapie verfügbar sein. Auch dies trifft zu, da es auch jenseits des 3-Stunden-Fensters keine spezifische Therapie des ischämischen Insults gibt.
3. Aufgrund der Datenlage muss die begründete Aussicht bestehen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann. Dieser Aspekt ist durch die ECASS-III-Studie erfüllt.

Quellen

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.

Diese Ausführungen zeigen, dass sich der behandelnde Arzt in Fällen, in denen er eine Therapie nicht durchführt, genauso auf juristisches Glatteis begibt, als wenn er eine Therapie außerhalb der Zulassung durchführt, wenn es hier zu einer Komplikation kommt. Angesichts dieser Rechtslage erwarten alle Schlaganfall-Neurologen daher sehnsüchtig die Zulassung von Alteplase im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Medikamentöse Therapie der Thyreoiditiden

Karl-Michael Derwahl, Berlin

Die Thyreoiditiden werden unterteilt in die autoimmunen und nicht-autoimmunen Formen (Tab. 1). Zu den autoimmunen Formen gehören die Hashimoto-Thyreoiditis mit der atrophischen Thyreoiditis als Endstadium, die nach einer Geburt auftretende Postpartum-Thyreoiditis und die seltenere Silent-Thyreoiditis. Eine Sonderstellung nimmt die durch Medikamente induzierte Form einer Thyreoiditis ein, deren Basis meist eine vorbestehende Autoimmunität ist. Die häufigste nicht-autoimmune Thyreoiditis ist die Thyreoiditis de Quervain, sehr selten sind eine bakterielle und eine Riedel-Thyreoiditis.

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die Therapie und die Therapiekontrolle der wichtigsten Thyreoiditis-Formen. Eine umfassende Übersicht über die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse findet sich in Derwahl und Heufelder [22].

Arzneimitteltherapie 2009;27:3–12.

Tab. 1. Einteilung der autoimmunen und nicht-autoimmunen Thyreoiditiden

Autoimmune Formen	Synonyme
Hashimoto-Thyreoiditis	Chronisch lymphozytäre Thyreoiditis
Atrophische Thyreoiditis	Endstadium einer Hashimoto-Thyreoiditis („Ausgebrannte“ Form)
Postpartum-Thyreoiditis	
Silent-Thyreoiditis	Subakute lymphozytäre Thyreoiditis
Medikamentös induzierte Thyreoiditis (Interferon alfa, Interleukin 2, Amiodaron und Lithiumsalze)	
Nicht-autoimmune Formen	Synonyme
Thyreoiditis de Quervain	Subakute Thyreoiditis
Akute Thyreoiditis	Infektiöse (bakterielle) Thyreoiditis
Riedel-Thyreoiditis	Fibröse Thyreoiditis
Strahlen-Thyreoiditis	Radioiod-induzierte Thyreoiditis

Prinzipien der medikamentösen Behandlung der Thyreoiditiden

Im Vordergrund der medikamentösen Therapie aller autoimmunen Formen der Thyreoiditiden steht die *Gabe von Schilddrüsenhormonen* mit dem Ziel, den durch einen destruierenden Prozess bedingten Hormonmangel zu substituieren. Eine Therapie mit Glucocorticoiden, die die autoimmune Destruktion der Schilddrüse zum Stillstand

bringen könnte, wurde wieder verlassen [10, 66]. Wesentlicher Grund dafür waren die Nebenwirkungen und das Wiederaufflammen des Autoimmunprozesses nach Absetzen der Glucocorticoide. Glucocorticoide sind nur bei der Amiodaron-induzierten Thyreoiditis (Hyperthyreose Typ 2) und bei der schweren Thyreoiditis de Quervain indiziert. Eine *thyreostatische Therapie* mit *Thiamiden* (Carbimazol, Propylthiouracil, Thiamazol) bei meist passager initial auftretender Hyperthyreose ist bei den Autoimmunthyreoiditiden nur selten erforderlich, da die klinische Symptomatik meist wenig ausgeprägt ist. Gelegentlich ist eine symptomatische Behandlung mit Betablockern sinnvoll.

Betablocker werden auch zur symptomatischen Therapie bei den nicht-autoimmunen destruierenden Formen der Thyreoiditiden mit Hyperthyreose eingesetzt. Eine thyreostatische Therapie ist bei diesen Hyperthyreosen nicht indiziert, da die endogene Hormonsynthese nicht gesteigert ist, sondern die periphere Hyperthyreose auf einer Ausschleusung von Hormon aus destruierten Follikeln beruht.

Eine präventive oder supplementäre Therapie mit Selen wurde im Rahmen klinischer Studien bei der Hashimoto-Thyreoiditis und der Postpartum-Thyreoiditis analysiert. Aufgrund der dosisabhängigen, schwerwiegenden Nebenwirkung (erhöhte Inzidenz eines Diabetes mellitus) kann Selen trotz der positiven Wirkungen auf den Autoimmunprozess nur bedingt empfohlen werden. Allerdings sind die Selen-Serumkonzentrationen in Deutschland relativ niedrig, so dass das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus infolge einer supplementären Selen-Gabe gering ist.

Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl, Klinik für Innere Medizin, St. Hedwig Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Große Hamburger Str. 5–11, 10115 Berlin, E-Mail: m.derwahl@alexius.de

Behandlung mit Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose

Levothyroxin (T_4 , z. B. l-Thyroxin Henning®, Euthyrox®) (Abb. 1) wird im Bereich des gesamten Dünndarms resorbiert. Nüchtern eingenommen, werden etwa 80 % des Levothyroxins aufgenommen; die Einnahme von Levothyroxin mit dem Essen oder nach dem Essen führt zu einer Reduktion der Resorptionsquote. Die maximale Serumkonzentration findet sich 2 bis 4 Stunden nach oraler Aufnahme [11, 12, 32, 33]. Die periphere Konversion von T_4 in das biologisch wirksame T_3 (Triiodthyronin, Liothyronin) in verschiedenen Geweben erhöht die Serum- T_3 -Konzentration so langsam, dass bei täglicher Levothyroxin-Einnahme Veränderungen in der Konzentration des freien T_3 im Serum nicht nachweisbar sind [33].

Levothyroxin-Tabletten sind in Deutschland verfügbar in den Stärken 25, 50, 75, 87, 100, 112, 125, 137, 150, 175 und 200 μg . Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Levothyroxin ist die einmal tägliche Gabe ausreichend. Eine versehentlich einmalig nicht eingenommene Levothyroxin-Tablette verändert die Serum- T_4 -Konzentration kaum.

Die orale Einnahme von Triiodthyronin (Thybon® Henning) führt zu einem maximalen Anstieg der T_3 -Serumkonzentration nach 2 bis 4 Stunden. Da T_3 nicht in einer retardierten Form vorliegt, kommt es in den ersten Stunden nach Einnahme eines T_3 -Präparats zu hohen T_3 -Serumkonzentrationen, die zu erheblichen kardialen Nebenwirkungen führen können. Die Plasmahalbwertszeit von T_3 ist sehr viel kürzer als die von T_4 (1 Tag vs. 7 Tage) [11]. Kombinationspräparate aus T_3 und T_4 (Prothyrid®, Novothyral®) haben gegenüber der Standardtherapie mit Levothyroxin keine Vorteile [14, 15, 24, 25]. Trotz anfänglich widersprüchlicher Studien ist dies heute allgemein akzeptiert [54, 55, 59, 64]. Nur in sehr seltenen Fällen, bei denen aufgrund einer Störung der Konversion von T_4 zu T_3 in der Peripherie niedrige T_3 -Serumkonzentrationen gemessen werden, kann sich eine Indikation ergeben. Der wesentliche Nachteil eines Kombinationspräparats von T_4 und T_3 besteht in den initial hohen T_3 -Konzentrationen, die kardiale Nebenwirkungen auslösen können. Wünschenswert wäre ein Kombinationspräparat, das T_4 zu T_3 in einem Verhältnis von 10:1 enthält, wobei T_3 in retardierter Form vorliegen sollte, damit sich kardial negativ auswirkende T_3 -Spitzenkonzentrationen im Blut vermeiden werden können.

Das Zeitintervall, in dem eine euthyreote Stoffwechsellaage durch Substitution mit Levothyroxin erreicht werden kann, hängt im Wesentlichen ab

- vom Alter des Patienten,
- vom Schweregrad der Hypothyreose und
- von weiteren Erkrankungen des Patienten, wie beispielsweise einer koronaren Herzkrankheit.

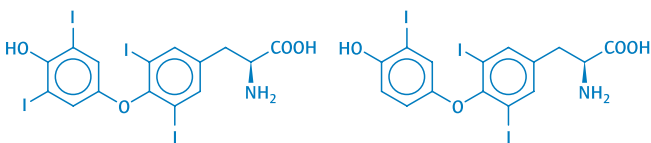


Abb. 1. Levothyroxin (T_4 , Thyroxin) und Triiodthyronin (T_3 , Liothyronin)

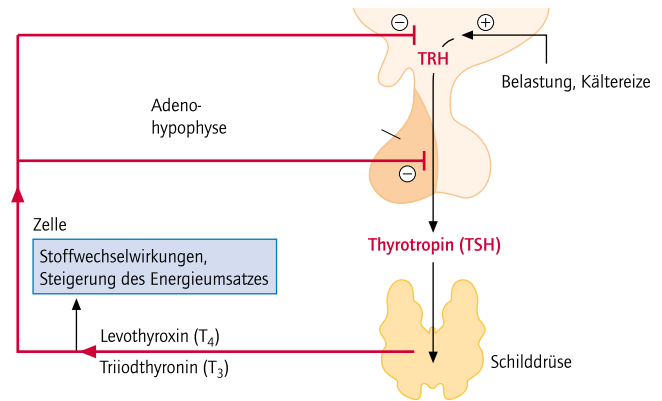


Abb. 2. Die Thyrotropin-Ausschüttung (Thyreostimulierendes Hormon, TSH) aus der Adenohypophyse richtet sich nach der Schilddrüsenhormon-Konzentration im Blut: Die Thyrotropin-Ausschüttung wird bei hoher Schilddrüsenhormon-Konzentration gedrosselt, bei niedriger Schilddrüsenhormon-Konzentration gesteigert [nach Mutschler et al. 2008]
TRH: Thyroliberin (Thyreotropin-Releasing-Hormon)

Bei den meisten Patienten vor dem 60. Lebensjahr wird mit einer Substitutionsdosis zwischen 50 und 75 μg Levothyroxin begonnen, bei sehr empfindlichen Patienten (Palpitationen!) kann auch mit Dosen von 25 μg Levothyroxin begonnen werden. Die Steigerung der T_4 -Dosis erfolgt alle 2 (bis 3) Wochen. Die Einstellung erfolgt anhand des basalen Thyrotropin-Werts (Thyreostimulierendes Hormon, TSH), der bei $1 \pm 0,5 \text{ mU/l}$ liegen sollte. Bei der gewählten Enddosis sollte die Beschwerdesymptomatik des Patienten berücksichtigt werden; in jedem Fall ist jedoch eine erniedrigte TSH-Konzentration (supprimiertes TSH) durch zu hohe Levothyroxin-Dosen zu vermeiden (Abb. 2). Bei Frauen liegt die komplette T_4 -Substitutionsdosis im Allgemeinen zwischen 100 und 150 μg pro Tag und bei Männern zwischen 175 und 200 μg pro Tag. Bei den meisten Patienten liegt jedoch keine so stark ausgeprägte Hypothyreose vor, so dass Levothyroxin-Dosen zwischen 75 und 100 μg pro Tag ausreichend sind. Um Resorptionsstörungen zu vermeiden, sollte Levothyroxin morgens nüchtern etwa 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden.

Sonderfall: Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit und bei sehr alten Patienten muss die Levothyroxin-Substitutionstherapie prothahierter erfolgen. Einerseits verbessert Levothyroxin bei Patienten mit Hypothyreose zwar die kardiale Funktion, steigert die kardiale Auswurfleistung, vermindert den systemischen Gefäßwiderstand und das enddiastolische Volumen, andererseits aber steigert es den myokardialen Sauerstoffbedarf und kann dadurch Herzrhythmusstörungen und sogar koronare Ischämien auslösen [7, 42]. Daher erfolgt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Substitutionstherapie mit sehr viel niedrigeren Dosen zwischen 12,5 und 25 μg pro Tag. Die Steigerung der Dosis erfolgt dann in Intervallen von 4 bis 8 Wochen, bis sich das TSH normalisiert hat. Eine langsame Steigerung der Substitution wird ebenfalls empfohlen bei Patienten mit lang bestehender schwerer Hypothyreose, da gelegentlich Psychosen oder Agitationen zu Beginn der Substitutionstherapie beobachtet wurden. Bei älteren Patien-

ten ist darüber hinaus zu bedenken, dass im Allgemeinen der Levothyroxin-Bedarf niedriger liegt als bei jüngeren.

Kontrolle der Levothyroxin-Substitutionstherapie

Der wesentliche Parameter in der Kontrolle der Levothyroxin-Therapie ist das Serum-TSH [16]. Die erste Messung erfolgt im Allgemeinen nach (4 bis) 6 Wochen. Das Serum-TSH ist der sensitivste Parameter für eine normale Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit einer Hypothyreose und sollte, wie oben beschrieben, im niedrigen Referenzbereich (um 1 mU/l) liegen, in jedem Fall aber nicht erniedrigt bzw. supprimiert sein. Die freie T_4 -Konzentration im Serum liegt unter Levothyroxin-Substitutionstherapie im Allgemeinen im oberen Normbereich, während der Serum- T_3 -Wert im mittleren Normbereich liegt [25].

Bei Hypothyreose aufgrund einer Autoimmunthyreoiditis erfolgen die Kontrollen im ersten Halbjahr alle 4 bis 6 Wochen, bis eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht ist. Anschließend ist eine jährliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion indiziert, um bei fortschreitendem Autoimmunprozess die Levothyroxin-Dosis anpassen zu können.

In der Regel kommt es unter ausreichender Substitution zu einer Rückbildung der hypothyreoten Symptome. Bei schwerer Hypothyreose ist insbesondere initial durch eine Mobilisierung von Flüssigkeit ein Gewichtsverlust nachweisbar [16]. Aufgrund des verbesserten Stoffwechsels kann es jedoch im Verlauf auch über eine Appetitsteigerung zu einer Zunahme des Körpergewichts kommen.

Therapieversager und mögliche Nebenwirkungen der Therapie

In Einzelfällen kommt es bei Patienten zu mangelnder Rückbildung der hypothyreoten Symptome und Befunde. Sehr selten kann dies ein Hinweis auf eine Schilddrüsenhormon-Resistenz sein. Bei der Schilddrüsenhormon-Resistenz erfolgt die Dosierung der Schilddrüsenhormone ausschließlich nach der klinischen Beschwerdesymptomatik, da aufgrund der Resistenz die TSH- und die Schilddrüsenhormon-Konzentration erhöht sind und wegen des gestörten Regelkreises als Parameter für die Hormonsubstitution nicht verwertbar sind. Sehr viel häufiger liegt ein Compliance-Problem vor [29]. Störungen der Resorption sind ausgesprochen selten.

Mit Nebenwirkungen der Levothyroxin-Therapie ist nicht zu rechnen, sofern der TSH-Wert im unteren Normbereich gehalten wird und in jedem Fall eine Suppression vermieden wird.

Bedingungen, unter denen die Levothyroxin-Dosis angepasst werden muss

Schwangere, die aufgrund einer primären Hypothyreose eine Levothyroxin-Therapie erhalten, haben aufgrund eines erhöhten Körpergewichts und einer höheren Plasmakonzentration an Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) einen höheren Bedarf an Levothyroxin. Daher sollten nach Sicherung der Schwangerschaft das Serum-TSH und die Schilddrüsenhormone bestimmt und die Levothyroxin-Dosis angepasst werden [44]. Im Allgemeinen benötigt eine Schwangere täglich zusätzlich 50 µg Levothyroxin. Dieser zusätzliche

Bedarf an Levothyroxin kann bereits im zweiten Monat der Schwangerschaft oder erst im sechsten Monat erforderlich sein. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktionen bei Schwangeren mit Hypothyreose unumgänglich.

Wenn bei Schwangeren keine ausreichende Substitution erfolgt, kommt es zu einer schweren fetalen Entwicklungsstörung des Skelett- und Nervensystems.

Unter einer *Estrogen-Therapie* muss die Levothyroxin-Dosis aufgrund einer erhöhten TBG-Konzentration ebenfalls angepasst werden. Im Allgemeinen wird spätestens 12 Wochen nach Beginn der Estrogen-Therapie anhand des Serum-TSH die notwendige Steigerung der Levothyroxin-Dosis abgeschätzt [5].

Verschiedene *gastrointestinale Erkrankungen*, die zur Malabsorption führen, wie die einheimische Sprue, erfordern ebenfalls eine Anpassung der Levothyroxin-Substitutionsdosis [61].

Da *Androgene* die TBG-Konzentration senken, muss unter einer Androgen-Therapie die Levothyroxin-Dosis um 25 bis 50 % gesenkt werden [47]. Ebenso benötigen hypothyreote Patienten mit einer *terminalen Niereninsuffizienz* nach Nierentransplantation niedrigere T_3 -Dosen [58].

Die Resorption von Schilddrüsenhormonen wird ebenfalls durch eine *chronische Gastritis* oder eine *atrophische Gastritis* um 22 bis 34 % vermindert, insbesondere wenn eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachweisbar ist [17]. Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern und eine Eradikation des *Helicobacter pylori* normalisiert die Schilddrüsenhormon-Resorption nahezu.

Schilddrüsenhormon-Therapie bei latenter (subklinischer) Hypothyreose

Hypothyreote Patienten haben bereits im Stadium der subklinischen Hypothyreose eine gestörte systolische Funktion des Herzens, eine gestörte linksventrikuläre diastolische Funktion in Ruhe und unter Belastung sowie eine gestörte endotheliale Funktion (Übersicht bei [21]). Ferner weisen diese Patienten vermehrt neuropsychiatrische und neuropsychologische Funktionsstörungen auf, wie Depressionen, Antriebsstörungen, Konzentrationsschwäche und allgemeine Störungen kognitiver Funktionen [20]. Daher wird bereits in der Phase der latenten Hypothyreose (signifikant erhöhtes TSH) bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse der Beginn einer niedrig dosierten Levothyroxin-Substitutionsbehandlung empfohlen. Bei diesen Patienten sind im Allgemeinen Levothyroxin-Dosen von 25 bis 50 µg pro Tag ausreichend; in Einzelfällen ist eine Erhöhung auf 75 µg notwendig.

Der optimale individuelle Zielwert für TSH

In der Therapie der Hypothyreose ist nach Normalisierung der Schilddrüsenhormon-Parameter T_3 und T_4 der TSH-Wert der wesentliche Parameter für die Beurteilung der Stoffwechsellage. Da sich der Referenzbereich für TSH von 0,3 mU/l bis 3,0 mU/l oder sogar bis 4,0 mU/l erstreckt und damit sich unterer und oberer Wert mindestens um den Faktor 10 unterscheiden, stellt sich die Frage, welcher TSH-Zielwert für den Patienten angestrebt werden sollte. Dabei besteht in der Regel das Problem, dass die ursprüng-

lichen Schilddrüsenparameter vor einer Entwicklung einer Hypothyreose bei dem einzelnen Patienten nicht bekannt sind. In einschlägigen Lehrbüchern wird häufig als Zielwert in der Therapie mit Schilddrüsenhormonen ein TSH um $1,0 \pm 0,5$ mU/l angegeben. Aber ist dieser Wert für die Gesundheit und das Wohlbefinden aller Hypothyreose-Patienten am günstigsten? In einer Populationsstudie ließ sich eine sehr große individuelle Schwankung von normalen Schilddrüsenparametern nachweisen, die, wie oben beschrieben, Niederschlag in sehr weiten Referenzbereichen findet. Sie wird ursächlich auf eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren zurückgeführt [31]. Diesen in der Bevölkerung stark variierenden Referenzbereichen stehen relativ geringe Schwankungen bei einzelnen Individuen gegenüber. In einer Studie mit 15 gesunden Männern konnten Andersen und Mitarbeiter [4] zeigen, dass die T_4 -Werte bei monatlicher Messung über ein Jahr im Gesamtkollektiv im Gegensatz zum einzelnen Probanden stark schwankten. Deshalb kann in der Substitutionstherapie ein TSH-Zielwert um $1,0 \pm 0,5$ mU/l nur als allgemeiner Richtwert gelten, der entsprechend der klinischen Symptomatik individuell angepasst werden muss.

Bioverfügbarkeit und Austauschbarkeit von Schilddrüsenhormon-Präparaten

Grundsätzlich kann die Behandlung einer Hypothyreose mit jedem auf dem Markt verfügbaren Schilddrüsenhormon-Präparat erfolgen. Der durch zwischen Krankenkassen und Industrie geschlossene Rabattverträge bedingte häufigere Wechsel von Schilddrüsenhormon-Präparaten hat jedoch bei einigen zuvor euthyreot eingestellten Patienten zum Auftreten von Symptomen einer Über- oder Unterdosierung geführt. Dies erklärt sich durch Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormon-Präparaten, wie in einzelnen Kasuistiken und klinischen Studien gezeigt wurde [8, 34, 39]. Allerdings konnten in anderen Untersuchungen diese Unterschiede nicht nachgewiesen werden [38]. Aufgrund der bei einigen Patienten bei Wechsel der Hormonpräparate immer wieder auftretenden klinischen Symptome rät deshalb die Amerikanische Schilddrüsen-gesellschaft von einem Präparatewechsel ab [American Thyroid Association. Thyroid 2004;14:486]. In jedem Fall empfiehlt sie 4 bis 6 Wochen nach Wechsel des Präparats die Bestimmung des TSH-Werts, um gegebenenfalls die Dosierung entsprechend anpassen zu können. Die dadurch zusätzlich induzierten Kosten, vor allem aber das Auftreten klinischer Symptome beim Wechsel von Schilddrüsenhormon-Präparaten, sprechen medizinisch und ökonomisch gleichermaßen gegen den Wechsel von Schilddrüsenhormon-Präparaten.

Thyreostatika: Dosierung, Nebenwirkungen, Kontraindikationen

Jede Form einer durch vermehrte Hormonsynthese bedingten Hyperthyreose wird primär mit den Thiamiden Thiamazol (z. B. Thiamazol Henning®, Thyrozol®), Carbimazol (Carbimazol Henning®) oder Propylthiouracil (Propylcil®) behandelt. Thiamide hemmen die Synthese von Schilddrüsenhormonen, indem sie die durch die Schilddrüsenperoxi-

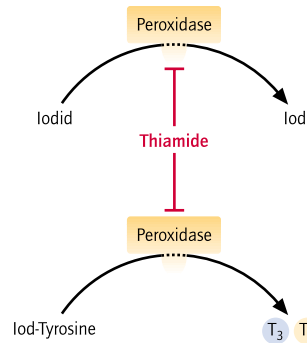


Abb. 3. Wirkungsmechanismus der Thiamide
Thiamide hemmen die Schilddrüsenperoxidase und damit die Synthese der Schilddrüsenhormone Levothyroxin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) [nach Mutschler et al. 2008]

dase katalysierte Iodisation des Tyrosins hemmen und dadurch die Schilddrüsenhormon-Synthese verzögern (Abb. 3 und 4). Propylthiouracil hemmt darüber hinaus die extrathyroidale Deiodination von Levothyroxin zu Triiodthyronin und kann auf diese Weise etwas schneller initial die Serum- T_3 -Konzentration senken und damit die Symptome einer Hyperthyreose hemmen [43]. In der Praxis erfolgt in Deutschland die Therapie primär mit Thiamazol oder Carbimazol. Propylthiouracil wird in der Regel nur zur thyreostatischen Therapie in der Schwangerschaft eingesetzt. Dabei ist die Wirkung der Thyreostatika abhängig vom intrathyreoidalen Iodgehalt: Je höher der Iodgehalt, umso größer ist die erforderliche Dosis des Thyreostatikums. Dies erklärt die Tatsache, dass bei Iodmangel geringere Thiamidosen erforderlich sind und umgekehrt bei Iodkontamination beispielsweise durch iodhaltige Kontrastmittel sehr viel höhere Thyreostatika-Dosen zur Behandlung der Hyperthyreose benötigt werden [1].

Dosierung von Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil

Carbimazol ist ein Prodrug und wird erst im Organismus zu Thiamazol metabolisiert. Deshalb ist der Wirkungseintritt von Carbimazol in der thyreostatischen Therapie der Hyperthyreose verzögert. 15 mg Carbimazol werden zu etwas weniger als 10 mg Thiamazol umgewandelt (die genaue Äquivalenz ist: 10 mg Thiamazol entsprechen 16 mg Carbimazol). Die pharmakologische Wirkungsdauer von Thiamazol beträgt etwa 24 Stunden, so dass die einmalige tägliche Gabe von Thiamazol oder Carbimazol in der Behandlung der Hyperthyreose ausreichend ist [19]. Die Plasmahalbwertszeit von Propylthiouracil ist kürzer, so dass dieses Thyreostatikum 2- bis 3-mal pro Tag verabreicht werden muss. Die Dosierung von Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Die Initialdosis der thyreostatischen Therapie richtet sich im Wesentlichen nach der Schwere der Hyperthyreose, das heißt dem klinischen Bild und den peripheren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen. Berücksichtigt wird ferner das Ausmaß des Iodmangels, da die Wirkung dieser Thyreostatika durch hohe intrathyreoidale Iodkonzentrationen beeinträchtigt wird. Zur Initialtherapie sind im Allgemeinen bei leichter Hyperthyreose 10 bis 15 mg Thiamazol ausreichend, bei mittelschwerer klinischer Hyperthyreosesymptomatik 20 bis 30 mg und nur bei schwerer Hyperthyreose 40 mg, bei Iodkontamination gegebenenfalls noch höhere Thiamazoldosen. Propylthiouracil wird im Allgemeinen nur in der Schwangerschaft gegeben und beim Auftreten

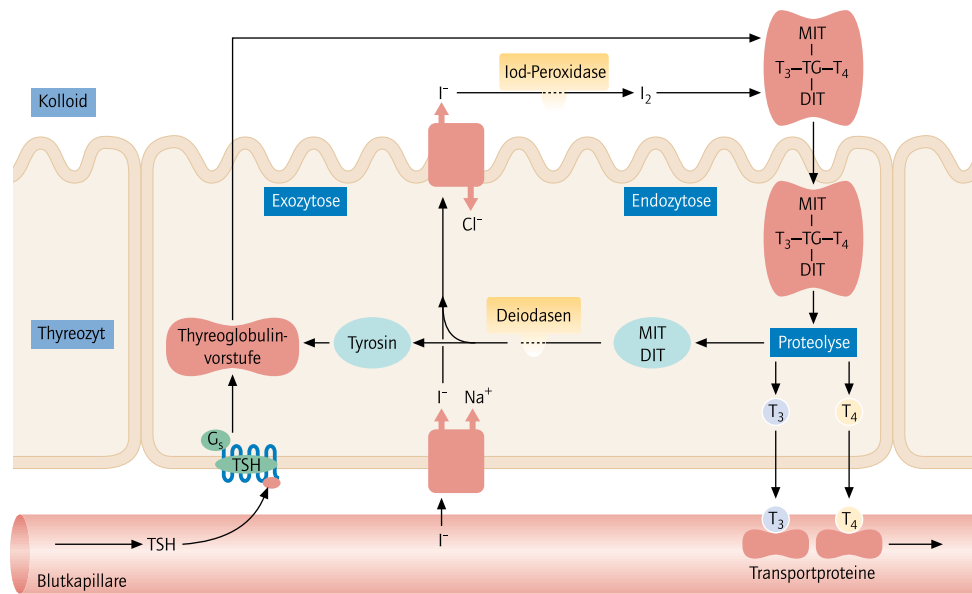


Abb. 4. Synthese, Speicherung und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen in den Epithelzellen der Schilddrüse und im Schilddrüsenkolloid [nach Mutschler et al. 2008]

Iodid wird aus dem Blut entgegen einem Konzentrationsgefälle aktiv durch den Natrium-Iodid-Symporter in die Thyrozyten transportiert (Iodination). Durch die Peroxidase wird Iodid zu Iod oxidiert (Iodisation). Iod wird in Tyrosinreste von nicht-iodiertem Thyroglobulin (TG) eingebaut, es entstehen zunächst Mono- und Diiodverbindungen (MIT, DIT), aus denen oxidativ – wiederum unter Beteiligung der Peroxidase – die iodierten Thyronine gebildet werden (Thyronine = iodfreie Grundsubstanz der Schilddrüsenhormone). Das so gebildete Thyroglobulin kann im Schilddrüsenkolloid gespeichert werden. Bei Bedarf werden aus dem Thyroglobulin die Schilddrüsenhormone Levothyroxin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) freigesetzt – überwiegend jedoch T_4 . T_3 entsteht überwiegend erst in Körpergewebe durch Deiodierung von T_4 .

von leichten Nebenwirkungen (Exanthem, Arthralgien) unter der Gabe von Thiamazol oder Carbimazol, da es nur bei einem kleineren Teil der Patienten zu einer Kreuzallergie zwischen Thiamazol und Propylthiouracil kommt. Bei Agranulozytose oder anderen schweren Nebenwirkungen der Thyreostatikatherapie ist auch Propylthiouracil kontraindiziert. Alternative ist eine Therapie mit Perchlorat (Irenat[®]) oder (besser) eine unmittelbare ablativ Therapie (Operation, Radioiodtherapie).

Perchlorat hemmt den Natriumiodidsymporter, der Iodid gleichzeitig mit Natrium aktiv in die Schilddrüse transportiert (Abb. 4). Die thyreostatische Wirkung von Perchlorat beruht also auf einer Iodidverarmung der Schilddrüse, so dass der thyreostatische Effekt erst sehr verzögert auftritt [27]. Bei der Iod-induzierten Hyperthyreose ist die Gabe von Perchlorat im Allgemeinen nicht sinnvoll, da die Schilddrüse bereits massiv mit Iodid überschwemmt ist (Ausnahme ist die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose, da Amiodaron [z. B. Cordarex[®]] im Fettgewebe gespeichert wird und das freigesetzte Iodid kontinuierlich in die Schilddrüse aufgenommen werden kann). Die Perchlorat-Therapie ist im Allgemeinen keine Dauertherapie, da es unter Perchlorat ebenfalls zu schweren Nebenwirkungen (Agranulozytose) kommen kann. Sie sollte nur von einem erfahrenen Arzt eingeleitet und kontrolliert werden.

Nebenwirkungen

Leichte Nebenwirkungen von Thiamiden wie Juckreiz und leichte Hautrötungen sind meist harmlos und treten häufig nur vorübergehend auf [65]. Bei einem ausgeprägten Exanthem ist ein Therapieversuch mit Propylthiouracil indiziert. Nebenwirkungen unter thyreostatischer Thera-

Tab. 2. Dosierung von Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil

Arzneistoff	Initialtherapie [mg/Tag]	Erhaltungsdosis [mg/Tag]
Thiamazol	10–40	2,5–10
Carbimazol	15–60	5–15
Propylthiouracil	150–300	30–150

pie treten im Allgemeinen nur in den ersten drei Monaten auf und sind dosisabhängig, so dass die thyreostatische Therapie mit einer möglichst niedrigen Dosis durchgeführt werden sollte. Schwerwiegende Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie sind Blutbildveränderungen (Agranulozytose, Thrombozytopenie und Panzytopenie) und eine cholestatische Hepatopathie. Diese vorwiegend unter höher dosierter thyreostatischer Therapie auftretenden Nebenwirkungen machen einen sofortigen Abbruch der thyreostatischen Therapie erforderlich.

Verlauf und Therapiekontrollen

Bis zum Erreichen der Euthyreose sind Kontrollen der Schilddrüsenfunktion in 2- bis 3-wöchigen Abständen indiziert, danach in 6- bis 12-Wochen-Abständen. Kontrolliert werden in den ersten Wochen nur das freie T_3 und das freie T_4 ; das basale TSH sollte frühestens nach 4 bis 6 Wochen kontrolliert werden. Wichtig ist es, im ersten Vierteljahr der thyreostatischen Therapie auch das Blutbild und die Leberenzyme mitzubestimmen. Nach Normalisierung der Schilddrüsenhormon-Konzentrationen wird bei Anstieg des TSH in den mittleren Normbereich mit einer Reduktion der thyreostatischen Dosis begonnen. Bei geringer Patientencompliance und bei Patienten, für die häufigere Kontrol-

len der Schilddrüsenfunktion nicht möglich sind, kann im Verlauf mit einer Kombinationstherapie mit Levothyroxin begonnen werden. Die Kombinationstherapie aus Thyreostatikum und Levothyroxin führt zu einer etwas stabileren Stoffwechsellage und verhindert ein Absinken in den hypothyreoten Bereich. Allerdings werden bei dieser Therapie etwas höhere Thyreostatikadosen benötigt [50].

Hashimoto-Thyreoiditis und atrophische Thyreoiditis

Alle Formen einer Autoimmunthyreoiditis können passager zu einer Hyperthyreose führen, die allerdings bei der Hashimoto-Thyreoiditis nur selten diagnostiziert wird. Bei einer atrophischen Thyreoiditis, dem Endstadium einer Autoimmunthyreoiditis, liegt im Allgemeinen eine hypothyreote Stoffwechsellage vor [13]. Die für die Hashimoto-Thyreoiditis typischen Anti-TPO- und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper können negativ sein (ausgebrannte Thyreoiditis).

In der Phase der Hyperthyreose ist das TSH supprimiert und das freie T₃ und T₄ erhöht nachweisbar. Da die Hyperthyreose auf Gewebedestruktionen zurückzuführen ist und in der Schilddrüse mehr T₄ als T₃ synthetisiert wird, ist in dieser Phase die T₄-Konzentration überproportional erhöht. Klinisch sind die hyperthyreoten Symptome meist leicht ausgeprägt.

Hohe Anti-TPO-Antikörper-Konzentrationen sind bei mehr als 90% aller Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nachweisbar; hohe Anti-Thyreoglobulin-Antikörper finden sich dagegen nur bei bis zu 50% dieser Patienten.

In der euthyreoten Phase sind die Anti-TPO- und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper bei normalem TSH und normalen peripheren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen erhöht. In zwei Studien wurden Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis bereits in dieser Phase mit Schilddrüsenhormonen behandelt [53]. Ob dies die Entwicklung einer Hypothyreose aufhalten kann, ist nicht gesichert und daher ist diese Therapie außerhalb von wissenschaftlichen Studien nicht indiziert.

In der Phase der subklinischen oder latenten Hypothyreose (erhöhtes TSH bei normalen freien T₃ und T₄) kann die Indikation zur Aufnahme der Schilddrüsenhormon-Therapie gegeben sein. Gesichert ist, dass bei einem TSH > 10 mU/l und hohen Schilddrüsenautoantikörpern ein großer Anteil der Patienten innerhalb von zehn Jahren eine manifeste Hypothyreose entwickelte [36]. Daher sollte die Indikation zur Behandlung mit Levothyroxin von der Höhe der TSH-Konzentration und den Beschwerden des Patienten abhängig gemacht werden. Ein weiteres Argument für eine Schilddrüsenhormon-Behandlung bei subklinischer Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis sind eine Hypercholesterolemie und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko [30]. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten, einer eventuell bestehenden koronaren Herzkrankheit und der persönlichen Empfindlichkeit wird diese Substitution im Allgemeinen mit 25 bis 50 µg/Tag Levothyroxin begonnen. Ziel der Substitutionstherapie ist eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktionsparameter.

Unter Substitutionstherapie erfolgt im Allgemeinen die Kontrolle der peripheren Schilddrüsenhormone nach 2 bis

3 Wochen; eine Kontrolle des TSH ist frühestens nach 4 bis 6 Wochen indiziert. Langfristig sollte die Schilddrüsenfunktion bei allen Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis mindestens einmal jährlich erfolgen, um bei weiterer Destruktion der Schilddrüse die Substitutionsdosis entsprechend anpassen zu können. Darüber hinausgehende Kontrollen sind bei klinischen Beschwerden, TSH im oberen Referenzbereich und bei fortschreitender Volumenreduktion der Schilddrüse erforderlich.

Selen-Therapie der Hashimoto-Thyreoiditis

In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Selen (200 µg Natriumselenit bzw. Selenmethionin täglich peroral) den Autoimmunprozess möglicherweise positiv beeinflussen kann [23, 26]. Beide Studien zeigten einen Abfall der Titer der Schilddrüsenautoantikörper in der Mehrzahl der mit Selen behandelten Patienten. Ob aber der Autoimmunprozess gestoppt werden beziehungsweise bei euthyreoter Hashimoto-Thyreoiditis die Entwicklung einer Hypothyreose gehemmt werden kann, ist noch unklar.

Zwei kürzlich publizierte Studien weisen allerdings auf ein erhöhtes Diabetes-Risiko bei hohen Selen-Serumkonzentrationen hin [9, 57]. Bleys et al. fanden bei 8 876 Erwachsenen eine positive Korrelation zwischen der Selen-Serumkonzentration und der Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2. Stranges et al. berichteten über eine prospektiv randomisierte Studie bei 1 202 Tumorpatienten, in der es unter der Einnahme von täglich 200 µg Selen im Durchschnitt über 7,7 Jahre in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer signifikant höheren Diabetes-Inzidenz gekommen war. Trotz methodischer Einwände besonders gegen die zuletzt zitierte Studie bleibt der Verdacht eines erhöhten Diabetes-Risikos unter Selen-Behandlung, so dass diese Zusatztherapie nicht empfohlen werden kann, solange entsprechende Studien aus Deutschland (niedrigere Selen-Konzentrationen) fehlen.

Medikamentöse Behandlung der Postpartum-Thyreoiditis

Die Postpartum-Thyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung, die bei genetischer Disposition bei bis zu 10% der Frauen innerhalb der ersten Monate nach der Geburt auftritt [49]. Ähnlich wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis findet sich eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse. Die Erkrankung tritt meist auf bei Frauen, die hohe TPO-Autoantikörper im 1. Trimester der Schwangerschaft aufweisen, während sie bei Frauen ohne nachweisbare TPO-Antikörper nahezu unbekannt ist. Häufiger ist sie ferner bei Frauen mit pluriglandulären Autoimmunerkrankungen und in diesem Rahmen bei einem Diabetes mellitus Typ 1. Ebenso häufig ist sie bei familiärer Disposition für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse.

Klinisch ist die Postpartum-Thyreoiditis gekennzeichnet durch hyper- und/oder hypothyreote Phasen (Abb. 5). Eine kürzliche Metaanalyse von 371 Episoden einer Postpartum-Thyreoiditis, beschrieben in 13 Studien, ergab die Prävalenz einer Hypothyreose ohne vorausgegangene Hyperthyreose in 43% der Fälle, eine Hyperthyreose in 32% der Fälle und

in 25% der Fälle zunächst eine Hyperthyreose, gefolgt von einer Hypothyreose [56].

Hyperthyreote Symptome sind häufig leicht ausgeprägt und werden gelegentlich erst retrospektiv bei Entstehung einer nachfolgenden Hypothyreose diagnostiziert. Andererseits können auch die hypothyreoten Symptome leicht ausgeprägt sein und nicht selten wird die Diagnose aufgrund der nicht ausgeprägten Symptomatik überhaupt nicht gestellt. Die hyperthyreote Phase der Postpartum-Thyreoiditis tritt im Allgemeinen zwischen dem zweiten und zehnten Monat post partum auf. Typisch sind Herzklopfen, Müdigkeit, Hitzeintoleranz und Nervosität. Die Häufigkeit einer asymptomatischen Hyperthyreose wird auf etwa ein Drittel geschätzt. Unbehandelt kommt es zur Rückbildung der Symptomatik im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Monaten. Diagnostisch finden sich ein erniedrigtes TSH bei erhöhten freien Schilddrüsenhormonen und signifikant erhöhte TPO-Autoantikörpertiter bei gleichzeitig negativen TSH-Rezeptor-Antikörpern. Differenzialdiagnostisch ist ein Morbus Basedow abzugrenzen, der allerdings 20-mal seltener im ersten Jahr nach der Geburt als eine Postpartum-Thyreoiditis auftritt.

Die hypothyreote Phase einer Postpartum-Thyreoiditis tritt im Allgemeinen zwischen dem zweiten und zwölften Monat nach der Geburt auf und ist klinisch charakterisiert durch sehr unspezifische Symptome wie mangelnde Energie, allgemeine Inappetenz, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie trockene Haut. Laborchemisch finden sich ein erhöhtes TSH, erniedrigte Konzentrationen freier Schilddrüsenhormone und signifikant erhöhte TPO-Autoantikörper. Eine mehr als ein Jahr post partum auftretende Hypothyreose wird nicht mehr als Postpartum-Thyreoiditis klassifiziert. Obwohl die meisten Frauen mit einer Postpartum-Thyreoiditis ein Jahr nach der Geburt wieder euthyreot sind, zeigen Langzeit-Follow-up-Studien eine erhöhte Prävalenz einer permanenten Hypothyreose. Prospektive Studien haben eine Prävalenz einer Hypothyreose von 23 bis 29% 3,5 bis 8,7 Jahre post partum nachgewiesen [52].

Da die Symptome einer Hyperthyreose meist sehr leicht ausgeprägt sind, ist im Allgemeinen eine Behandlung nicht erforderlich. Bei ausgeprägter Symptomatik ist zur Besserung der Symptome, wie Herzklopfen, Unruhe und Nervosität, die Gabe eines Betablockers indiziert. Eine thyreostatische Medikation ist nicht sinnvoll, da die Hyperthyreose durch eine destruktive Thyreoiditis und die daraus resultierende Freisetzung von Schilddrüsenhormonen bedingt ist. Während der Stillzeit ist eine möglichst niedrige Dosierung des Betablockers vorzuziehen.

Wegen einer Hypothyreose wird etwa ein Drittel aller Frauen mit einer Postpartum-Thyreoiditis (Variation in den oben genannten 13 Studien 13 bis 73%) mit Levothyroxin behandelt. Wenn bereits Symptome vorliegen, ist schon in der Phase einer subklinischen Hypothyreose (erhöhtes TSH und normale Schilddrüsenhormon-Konzentrationen) die Aufnahme einer Schilddrüsenhormon-Substitution in niedrigen Dosen (12,5 bis 25 µg Levothyroxin) sinnvoll. Sollte die betroffene Frau während der hypothyreoten Phase der Postpartum-Thyreoiditis wieder schwanger werden, ist eine Erhöhung der Levothyroxin-Dosis notwendig, um die Gefahr eines Aborts und Schäden für das Kind zu verhindern.

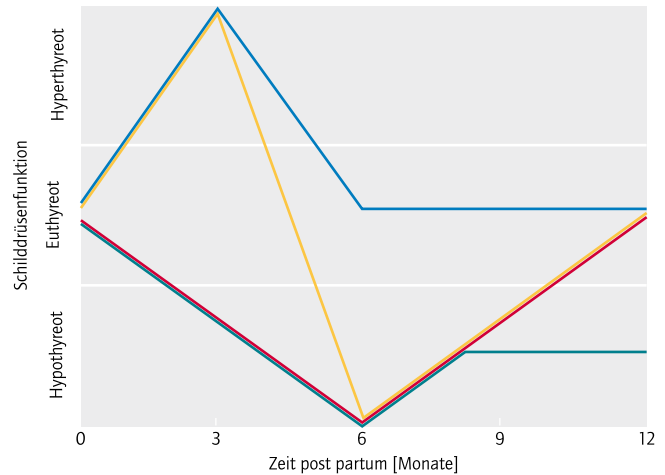


Abb. 5. Mögliche Änderungen der Schilddrüsenfunktion im Verlauf einer Postpartum-Thyreoiditis

Blau: Verlauf von euthyreoter über hyperthyreote zur euthyreoten Stoffwechsellaage; gelb: Verlauf von euthyreoter Stoffwechsellaage über hyperthyreote zur hypothyreoten zur euthyreoten Stoffwechsellaage; rot: Verlauf von der euthyreoten zur hypothyreoten zur euthyreoten Stoffwechsellaage; grün: Verlauf von der euthyreoten zur hypothyreoten zur bleibenden hypothyreoten Stoffwechsellaage [nach Othman et al., 1990]

Auch wenn nach einem Jahr post partum wieder eine euthyreote Stoffwechsellaage erreicht ist, sind weitere Kontrollen der Schilddrüsenfunktion zumindest in jährlichen Abständen notwendig, um die Entwicklung einer bleibenden Hypothyreose rechtzeitig zu erkennen [49].

Medikamentös induzierte Thyreoiditis

Verschiedene Medikamente können zur Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis oder einer entzündlich destruierenden Thyreoiditis führen.

Amiodaron-induzierte Thyreoiditis

Das Antiarrhythmikum Amiodaron kann aufgrund seines hohen Iodidgehalts von mehr als 30% sowohl eine Iod-induzierte Hyperthyreose (besonders in Iodmangelgebieten) als auch eine durch Iodexzess induzierte Hypothyreose (besonders in Gebieten mit guter Iodversorgung) verursachen (Tab. 3). Ferner kann das Medikament eine destruierende entzündliche Thyreoiditis hervorrufen, die eine Therapie mit Glucocorticoiden erforderlich macht. Während die durch Amiodaron induzierte Hyperthyreose in unseren Breiten besonders bei älteren Patienten mit Autonomie auftritt, ist die Amiodaron-induzierte Hypothyreose in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung besonders bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsen-Autoimmunität zu finden [48]. Die durch Amiodaron induzierte Hyperthyreose Typ I ist wie jede Iod-induzierte Hyperthyreose durch eine exzessive Synthese von Schilddrüsenhormonen bedingt und besonders häufig bei präexistenter subklinischer Hyperthyreose. Beim Typ II der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose findet sich dagegen eine inflammatorische Destruktion der Schilddrüse, die zur Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus den zerstörten Follikeln führt.

Die Typ-I-Hyperthyreose wird hoch dosiert mit Thiamazol (60 bis 120 mg) behandelt. Aufgrund der Rückverteilung

Tab. 3. Differenzialtherapie der Amiodaron-induzierten Schilddrüsendiffunktionen

	Typ-I-Hyperthyreose	Typ-II-Hyperthyreose	Hypothyreose
Mechanismus	Iodexzess (besonders bei Autonomie)	Destruktive entzündliche Thyreoiditis	Iodexzess (meist in Gebieten mit guter Iodversorgung)
Schilddrüsenautoantikörper	Selten	Selten	Oft nachweisbar
Schilddrüsenfunktion	Hyperthyreose	Hyperthyreose	Hypothyreose
Farbdopplersonographie	Hypervaskularisierung	Verminderte Durchblutung	Variabel
Therapie	Hoch dosierte thyreostatische Therapie, ggf. in Kombination mit Perchlorat, Thyreidektomie	Hoch dosierte Glucocorticoid-Therapie	Levothyroxin

von Amiodaron ist auch die Gabe von Perchlorat zur Hemmung der Iodidaufnahme der Schilddrüse sinnvoll. Als Ultima Ratio ist bei schwerer medikamentös nicht beherrschbarer Iod-induzierter Hyperthyreose die Thyreidektomie indiziert, die gerade bei wegen Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron behandelten Patienten risikoärmer ist als eine persistierende schwere Hyperthyreose.

Die Typ-II-Hyperthyreose wird hoch dosiert mit Glucocorticoiden behandelt; eine thyreostatische Therapie ist nicht indiziert. Eine symptomatische Therapie mit Betablockern kann die Hyperthyreosesymptome mildern [48].

Interferon-alfa-induzierte Autoimmunthyreoiditis

Das in der Onkologie und der Gastroenterologie eingesetzte Zytokin Interferon alfa (Roferon®-A, IntronA®) kann bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenautoimmunität, aber auch bei bis zu 15% von Patienten ohne vorher nachweisbare Schilddrüsen-Autoantikörper (TPO-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper) eine Autoimmunthyreoiditis induzieren [45]. Es kann sowohl zur Entwicklung einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose im Sinn eines Morbus Basedow als auch zu einer Autoimmun-Hypothyreose kommen [6]. Ebenso wie bei der Therapie mit Amiodaron gibt es auch seltene Formen einer destruierenden entzündlichen Thyreoiditis. Aufgrund des höheren Risikos für die Entwicklung einer Schilddrüsendiffunktion ist es insbesondere bei Patienten mit familiärer Disposition wichtig, vor Beginn einer Zytokin-Therapie TSH-Rezeptor- und TPO-Antikörper zu messen, um bei hohen TPO-Antikörpertitern die Entwicklung einer Schilddrüsendiffunktion rechtzeitig zu erkennen (TSH-Rezeptor-Antikörpertiter sind bei der Zytokin-induzierten Autoimmunthyreoiditis nur selten erhöht) [60].

Wenn diese Patienten einen Morbus Basedow entwickeln, erfolgt eine thyreostatische Therapie in üblicher Weise. Bei Entwicklung einer entzündlich destruierenden Thyreoiditis wird die hyperthyreote Symptomatik symptomatisch mit Betablockern behandelt und insbesondere beim ausgeprägten Prozess eine Glucocorticoid-Therapie durchgeführt (vergleiche Typ-II-Hyperthyreose unter Amiodaron-Therapie). Die Hypothyreose wird durch eine Schilddrüsenhormon-Substitution behandelt. Wegen der meist sehr viel schwerwiegenderen onkologischen oder hepatischen Erkrankung ist ein Abbruch der Zytokin-Therapie bei Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Allgemeinen nicht indiziert. Für den Verlauf gilt das gleiche wie

für alle anderen Formen der Autoimmunthyreoiditis: Auch bei Erreichen der Euthyreose nach Absetzen der Zytokin-Therapie ist aufgrund bleibender Schäden durch den Autoimmunprozess mit Späthypothyreosen zu rechnen.

Lithium-induzierte Thyreoiditis

Lithium (Quilonum®, Hypnorex® retard) kann besonders bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenautoimmunität zu subklinischen oder manifesten Hypothyreosen oder einer Hyperthyreose führen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten kann es unter einer Therapie mit Lithiumsalzen zu einem Anstieg von Schilddrüsenautoantikörpertitern kommen [40]. Diagnostik und Therapie entsprechen dem Vorgehen bei den anderen Formen der Autoimmunthyreoiditis.

Subakute Thyreoiditis de Quervain

Die subakute Thyreoiditis de Quervain, im englischen Sprachgebrauch häufig auch nur als schmerzhafte subakute Thyreoiditis bezeichnet, ist eine selbstlimitierende entzündliche Erkrankung. Sie ist die häufigste Ursache einer schmerzhaften Schilddrüsenenerkrankung [51]. Häufig geht der Thyreoiditis de Quervain eine Infektion der oberen Atemwege und eine Bronchitis voraus. Statistisch tritt die Erkrankung vorwiegend im Sommer auf und korreliert mit der Infektion mit Enteroviren [46]. Daher wird eine Virusinfektion als mögliche Ursache angenommen, aber letztlich ist die Ursache noch unbekannt [62].

Entsprechend der infektiösen Genese beginnt die subakute Thyreoiditis häufig mit allgemeinen Infektionszeichen wie Myalgien, einer Pharyngitis, erhöhter Temperatur und allgemeiner Abgeschlagenheit [37]. Charakteristisch ist die außerordentlich schmerzhafte Schilddrüse, die leicht geschwollen ist. Nicht selten entwickeln die Patienten auch Fieber. Aufgrund der destruierenden Entzündung kommt es zu einer Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen und infolgedessen klinisch zu hyperthyreoten Symptomen. Bei den meisten Patienten kommt es nach einigen Wochen der Hyperthyreose zur Ausbildung von hypothyreoten Symptomen (die einer Hyperthyreose häufig folgende Hypothyreose basiert auf einer entzündungsbedingten Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese) [37]. Üblicherweise normalisiert sich jedoch bei 95% der Patienten innerhalb eines Jahres die Schilddrüsenfunktion; nur weniger als 5% blei-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

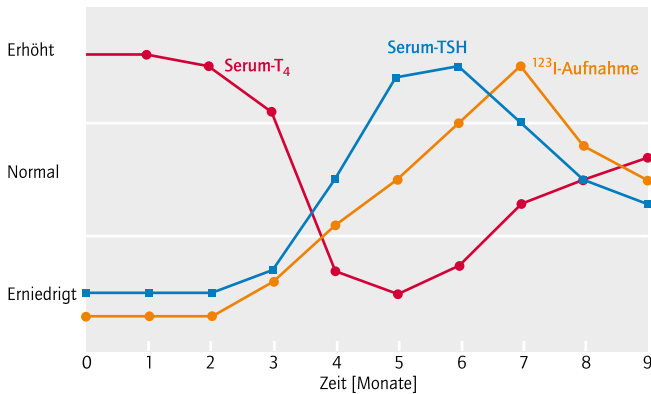


Abb. 6. Serum-Thyrotropin(TSH)-Konzentration, Serum-Levothyroxin(T₄)-Konzentration und ¹²³Iodid-Aufnahme im zeitlichen Verlauf einer Thyreoiditis de Quervain [mod. nach 37]

ben permanent hypothyreot. Bei bis zu 2% kommt es zu einem Rezidiv der Thyreoiditis de Quervain.

Laborchemisch imponieren eine deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie ein ebenso erhöhtes C-reaktives Protein. Aufgrund der Freisetzung von T₃ und T₄ sind die peripheren Schilddrüsenhormone in den hyperthyreoten Bereich erhöht und entsprechend die Serum-TSH-Konzentration erniedrigt oder supprimiert (Abb. 6). Die Schilddrüsenautoantikörper liegen gewöhnlich im Normbereich [62].

Die Therapie der Thyreoiditis de Quervain ist symptomatisch und zielt darauf, die Beschwerden zu lindern. Bei leichten Formen mit nur geringen Schmerzen reicht häufig Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) in einer Dosierung von täglich 500 bis 1000 mg oder ein nichtsteroidales Antirheumatikum (z. B. 2- bis 3-mal 50 mg Diclofenac [z. B. Voltaren®]). Bei schwererer Schmerzsymptomatik sind niedrige bis höhere Dosen von Glucocorticoiden, beispielsweise 20 bis 60 mg Prednisolon (z. B. Decortin® H) täglich erforderlich. Unter Glucocorticoiden kommt es zum schnellen Nachlassen der Schmerzsymptomatik. Die Therapie sollte über 4 bis 6 Wochen fortgeführt und dann reduziert werden. Häufig ist aber auch eine höher dosierte Glucocorticoid-Therapie über ein halbes oder sogar ein Jahr erforderlich. Bei persistierender Schmerzsymptomatik ist als Ultima Ratio nach mehr als einjähriger Glucocorticoid-Therapie ohne entsprechende Ausheilung der Erkrankung bzw. Rückbildung der Entzündung eine Schilddrüsenresektion zu empfehlen.

Da die transiente Hyperthyreose bei einer Thyreoiditis de Quervain nicht durch eine Mehrproduktion von Schilddrüsenhormonen bedingt ist, ist auch eine thyreostatische Therapie nicht sinnvoll. Die hyperthyreote Symptomatik wird durch Betablocker-Gabe behandelt. Transiente hypothyreote Phasen sind meist sehr leicht ausgeprägt und bedürfen keiner Therapie. Bei den wenigen Patienten, die eine permanente Hypothyreose entwickeln, wird mit einer Schilddrüsenhormon-Substitution begonnen.

Therapie der akuten Thyreoiditis

Entsprechend der Genese erfolgt die Therapie der akuten bakteriellen Thyreoiditis mit einem Antibiotikum entsprechend Antibiotogramm bzw. Resistenzbestimmung.

Therapie der Riedel-Thyreoiditis

Die invasiv-fibrosierende und lokal destruierende Riedel-Thyreoiditis (eisenharte Struma) ist eine Rarität [28, 63]. Sie betrifft überwiegend Frauen (Frauen:Männer = 3:1) mittleren Alters (im Mittel 51 Jahre) und führt regelmäßig zu einer kompletten Zerstörung des Schilddrüsenorgans mit fibrosierender Proliferation in die umliegenden Halsweichteile. Typischerweise präsentiert sich die Riedel-Thyreoiditis als eine asymmetrisch wachsende Struma mit zunehmender lokaler Kompression. Die Behandlung erfolgt primär chirurgisch. Peri- und postoperativ kann die Gabe von Glucocorticoiden (20–60 mg/Tag Prednisolon) Druck-symptome lindern und die Proliferation verzögern.

Therapie der Strahlenthyreoiditis

Eine akute Strahlenthyreoiditis entwickelt sich nach einer hoch dosierten Radioiodtherapie oder einer externen Bestrahlung der Halsregion. Bei meist milder Symptomatik wird sie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. 50–100 mg Diclofenac) und bei schwerem Verlauf mit 20 bis 100 mg Prednisolon pro Tag therapiert [18].

Pharmacotherapy of different types of thyroiditis

The term thyroiditis encompasses relatively common thyroid disorders which have been classified according to their autoimmune or non-autoimmune etiology. Hashimoto's thyroiditis with its end-stage, atrophic thyroiditis, postpartum thyroiditis and silent thyroiditis (synonym: painless sporadic thyroiditis) all have an autoimmune basis. Drug-induced thyroiditis may develop in patients with pre-existing autoimmunity.

The most frequent type of non-autoimmune thyroiditis is the de Quervain's thyroiditis whereas bacterial thyroiditis and Riedel's thyroiditis are very rare. This work reviews the treatment and monitoring of the different types of thyroiditis.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, postpartum thyroiditis, silent sporadic thyroiditis, painful subacute thyroiditis, infectious thyroiditis, therapy, follow-up

Literatur

- Alexander WD, McG Harden R, Koutras DA, Wayne E. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. *Lancet* 1965;2:866.
- American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U.S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004;14:486.
- Amrhein JA, Kenny F, Ross D. Granulocytopenia, lupus-like syndrome, and other complications of propylthiouracil therapy. *J Pediatr* 1970;76:54.
- Anderson S, Pedersen K, Bruun N, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T₄ and T₃ in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068–72.
- Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743–9.
- Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 1988;318:1557–63.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:334–8.
- Blakesley V, Awmi W, Locke C, Ludden T, et al. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid* 2004;14:191–200.
- Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U. S. adults. *Diabetes Care* 2007;30:829–34.
- Blizzard R, Hung M, Chandler R, Aceto T jr., et al. Hashimoto's thyroiditis. Clinical and laboratory response to prolonged cortisone therapy. *N Engl J Med* 1962;267:1015–20.
- Blumberg K, Mayer W, Parikh D, Schell L. Liothyronine and levothyroxine in Armour thyroid. *J Pharm Sci* 1987;76:346–7.

12. Browning M, Bennet W, Lirklydy A, Jung R. Intra-individual variation of thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *Clin Chem* 1988;34:696–9.
13. Buchanan WW, Harden RM. Primary hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1965;115:411.
14. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange A jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424–9.
15. Bunevicius R, Prange A. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:167–74.
16. Carr K, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone tests using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol* 1988;28:325.
17. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787–95.
18. Cherk MH, Kalf V, Yap KS, Bailey M, et al. Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) post surgical I-131 ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2008 Apr 12 vorab im Internet veröffentlicht).
19. Cooper DS. Which antithyroid drug? *Am J Med* 1986;80:1165–8.
20. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007;32:49–65.
21. Derwahl KM, Duntas LH (ed.). *The thyroid and the cardiovascular risk*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.
22. Derwahl KM, Heufelder A (Hrsg.). *Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse*. Bremen: Uni-Med Verlag, 2006.
23. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1687–91.
24. Escobar-Morreale H, del Rey F, Obregon M, de Escobar G. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996;137:2490–502.
25. Fish L, Schwartz H, Cavanaugh J, Steffels M, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764–70.
26. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:389–93.
27. Godley AF, Stanbury JB. Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:70.
28. Girod D, Bigler S, Coltrera M. Riedel's thyroiditis: Report of a lethal case a review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:591–5.
29. Grebe SKG, Cooke RR, Ford HC, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:870–5.
30. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270–8.
31. Hansen P, Brix T, Sorensen T, Kyvik K, et al. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1181–7.
32. Hays M. Thyroid hormone and the gut. *Endocr Res* 1988;14:203–24.
33. Hays M. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991;1:241–8.
34. Hennessey JV, Burman KD, Wartofsky L. The equivalency of two L-thyroxine preparations. *Ann Intern Med* 1985;102:770–3.
35. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601–4.
36. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221–6.
37. Kitchener MI, Chapman IM. Subacute thyroiditis: a review of 105 cases. *Clin Nucl Med* 1989;14:439–42.
38. Koytchev R, Lauschner R. Bioequivalence study of levothyroxine tablets compared to reference tablets and an oral solution. *Arzneimittelforschung* 2004;54:680–4.
39. Krehan A, Dittmar M, Hoppen A, Lichtwald K, et al. Randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie zur Bioverfügbarkeit von Levothyroxin. *Med Klin* 2002;97:522–7.
40. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909–13.
41. LeBoff M, Kaplan M, Silva J, Larsen P. Bioavailability of thyroid hormones from oral replacement preparations. *Metabolism* 1982;31:900–5.
42. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol* 1992;37:500–3.
43. MacKenzie CG, MacKenzie JB. Effect of sulfonamides and thiourea on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology* 1943;32:185.
44. Mandell SJ, Larson PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91–6.
45. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635–42.
46. Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987;10:321–3.
47. McCowen KC, Garber JR, Spark R. Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Engl J Med* 1997;337:1010–1.
48. Mikosch P. Schilddrüse und Amiodaron-Therapie: Diagnostik, Therapie und Möglichkeiten zum klinischen Management. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:29–35.
49. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605–30.
50. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617–56.
51. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008;47:725–9 (2008 Apr 16 vorab im Internet veröffentlicht).
52. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559–64.
53. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 2001;11:249–55.
54. Saravanan P, Chau W, Roberts N, Vedhara K, et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577–85.
55. Sawka A, Gerstein H, Marriotti M, MacQueen G, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3',5'-triiodo-L-thyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551–5.
56. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042–7.
57. Stranges S, Marshal J, Natarajan R, Donahue R, et al. Effects of long-term selenium supplementation in the incidence of type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;147:217–23.
58. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR. Changes in thyroxine requirements in patients with hypothyroidism undergoing renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:354–7.
59. Toft A. Thyroid hormone replacement – one hormone or two? *N Engl J Med* 1999;340:469–70.
60. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:1051–66.
61. Topliss DJ, Wright JA, Volpe R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunal bypass operation. *Can Med Assoc J* 1980;123:765–6.
62. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1275–84.
63. Volpe R. The management of subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993;3:253–5.
64. Walsh J, Shiels L, Lim E, Bhagat C, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone; a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543–50.
65. Wiberg JJ, Nuttall FQ. Methimazole toxicity from high doses. *Ann Intern Med* 1972;77:414–6.
66. Yamanda T, Ikejiri K, Kotani M, Kusakabe T. An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine after administration of dexamethasone to hypothyroid patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;46:784.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamentöse Therapie der Thyreoiditiden

Fragen zum Thema

1. Was trifft zu? Zu den autoimmunen Thyreoiditiden gehört die:

- A Riedel-Thyreoiditis
- B Thyreoiditis de Quervain
- C akute Thyreoiditis
- D Hashimoto-Thyreoiditis

2. Behandlung der Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen: Welche Aussage ist falsch?

- A Die Einnahme von T₄ zu einer Mahlzeit führt zu einer verminderten T₄-Resorption.
- B Die Plasmahalbwertszeit von T₃ ist kürzer als von T₄.
- C Durch hohe T₃-Serum-Konzentrationen kann es zu kardialen Nebenwirkungen kommen.
- D Die Einstellung der Hypothyreose-Therapie mit T₄ erfolgt anhand der T₄-Serumkonzentration.

3. Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Welche Aussage ist falsch?

- A T₄ steigert die kardiale Auswurfleistung.
- B T₄ vermindert das enddiastolische Volumen.
- C T₄ steigert den myokardialen Sauerstoffbedarf.
- D Die T₄-Dosierung ist höher als bei Gesunden.

4. Welche Aussage zur Dosierung einer T₄-Substitutionstherapie ist falsch?

- A Zu Therapiebeginn erforderliche Dosiserhöhungen erfolgen im Abstand von 2 bis 3 Wochen.
- B Patienten mit einheimischer Sprue benötigen niedrigere T₄-Dosen.
- C Bei gleichzeitiger Androgen-Therapie muss die T₄-Dosis gesenkt werden.
- D Bei Schwangerschaft ist der T₄-Bedarf erhöht.

5. Thyreostatika: Welche Aussage ist falsch?

- A Thiamide hemmen die Iodination des Tyrosins.
- B Propylthiouracil hemmt die extrathyreoidale Deiodination von T₄ zu T₃.
- C Die Wirkung der Thyreostatika ist abhängig vom intrathyreoidalen Iodgehalt.
- D Propylthiouracil wird normalerweise nur zur thyreostatischen Therapie in der Schwangerschaft eingesetzt.

6. Thyreostatika-Therapie: Welche Aussage ist falsch?

- A Eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion sollte bis zum Erreichen der Euthyreose alle 2 bis 3 Wochen erfolgen.
- B Nach Erreichen der Euthyreose ist eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion alle 6 bis 9 Monate erforderlich.
- C Blutbild und Leberenzyme sollten in den ersten drei Monaten der Therapie kontrolliert werden.
- D Bei Entwicklung einer Agranulozytose ist ein sofortiger Therapieabbruch notwendig.

7. Hashimoto-Thyreoiditis: Welche Aussage ist falsch?

- A Bei über 90% der Patienten sind hohe Anti-TPO-Antikörper-Konzentrationen nachweisbar.
- B Hohe Konzentrationen von Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern liegen etwa bei der Hälfte der Patienten vor.
- C Die Indikation für eine T₄-Therapie sollte von der TSH-Konzentration und den Beschwerden des Patienten abhängig gemacht werden.
- D Ziel der T₄-Substitutionstherapie ist eine leicht hypothyreote Stoffwechsellaage.

8. Welche Aussage zur Amiodaron-induzierten Thyreoiditis ist richtig?

- A Die Typ-II-Thyreoiditis ist gekennzeichnet durch eine inflammatorische Destruktion der Schilddrüse.
- B Die Typ-I-Hyperthyreose wird nie medikamentös behandelt.
- C Die Typ-II-Hyperthyreose wird mit Thyreostatika behandelt.
- D Auch bei medikamentös nicht beherrschbarer Iod-induzierter Hyperthyreose ist die Thyreoidektomie nicht indiziert.

9. Interferon-alfa-induzierte Autoimmunthyreoiditis: Welche Aussage ist falsch?

- A Durch die Therapie mit Interferon alfa kann es zu einer Autoimmun-Hypothyreose kommen.
- B Bei Entwicklung eines Morbus Basedow erfolgt eine thyreostatische Therapie.
- C Liegt eine ausgeprägte entzündlich destruierende Thyreoiditis vor, erfolgt die Gabe von Glucocorticoiden.
- D Kommt es unter Interferon zu Schilddrüsenfunktionsstörungen, muss die Therapie sofort abgesetzt werden.

10. Subakute Thyreoiditis de Quervain: Welche Aussage ist falsch?

- A Initial kommt es zu allgemeinen Infektionszeichen.
- B Die Erkrankung verläuft meist schmerzlos.
- C Manche Patienten entwickeln nach einigen Wochen hypothyreote Symptome.
- D Hyperthyreote Symptome werden mit einem Betablocker behandelt.

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.

Lösungen aus Heft 11/2008

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Medikamentöse Therapie der Thyreoiditiden

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

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

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

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

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



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Februar 2009 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Antibiotika und Antimykotika bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Grit Ackermann, Leipzig*

Arzneimitteltherapie 2009;27:15-22.

Viele Patienten werden mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion ins Krankenhaus eingewiesen oder entwickeln eine Niereninsuffizienz während ihres Krankenhausaufenthaltes. Auf der Intensivstation stellen Patienten mit akutem Nierenversagen das Krankengut mit der höchsten Letalitätsrate dar. Die bedarfsgerechte Applikation von antimikrobieller Chemotherapie ist durch die Besonderheiten in der Elimination und der Pharmakokinetik bei Nierenersatztherapie außerordentlich wichtig.

Die Creatinin-Clearance kann von Tag zu Tag stark schwanken und die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Antibiotika bedingen eine breite Variabilität der pharmakologischen Abläufe. Die Proteinbindung verschiedener Arzneistoffe kann bei schweren Funktionsstörungen normal, erhöht oder erniedrigt sein. Ursachen dafür sind ein veränderter Albumin-Spiegel, die Kumulation endogener Bindungsinhibitoren, die qualitative Veränderung des Stoffes durch seine Metaboliten, die bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Metabolische Prozesse wie Hydroxylierung oder Desacetylierung werden ebenfalls beeinträchtigt.

Eine exakte Dosisanpassung ist für jede geringe Funktionsänderung im klinischen Alltag nicht praktikabel. Die klinische Situation, speziell die von Intensivpatienten, Leberfunktionsstörungen, Alter, Geschlecht und Gewicht, sind wichtige Parameter für die Dosierung verschiedener Medikamente. Starke Wassereinlagerungen (Aszites, Ödeme) mit größerem Verteilungsvolumen wasserlöslicher Antibiotika führen oftmals zur Unterdosierung.

Die in dieser Zusammenstellung erfassten Dosierungsempfehlungen sind aus dem Studium verschiedener fachspezifischer Literatur und aus eigenen Erfahrungen entstanden. Auf spezifische technische Besonderheiten der einzelnen Dialyse- bzw. Filtrationsverfahren (Membranporengröße, Filtrationsvolumen, Filtrationsrate) konnte in diesem Rahmen nicht gesondert eingegangen werden, differenzierte Literatur dazu ist zurzeit auch nicht verfügbar. Die Therapievorschläge beziehen sich auf häufig angewandte Verfahren.

Die hier zusammengestellten Tabellen (s. Tab. 1 und 2) enthalten Angaben zu Eigenschaften von antimikrobiellen Chemotherapeutika, die den Autoren für diese spezielle Patientengruppe wichtig erscheinen. Substanzen, für die entsprechende Daten nicht bzw. noch nicht zur Verfügung stehen, wurden nicht in die Tabelle aufgenommen. Außerdem sind Dosierungsvorschläge für Patienten mit unterschiedlichen Stadien der eingeschränkten Nierenfunktion und verschiedenen Dialyseverfahren aufgeführt.

Definitionen

Verteilungsvolumen (V_d) in l/kg KG

Menge eines Medikamentes im Körper im Verhältnis zu seiner Plasmakonzentration.

V_d ist abhängig von Bindung an Plasma- und Zellproteine, von Lipophilie, Hydrophilie und z. B. Urämie.

Starke Wassereinlagerungen (Aszites, Ödeme) mit größerem Verteilungsvolumen wasserlöslicher Antibiotika führen oftmals zur Unterdosierung.

Clearance in ml/min

Pro Zeiteinheit durch Nieren, Leber, Darm, Haut oder Lunge aus dem Körper entfernte Medikamentenmenge.

Proteinbindung

Bindung der Medikamente an Albumin und andere Plasma-Eiweiße.

Nur der ungebundene Teil ist pharmakologisch aktiv, wird metabolisiert und ausgeschieden, durch Hämofiltration eliminiert.

Proteinbindung ist abhängig u. a. von pH, Bilirubin, Konzentration der Proteine, Heparin, freie Fettsäuren, Inhibitoren bei Urämie.

Halbwertszeit ($t_{1/2}$)

Zeit bis zur Elimination der Hälfte einer Substanz.

Abhängig von Verteilungsvolumen.

Siebkoeffizient (S) einer Membran

Verhältnis von Konzentration einer bestimmten Substanz im Filtrat zu Konzentration im Plasma.



*Vorabdruck aus *Medizinisch-pharmakologisches Kompendium Band 8 „Antibiotika und Antimykotika – Substanzen, Krankheitsbilder, erregerspezifische Therapie“*, herausgegeben von Grit Ackermann, 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2009:483-97.

Priv.-Doz. Dr. med. Grit Ackermann, Medizinische Kooperationsgemeinschaft für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, Riebeckstraße 65, 04317 Leipzig, E-Mail: grit.ackermann@laborleipzig.de

Formeln

Das Anliegen der vorliegenden Zusammenstellung der Dosierung verschiedener antimikrobieller Chemotherapeutika bei Nierenerkrankungen besteht darin, in übersichtlicher Form Informationen für den Intensivmediziner und Nephrologen, aber auch für den niedergelassenen Arzt mit niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten darzustellen.

Die verschiedenen Stadien der Nierenfunktionsstörung spiegeln sich unter anderem im Serum-Creatinin und in der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wider. Für Patienten mit stabiler Nierenfunktion ist die aufwendige Creatinin-Clearance-Bestimmung durch die Berechnung dieses Parameters mit Hilfe der Formeln von Cockcroft und Kampf ersetzbar (s. u., Umrechnungsfaktor mg/dl in mmol/l: 88,4).

In einer Studie von 1628 Patienten mit Nierenerkrankungen wurde im Rahmen der „Modification of Diet in Renal Diseases Study Group“-Studie (MDRD-Studie) eine Formel zur Abschätzung der GFR validiert und von den europäischen Guidelines zur Bestimmung der GFR bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfohlen. In die lange Formel gehen Creatinin, Albumin und Harnstoff im Serum sowie das Alter und Geschlecht ein. Die kurze Formel verzichtet auf Albumin und Harnstoff, schätzt aber die GFR vergleichbar gut ein wie die lange Formel. Sie bestimmt die GFR lediglich aus dem Serumcreatinin und dem Alter. Die höchste Verlässlichkeit liegt im Bereich von 20 bis 70 ml/min pro 1,73 m², deshalb ist sie auch zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit Niereninsuffizienz geeignet. Da die Formel nur bei nierenkranken Patienten validiert wurde, sollte die Formel bei Gesunden, diabetischen Patienten, Schwangeren, Kindern, Personen über 70 Jahre, extremer Körperlänge, Übergewicht, verminderter Muskelmasse und Vegetariern mit Vorsicht angewendet werden.

Formel nach Cockcroft:

(für norm- bzw. untergewichtige Patienten)

$$*Cl_{Crea} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht [kg]}}{\text{Serum-Creatinin [mg\%]} \times 72}$$

Formel nach Kampf:

(für stark übergewichtige Patienten)

$$*Cl_{Crea} = \frac{(174 - \text{Alter}) \times \text{Größe [m]}}{\text{Serum-Creatinin [mg\%]} \times 2,3}$$

* bei Frauen: $Cl_{Crea} \times 0,85$

Korrigierte MDRD-Formel nach Levy:

$$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Creatinin i. S./0,95})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$$

Die aus unterschiedlichen Gründen problematische Bestimmung der GFR mit der MDRD-Formel (Störfaktoren der Creatinin-Bestimmung, individuelle Unterschiede durch

Muskelmasse und Ernährung, fehlende internationale Standardisierung, unzureichende Validierung bei Gesunden und Kindern) wird heute zunehmend durch die Messung von Cystatin C im Serum ersetzt. Wegen der besseren Sensitivität/Spezifität der Cystatin-C-Bestimmung wird die Ermittlung der endogenen Clearance unter Verwendung der weniger störanfälligen Cystatin-C-Bestimmung als Goldstandard angesehen. Leichte Einschränkungen der Nierenfunktion werden besser erkannt, die Probleme des Creatinin-blinden Bereichs entfallen.

Verfahren der Nierenersatztherapie

Auf spezifische technische Besonderheiten (Membranporengröße, Filtrationsvolumen, Filtrationsrate bei CAVH, CVVH, CAVHD) konnte in diesem Rahmen nicht gesondert eingegangen werden. Die in den Tabellen aufgeführten Therapievorschlage beziehen sich auf häufig angewandte Verfahren.

Peritonealdialyse (CAPD)

Bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD, eingeführt 1976) werden typischerweise 1–2,5 l Dialysat in den Peritonealraum instilliert, welches dort für 4h tagsüber oder 10h über Nacht verbleibt. Die Fähigkeit zum Passieren der Peritonealmembran hängt von verschiedenen Faktoren ab: Molekulargewicht, Proteinbindung, Verteilungsvolumen, Ladung, Wasser- o. Fettlöslichkeit der Substanz. Außerdem spielen die Blutflussrate, die Dialysezeit sowie die Dextrose-Konzentration im Dialysat eine Rolle. Moleküle mit einem Molekulargewicht <5200 Dalton können normalerweise die Membran passieren.

Die Assoziation von Peritonitis-Fällen mit CAPD ist bekannt und wird mittels der intraperitonealen (i. p.) Verabreichung von Antibiotika behandelt. Da durch die i. p. Gabe von antimikrobiellen Chemotherapeutika systemische Serumspiegel erreicht werden können, ist es möglich, systemische Infektionen mit i. p. verabreichten Medikamenten zu behandeln.

Hämodialyse (HD)

Während der Hämodialyse werden Medikamente vorwiegend per Diffusion entfernt. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Bedeutung des Einflusses von Blutflussrate und Dialyseflussrate ab, und die Bedeutung der konvektiven Komponente steigt.

Hämofiltration (CAVH, CVVH, CAVHD)

Die kontinuierliche Hämofiltration wird entweder ohne Blutpumpe mit Arterie und Vene als Gefäßzugang (CAVH – Continuous Arterio-Venous Hemofiltration) oder mit Blutpumpe und zwei venösen Gefäßzugängen durchgeführt (CVVH – Continuous Veno-Venous Hemofiltration).

Kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration

Die kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration (CAVHD) kombiniert die Vorteile von Hämodialyse und Hämofiltration. Der Anteil entfernter Substanzen aus dem Blut ist um ein mehrfaches höher als bei HF oder HD.

Tab. 1. Dosierung antimikrobieller Substanzen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Substanz	Halbwertszeit t _{1/2} [h]		Plasmaeiweißbindung	Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Creatinin-Clearance, Dialyse und Hämofiltration		CAPD Elimination	Hämodialyse Elimination	CAVH/CVWH/CAVHD Elimination
	Normal	Anurisch		Normale Nierenfunktion	10–50 ml/min			
Penicilline								
Penicillin G i.v.* (Benzylpenicillin)	0,5	6–20	50%	0,5–4 Mio. U./4–6 h (max. 60 Mio. U)	0,1–2 Mio. U./4–6 h (max. 10 Mio. U)	0,1–2 Mio. U./4–6 h (max. 10 Mio. U) keine	0,1–2 Mio. U./4–6 h + 0,5 Mio. nD 15–30%	0,4–3 Mio. U./4–6 h k.A.
Penicillin V p.o. (Phenoxymethylpenicillin)	0,6	4,1	60%	0,5–1,5 Mio. U./6–8 h	0,3–0,5 Mio. U./8 h	0,3–0,5 Mio. U./8 h k.A.	0,3–0,5 Mio. U./8 h nD k.A.	n.e.
Fluoxacillin i.v.*	0,5	3	95%	1,2 g/6 h (max. 10 g)	1 g/8 h	1 g/8 h keine	1 g/8 h keine	1,5 g/6 h k.A.
Amoxicillin i.v.*	0,9–2,3	5–20	17%	1,2 g/6–8 h (max. 20 g)	0,5–0,75 g/12 h	0,5–0,75 g/12 h keine	0,5–0,75 g/12 h + 0,5 g nD 40%	0,5–1 g/12 h k.A.
Ampicillin i.v.*	1	10–20	18%	1,2 g/6–8 h (max. 20 g)	1–2 g/12 h	1–2 g/24 h keine	0,5 g/12 h + 1 g nD 40%	1–2 g/12 h k.A.
Amoxicillin/ Clavulansäure p.o.*	0,7–1,5	12–16	20%	0,625–1,2 g/8 h	0,625 g/8 h	0,625 g/12–24 h keine	0,625 g/12–24 h + 0,625 g nD 30–50%	n.e.
Ampicillin/ Sulbactam i.v.*	1	10–20	25%	1–3 g/6–8 h (max. 12 g)	1–3 g/12 h	0,75–1,5 g/24 h keine	0,75–1,5 g/24 h + 1,5–3 g nD 40%	1–3 g/12 h k.A.
Mezlocillin i.v.*	0,8–1,2	1,6–4,3	16–24%	2–5 g/6–8 h	1,5–3,5 g/12 h	1,5–3,5 g/12 h o. 100–200 mg/1 Dialysat keine	1,5–3,5 g/12 h + 1 g nD 24%	2–4 g/12 h k.A.
Sulbactam i.v.*	1	21	38%	1 g/6–8 h (max. 4 g)	1 g/24 h	1 g/24 h keine	2 g/24 h + 1 g nD 100%	0,75 g/12 h k.A.
Piperacillin/ Tazobactam i.v.*	0,8–1	2–5	16–22%	4,5 g/8 h (4 g Pip + 0,5 g Taz)	4,5 g/12 h	4,5 g/12 h k.A.	4,5 g/12 h + 2,25 g nD 40–50%	Abwechselnd 4 g/16 h Pip u. 4,5 g/16 h Pip-Taz k.A.

* überwiegend renale Elimination; CAPD kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse; HD Hämodialyse; CAVH/CVWH kontinuierliche arterio-venöse/veno-venöse Hämofiltration; CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration; k.A. keine Angaben; i.p. intraperitoneal, nD nach Dialyse, n.e. nicht empfohlen

Substanz	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]		Plasmaeiweißbindung	Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Creatinin-Clearance, Dialyse und Hämofiltration		CAPD Elimination	Hämodialyse Elimination	CAVH/CVWH/CAVHD Elimination
	Normal	Anurisch		Normale Nierenfunktion	10–50 ml/min			
Cephalosporine								
Cefixim p.o.	3,1	12	60–65%	0,2 g/12 h o. 0,4 g/24 h	0,2 g/24 h	0,2 g/24 h keine	0,2 g/24 h nD keine	n.e.
Cefibuten p.o.*	2,5	20	60–65%	0,4 g/24 h	0,1 g/24 h	0,2 g/24 h k.A.	0,2 g/24 h nD 65 %	n.e.
Cefpodoximproxetil p.o.*	2,5	26	20–40%	0,1–0,2 g/12 h	0,1–0,2 g/48 h	0,1–0,2 g/48 h k.A.	0,2 g/24 h nD 50 %	n.e.
Cefuroximaxetil p.o.*	1,2	17	30–50%	0,25–0,5 g/12 h	0,25–0,5 g/12 h	0,25–0,5 g/12 h keine	0,25–0,5 g/12 h nD 75 %	n.e.
Cefazolin i.v.*	2,2	40	80–85%	1–2 g/8–12 h (max. 12 g/d)	1 g/24 h	0,5 g/12 h keine	1 g/24 h + 0,5–1 g nD 45 %	1,5 g/12 h k.A.
Cefuroxim i.v.	1,2	17	26–50%	1,2 g/8 h (max. 6 g/d)	1 g/12 h	0,5–1 g/24–48 h keine	0,75 g vD + 0,75 g nD 75 %	1 g/12 h k.A.
Cefotaxim i.v.*	1,7	15–35	13–38%	1–2 g/8–12 h (max. 12 g/d)	1–2 g/12–24 h	1 g/24 h keine	0,5 g/12 h + 1 g nD 39–62 %	1 g/12 h k.A.
Ceftriaxon i.v.	7–8	15	76–95%	1–2 g/24 h (max. 6 g)	1–2 g/24 h	0,5–1 g/24 h o. 1 g/24 h i.p. keine	1–2 g/24 h nD 0–15 %	1–2 g/24 h k.A.
Cefotiam i.v.*	1	8	40%	2–4 g/8 h	2 g/12 h	0,75–1 g/24 h keine	0,75–1 g/24 h + 2 g nD 30–50 %	2 g/12 h 25 %
Ceftazidim i.v.*	2	13–25	10%	1–2 g/8–12 h (max. 6 g)	1 g/24 h	1 g/24 h + 1 g nD o. 1 g/12 h i.p. 100 %	1 g/12 h + 1 g nD 55–88 %	1 g/12 h k.A.
Carbapeneme, Monobactame								
Imipenem/ Cilastatin i.v.*	1 1	4 12	25%	0,5–1 g/6–8 h (max. 4 g)	0,5–0,75 g/12 h	0,5–0,75 g/12 h i.p.: 500 mg in 1. Beutel, dann 100 mg/l k.A.	0,5–0,75 g/12 h + 0,5 g nD 70–80 %	0,5 g/12 h 18–73 % Imipenem 47–82 % Cilastatin

* überwiegend renale Elimination; CAPD kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse; HD Hämodialyse; CAVH/CVWH kontinuierliche arterio-venöse/veno-venöse Hämofiltration; CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration; k.A. keine Angaben; i.p. intraperitoneal, nD nach Dialyse, n.e. nicht empfohlen

Substanz	Halbwertszeit t _{1/2} [h]		Plasmaeiweißbindung	Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Creatinin-Clearance, Dialyse und Hämofiltration			Hämodialyse Elimination	CAVH/CVWH/CAVHD Elimination
	Normal	Anurisch		Normale Nierenfunktion	10–50 ml/min	< 10 ml/min		
Meropenem i.v.*	1	6–10	25%	0,5–1 g/8 h (max. 6 g)	0,5–1 g/24 h	0,5–1 g/24 h	0,5–1 g/12 h + 0,5 g nD	0,5–1 g/12 h
Ertapenem i.v.*	4,5	14,1	95%	1 g/24 h	0,5–1 g/24 h	0,5 g/24 h	0,5 g/24 h 150 mg nD	k.A. k.A.
Aminoglykoside								
Amikacin i.v.* ▲	2–3	30–86	<10%	15 mg/kg/24 h	1,5–5 mg/kg/24 h	1,5–3 mg/kg/24 h	1,5 mg/kg/24 h + 7,5 mg/kg nD	1,5–5 mg/kg/24 h
Gentamicin i.v.* ▲	2	20–60	0–20%	4 mg/kg/24 h (max. 5 mg/kg)	2–2,5 mg/kg/24 h	1–2 mg/kg/24 h	53 % 1–2 mg/kg/24 h + 1 mg/kg nD	k.A. 2–2,5 mg/kg/24 h
Streptomycin i.v.* ▲	2,5	100	35%	15 mg/kg/24 h	7,5 mg/kg/48 h	7,5 mg/kg/72 h	50 % 7,5 mg/kg/72 h + 3,5–5 mg/kg nD	k.A. 7,5 mg/kg/48 h
Makrolide, Ketolide								
Azithromycin p.o.*	12–68	k.A.	20%	500 mg/4 h (3 d)	250–500 mg/24 h	250 mg/24 h	250–500 mg/24 h nD	n.e.
Clarithromycin p.o.	4–5	22	72%	0,25–0,5 g/12 h	0,25 g/12–24 h	0,25 g/12–24 h	0,25 g/12–24 h nD	n.e.
Erythromycin i.v.	2	6	70–80%	0,25–0,5 g/6–8 h	0,25–0,5 g/6–8 h	0,25–0,5 g/6–8 h	0,25–0,5 g/6–8 h o. 75–150 mg/1 Dialysat	0,25–0,5 g/6–8 h
Roxithromycin p.o.	8–13	10–26	96%	0,15 g/12 h	0,15 g/12 h	0,15 g/12 h	keine 0,25/12–24 h nD	k.A. n.e.
Telithromycin p.o.	10	15	70%	800 mg/24 h	800 mg/24 h	800 mg/24 h	k.A. 800 mg/24 h nD	k.A.

* überwiegend renale Elimination; ▲ Spiegelbestimmung; CAPD kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse; HD Hämodialyse; CAVH/CVWH kontinuierliche arterio-venöse/veno-venöse Hämofiltration; CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration; k.A. keine Angaben; i. p. intraperitoneal, nD nach Dialyse, n.e. nicht empfohlen

Substanz	Halbwertszeit t _{1/2} [h]		Plasmaeiweißbindung	Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Creatinin-Clearance, Dialyse und Hämofiltration			Hämodialyse Elimination	CAVH/CVWH/CAVHD Elimination
	Normal	Anurisch		Normale Nierenfunktion	10–50 ml/min	< 10 ml/min		
Lincosamide								
Clindamycin i. v.	2–4	3–5	60–95%	300–600 mg/6–8 h	300–600 mg/6–8 h	300–600 mg/8 h	300–600 mg/6–8 h keine	300–600 mg/6–8 h k. A.
Clindamycin p. o.				150–450 mg/6–8 h	150–450 mg/6–8 h	150–450 mg/8 h	150–450 mg/6–8 h keine	n. e.
Chinolone								
Ciprofloxacin i. v.*	4	6–9	20–40%	0,2–0,4 g/12 h	0,2–0,4 g/12 h	0,2 g/12 h	0,2 g/12 h nD dann 25 mg/1 0,5 g dann 25 mg/1 o. 50 mg/1 Dialysat	0,2 g/12 h n. e.
Ciprofloxacin p. o.*				0,5–0,75 g/12 h	0,5–0,75 g/12 h	0,25/12 h	< 4%	30%
Levofloxacin i. v.*	6–7,5	7,8	30–40%	0,25 g/12 h	0,25 g/48 h	0,25 g/48 h	0,25 g/48 h 0,25 g/48 h keine	0,15 g/24 h n. e.
Levofloxacin p. o.*				0,25 g/12 h	0,25 g/48 h	0,25 g/48 h	keine	k. A.
Moxifloxacin p. o.	12	k. A.	40–42%	400 mg/24 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h	k. A. keine	400 mg/24 h keine
Glykopeptide								
Teicoplanin i. v.* ▲	30–60	100–240	90%	400 mg/12 h (3 Dosen), weiter 200–400 mg/24 h	400 mg/12 h (3 Dosen), weiter 200 mg/Woche	400 mg/12 h (3 Dosen), weiter 400 mg/Woche	400 mg/12 h (3 Dosen), weiter 400 mg/Woche keine	400 mg/12 h (3 Dosen), weiter 200 mg/24 h k. A.
Vancomycin i. v.* ▲	4–8	160–240	10–55%	0,5–1 g/6–12 h (max. 2 g) o. 15 mg/kg/6–12 h	0,5–1 g/24 h	1 g/Woche	1 g/1–2 Wochen o. 15–30 mg/1 Dialysat 20%	0,5–1 g/24 h k. A.
Oxazolidinone								
Linezolid i. v.	5	7	31%	600 mg/12 h	600 mg/12 h	600 mg/12 h	k. A. k. A.	k. A. k. A.
Linezolid p. o.*	5–6						30% in 3 h	
Verschiedene								
Metronidazol i. v.*	7	8–15	5–20%	500 mg/8 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	500 mg/12 h + 500 mg nD 40%	500 mg/8 h k. A.
Doxycyclin i. v.	15–17	18–25	80–90%	100–200 mg/24 h	100–200 mg/24 h	100–200 mg/24 h	100–200 mg/24 h keine	100–200 mg/24 h k. A.

* überwiegend renale Elimination; ▲ Spiegelbestimmung; CAPD kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse; HD Hämodialyse; CAVH/CVWH kontinuierliche arterio-venöse/veno-venöse Hämofiltration; CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration; k. A. keine Angaben; i. p. intraperitoneal, nD nach Dialyse, n. e. nicht empfohlen

Substanz	Halbwertszeit t _{1/2} [h]		Plasmaeiweißbindung	Dosis und Dosierungsintervalle bei eingeschränkter Creatinin-Clearance, Dialyse und Hämofiltration			Hämodialyse Elimination	CAVH/CVWH/CAVHD Elimination
	Normal	Anurisch		Normale Nierenfunktion	10–50 ml/min	< 10 ml/min		
Anti-Tuberkulosemittel								
Ethambutol p.o.* ▲	4	7–15	40%	15–25 mg/kg/24 h	15 mg/kg/24–36 h	15 mg/kg/48 h	15 mg/kg/48 h + 15 mg/kg nD	k.A.
Isoniazid p.o.*	0,7–4	8–17	20–30%	5–10 mg/kg/24 h (max. 600 mg)	5 mg/kg/24 h	5 mg/kg/24 h	5 mg/kg/24 h + 5 mg/kg nD	k.A.
Rifabutin p.o.	38	k.A.	80%	0,45–0,6 g/24 h	0,225–0,3 g/24 h	k.A.	k.A.	n.e.
Rifampicin p.o.	1,5–5	1,8–11	75–90%	10 mg/kg/24 h	10 mg/kg/24 h	10 mg/kg/24 h	10 mg/kg/24 h	10 mg/kg/24 h k.A.
Antimykotika								
Amphotericin B i.v.*	20 h– 15 d	20 h– 15 d	95%	1 mg Testdosis 0,1–0,25 mg/kg/24 h	1 mg Testdosis 0,1–0,25 mg/kg/24 h	1 mg Testdosis 0,1–0,25 mg/kg/24 h	1 mg Testdosis 0,1–0,25 mg/kg/24 h	1 mg Testdosis 0,1–0,25 mg/kg/24 h
Caspofungin i.v.	9–11	k.A.	97%	Erhöhung bis 0,75–1 mg/kg/24 h (max. 5 g)	Erhöhung bis 0,75–1 mg/kg/24 h	Erhöhung bis 0,75–1 mg/kg/24 h	Erhöhung bis 0,75–1 mg/kg/24 h	Erhöhung bis 0,75–1 mg/kg/24 h
Fluconazol i.v.* ▲	25–30	100	12%	1 × 70 mg/kg/24 h dann 50 mg/kg/24 h	1 × 70 mg/kg/24 h dann 50 mg/kg/24 h	1 × 70 mg/kg/24 h dann 50 mg/kg/24 h	1 × 70 mg/kg/24 h dann 50 mg/kg/24 h	1 × 70 mg/kg/24 h dann 50 mg/kg/24 h
Flucytosin i.v.* ▲	3–6	75–200	<10%	400–800 mg/24 h	2 × normale Dosis dann 100–200 mg/24 h	2 × normale Dosis dann 100–200 mg/24 h	100 mg/24 h + 200 mg nD	200 mg/24 h
Itraconazol p.o. ▲	21	25–36	95%	25–50 mg/kg/6 h	37,5 mg/kg/12–24 h	37,5 mg/kg/2–6 d (Spiegel!)	37,5 g/kg/2–6 d + 37,5 mg/kg nD	37,5 mg/kg/12–24 h
Voriconazol i.v.	6–9	6–9	58%	2 × 6 mg/kg/12 h dann 4 mg/kg/12 h	n.e.	n.e.	100 mg/12–24 h	100 mg/12–24 h
Voriconazol p.o.				2 × 200 mg/12 h dann 100 mg/kg/12 h	2 i.v. 200 mg/12 h dann 100 mg/kg/12 h	2 × 200 mg/12 h dann 100 mg/kg/12 h	2 × 200 mg/12 h dann 100 mg/kg/12 h	2 × 200 mg/12 h dann 100 mg/kg/12 h

* überwiegend renale Elimination; ▲ Spiegelbestimmung; CAPD kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse; HD Hämodialyse; CAVH/CVWH kontinuierliche arterio-venöse/veno-venöse Hämofiltration; CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration; k.A. keine Angaben; i.p. intraperitoneal, nD nach Dialyse, n.e. nicht empfohlen

Tab. 2. Medikamentenspiegel ausgewählter antimikrobieller Substanzen

Substanz	Talspiegel	Spitzenspiegel	Bemerkungen
Amikacin	< 10 mg/l	56–64 mg/l	
Ethambutol		2–5 mg/l	
Fluconazol	6 mg/l	20 mg/l	
Flucytosin	> 25 mg/l	< 100 mg/l	50–100 mg/l bei Endokarditis
Gentamicin	< 2 mg/l	16–24 mg/l bei Einmaldosierung/Tag	
Itraconazol	0,25 mg/l	2 mg/l	
Streptomycin	3–5 mg/l	25–50 mg/l	
Teicoplanin	10 mg/l	53–112 mg/l	
Vancomycin	5–10 mg/l bei 12-stündl. Gabe, 10–15 mg/l bei 6-stündl. Gabe	20–50 mg/l	Bei Dauerinfusion sollten 15 mg/l nicht überschritten werden

Vorteil gegenüber anderen Verfahren:

- suffiziente Elimination harnpflichtiger Substanzen,
- wenig kreislaufbelastend bei kontinuierlichem Einsatz,
- günstige Voraussetzung für die Dosisanpassung von Medikamenten.

Hämofilter bestehen aus hochpermeablem Polysulphon oder Polyamid. Z. B. alle Moleküle mit einem Molekulargewicht < 5 000 Dalton passieren Polyamid-Membranen ohne Hinderung, und nahezu alle Pharmaka haben ein Molekulargewicht < 5 000 Dalton. Durch Bindung an Plasmaproteine und an Dialyse-/Hämofiltrations-Membranen ist der Siebkoeffizient dennoch meist < 1.

Die Creatinin-Clearance kann von Tag zu Tag stark schwanken und die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Antibiotika bedingen eine breite Variabilität der pharmakologischen Abläufe. Eine exakte Dosisanpassung ist für jede geringe Funktionsänderung im klinischen Alltag nicht praktikabel. Für Substanzen mit enger therapeutischer Breite ist die Spiegelbestimmung (s. Tab. 2) wichtig.

Literatur

1. Bailey EM, Faber MD, Nafziger DA. Linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:E20.
2. Bennett W, Aronoff G, Golper T, Morrison G, et al. Drug prescribing in renal failure. Philadelphia, Pennsylvania: American College of Physicians, 1994.
3. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, et al. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2227–31.
4. DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy* 2003;23:1322–6.
5. Heizmann W, Trautmann M, Marre R. Antinfektiöse Chemotherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1996.
6. Holland S, Majumdar A, Fisher A. Pharmacokinetics of ertapenem sodium in renal insufficiency (RI). American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Annual Meeting, Orlando, Florida, March 6–10, 2001:Poster PI-61.
7. Joos B, Schmidli M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1582–5.
8. Kierdorf H, Sieberth H. Pharmakotherapie bei Hämodialyse und Hämofiltration in der Intensivtherapie. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 1993;18:25–33.
9. Kilian R. Angepasste Arzneimitteldosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion. *Pharmazeutische Zeitung* 1993;138:2211–4, 2216–20, 2222, 2224, 2226, 2228, 2230–1.

10. Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, et al. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy* 2003;23:1071–5.
11. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases. Vol. 4. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone, 1995.
12. Milatovic D, Braveny I. Infektionen. Vol. 6. München: MMV Medizin Verlag, 1997.
13. Nicolau DP, Crowe H, Nightingale CH, Quintiliani R. Effect of continuous arteriovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Pharmacotherapy* 1994;14:502–5.
14. Oono S, Tabei K, Tetsuka T, Asano Y. The pharmacokinetics of fluconazole during haemodialysis in uraemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:667–9.
15. Osman BA, Lew SQ. Vancomycin removal by plasmapheresis. *Pharmacol Toxicol* 1997;81:245–6.
16. Panzarino VM, Feldstein TJ, Kashtan CE. Charcoal hemoperfusion in a child with vancomycin overdose and chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1998;12:63–4.
17. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1996;52:125–58.
18. Pittrow L, Penk A. Dosage adjustment of fluconazole during continuous renal replacement therapy (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD). *Mycoses* 1999;42:17–9.
19. Prins JM, Speelman P. Once-daily aminoglycosides: practical guidelines. *Neth J Med* 1998;52:1–9.
20. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet* 1993;24:362–79.
21. Rohde B, Werner U, Hickstein H, Ehmcke H, et al. Pharmacokinetics of mezlocillin and sulbactam under continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) in intensive care patients with acute renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:111–5.
22. Seyffart G. Drug dosage in renal insufficiency. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1991.
23. Taylor A, Swan S, Marbury T, Teng R, et al. Effect of varying degrees of renal function on the safety, toleration and pharmacokinetics of trovafloxacin. Second European Congress of Antimicrobial Chemotherapy, Hamburg, 1998.
24. Tegeuder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2640–5.
25. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:695–700.
26. van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, Uges DR, et al. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). *Intensive Care Med* 1997;23:873–7.
27. Vos M, Vincent H, Yzermann E, Vogel M, et al. Drug clearance by continuous haemodiafiltration. Results with the AN-69 capillary haemofilter and recommended dose adjustment for seven antibiotics. *Drug Invest* 1994;7:315–22.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

— Bücherforum —

Strahlenanwendung und Strahlenforschung in Deutschland Perspektiven bis zum Jahr 2020

Leopoldina-Symposium am 13. und 14. April 2007 in Leipzig

Herausgegeben von Thomas Herrmann und Friedrich Kamprad. Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle (Saale) 2008. In Kommission bei Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. Nova Acta Leopoldina Neue Folge, Band 96, Nummer 355. 193 Seiten, 9 farbige, 20 schwarz-weiß Abbildungen, 6 Tabellen. Kart. 24,95 Euro.

Der vorliegende Band der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina befasst sich mit dem auch für die breite Bevölkerung wichtigen Thema Strahlenanwendung und Strahlenforschung in Deutschland.

Strahlenanwendung meint die Anwendung ionisierender Strahlung überwiegend im medizinischen Bereich, das heißt in der Radiologie, Radioonkologie/Strahlentherapie und Nuklearmedizin (z. B. die Anwendung von Röntgenstrahlung, Schwerionen- und Photonenstrahlung sowie schwach radioaktiver Arzneimittel). Unter Strahlenforschung wird die Auswirkung ionisierender Strahlung auf die Bevölkerung, die Umwelt im Allgemeinen sowie auf den Patienten und das beruflich strahlenexponierte Personal im Speziellen verstanden. Forschungsfelder sind beispielsweise Strahlenbiologie, Radioökologie, technischer Notfallschutz und Strahlenunfallmedizin.

Im medizinischen Bereich kommen die klinisch radioonkologische und die medizinisch-physikalische Forschung sowie die molekulare Bildgebung in der nuklearmedizinischen Diagnostik und die molekulare Strahlenbehandlung in der nuklearmedizinischen Radionuklidtherapie mittels neuartiger radioaktiver Arzneimittel hinzu. Thematisch eingeteilt sind die Beiträge des im Jahr 2007 begangenen Leopoldina-Symposiums in vier Rubriken, die konsekutiv aufeinander abgestimmt sind. Die Rubrik *Strahlenforschung und Gesellschaft* ordnet die Strahlenanwendung in den Kontext der zivilisatorischen und natürlichen Strahlenexposition und der stochastisch und deterministisch zu bestimm-

menden Dosis-Wirkungs-Beziehung ionisierender Strahlung ein. Weiterhin zeigt das Hauptthema *Gegenwärtiger Stand und Entwicklungstendenzen der Strahlenforschung in Deutschland* die schwierige, aber durchaus lösbare Situation der Strahlenforschung in Deutschland im internationalen Vergleich auf. Reglementierungen und administrative Hemmnisse im Strahlenschutz werden hinterfragt und Verbesserungsvorschläge für eine raschere Umsetzung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze in Nuklearmedizin und Strahlentherapie aufgezeigt.

In der Rubrik *Einschätzungen der Strahlenforschung in Deutschland durch Fachgremien* sind Kommentare und Appelle zum Kompetenzerhalt der Strahlenforschung insbesondere aus Sicht der Strahlenschutzkommission (SSK) und des Deutsch-Schweizerischen Fachverbands für Strahlenschutz e.V. (FS) aufgeführt. So wird auf den seit Anfang 2007 existierenden Kompetenzverbund Strahlenforschung verwiesen. Ein Beitrag der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie (AGRR) der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin schildert die besondere Situation der in der Nuklearmedizin tätigen Radiochemiker und Radiopharmazeuten, die für die Bereitstellung und Herstellung radioaktiver Arzneimittel für die Diagnostik und Therapie zuständig sind. Das Fach der radiopharmazeutischen Chemie wird auf europäischer Ebene seit zehn Jahren jungen Chemikern und Pharmazeuten im Rahmen eines Postgraduiertenprogramms zugänglich gemacht und qualifiziert in der EU für die Herstellung von Radiopharmaka. Beendet wird der Band mit dem Thema *Visionen bis 2020 – Junge Strahlenforscher berichten*. Insbesondere wird auf die Perspektiven der diagnostischen Radiologie, die biologisch optimierte Strahlentherapie und die molekulare Bildgebung in der Nuklearmedizin eingegangen.

Der Zielsetzung der Herausgeber entsprechend ist der inhaltliche Aufbau stringent, logisch und konsequent strukturiert. Die Fusion komplementärer Ansätze in der Strahlenanwendung und Strahlenforschung



inklusive der Beleuchtung rechtlicher Voraussetzungen im Strahlenschutz, vermittelt durch hochkarätige deutsche Wissenschaftler, wird eine breite und dabei spezialisierte Leserschaft aus den Natur- und Lebenswissenschaften erreichen, die sich initial mit dem interdisziplinären Gebiet der Strahlenforschung auseinandersetzen oder sich einen Überblick über die Forschungslandschaft der Strahlenanwendung in Deutschland verschaffen möchte. Folglich können nicht nur Radiologen, Strahlentherapeuten und Nuklearmediziner, sondern auch in der Strahlenanwendung tätige Physiker, Biologen, Pharmazeuten und Chemiker sowie deren technisches Personal als Zielgruppe avisiert werden. Obwohl nur wenige, aber dafür verständliche Abbildungen und Tabellen in den Text eingearbeitet worden sind, besticht diese deutschsprachige Übersicht zum Thema Strahlenanwendung und Strahlenforschung durch ihre Verständlichkeit des Wortlauts, wobei bei Bedarf auch auf die durch die Autoren angegebenen weiterführenden Quellen und Literatur für eine Vertiefung in diesem wichtigen und zukunftsorientierten Forschungsgebiet zurückgegriffen werden kann. Das Preis-Leistungs-Verhältnis des Bands ist insgesamt angemessen, zumal wertvolle Einschätzungen „praktizierender Anwender“ eingearbeitet worden sind. Insgesamt ist der Versuch geglückt, die Begriffe Strahlenanwendung und Strahlenforschung einem breiten deutschsprachigen Fachpublikum näher zu bringen.

Priv.-Doz. Dr. Klaus Kopka,
Münster

Mycophenolatmofetil: Erfahrungen und Daten zur Anwendung bei Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung

Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V. Ausschuss Arzneimittelinformation und Kommunikation und Arbeitsgruppe FAQ der ADKA-Aminfo-Datenbank

Sklerodermie (griechisch „harte Haut“) ist eine Erkrankung des Bindegewebes (Kollagenose) mit weitgehend unklarer Genese. Zwei grundlegende Verlaufsformen werden unterschieden, die zirkumskripte (syn. lokalisierte) und die progressive systemische Sklerodermie. Die systemische Sklerodermie bezieht nicht nur die Haut beziehungsweise das subdermale Gewebe, sondern auch das Gefäßsystem und die inne-

ren Organe (u. a. Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz und Niere) in unterschiedlichem Maße mit ein. Mögliche Beeinträchtigungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Sklerodermie auftreten können, sind unter anderem interstitielle Lungenerkrankungen, Raynaud-Syndrom und pulmonale Hypertonie (PAH). [2, 8].

In der Therapie der Sklerodermie-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen wird der Off-Label-Einsatz von CellCept® (Mycophenolatmofetil) diskutiert.

Mycophenolatmofetil

Das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure. Mycophenolsäure inhibiert die Purin-synthese über die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase.

Damit wird die Proliferation von B- und T-Lymphozyten als Träger der Immunantwort im Körper unterdrückt. Zugelassen ist Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) und Glucocorticoiden zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Leber-, Nieren- und Herztransplantation [9].

Kombinationstherapie mit Mycophenolatmofetil

Stratton et al. [5] führten eine Studie mit 13 Patienten mit neu diagnostizierter diffuser Sklerodermie durch. Ziel der Pilotstudie war die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Antilymphozytenglobulin

? Welche Erfahrungen und Daten gibt es zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung?

! Vereinzelt ist Literatur vorhanden. Die Studienlage ist mangelhaft. In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Mycophenolatmofetil eine sichere Therapieoption mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil darstellt. Weitere Studien und auch Langzeitdaten sind erforderlich, um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können.

in Kombination mit Mycophenolatmofetil. Neben Iloprost (Ventavis®), Antilymphozytenglobulin und Prednisolon (z. B. Solu-Decortin® H) wurde als Erhaltungstherapie 2 x 0,5–1 g pro Tag Mycophenolatmofetil über 12 Monate angesetzt. Die Auswertung zeigte bei guter Verträglichkeit eine stabile Lungenfunktion und eine Verbesserung des Hauterscheinungsbilds. Nach der Gabe von Antilymphozytenglobulin entwickelten fünf Patienten eine Serumkrankheit, die mit Prednisolon erfolgreich behandelt wurde. Ein Patient verstarb vier Wochen nach der Gabe von Antilymphozytenglobulin an einer

Korrespondenzadressen:

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München Abt. Arzneimittelinformation, Apotheke Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München, E-Mail: Dorothea.Strobach@med.uni-muenchen.de
Christiane Querbach, Apotheke des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Ismaninger Straße 22, 81675 München, E-Mail: Christiane.Querbach@lrz.tum.de

renalen Krise, einer Komplikation der systemischen Sklerose.

Liossis et al. [6] veröffentlichten 2006 die Ergebnisse einer offenen, monozentrischen, unkontrollierten Studie bei sechs Probanden zur Behandlung einer klinisch nachweisbaren diffusen Sklerodermie mit fibrosierender Alveolitis. Die Patienten erhielten eine Dosis von 2 x 0,5 g pro Tag Mycophenolatmofetil, die nach Laborkontrollen auf 2 g pro Tag erhöht wurde, und zusätzlich Prednisolon. Die Behandlung führte nach 4- bis 6-monatiger Mycophenolatmofetil-Gabe zu einer klinischen, funktionellen und radiologisch erkennbaren Besserung der Lungenfunktion. Mycophenolatmofetil war gut verträglich.

Swigris et al. [7] setzten Mycophenolatmofetil in einer mittleren Dosis von 2 g täglich bei 28 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, die durch eine Bindegewbserkrankung hervorgerufen wurde, ein. Ziel der prospektiven Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mycophenolatmofetil bei diesem heterogenen Patientenkollektiv – davon neun Patienten mit Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung – und die Untersuchung der Auswirkungen von Mycophenolatmofetil auf die Lungenfunktion. 22 Patienten waren bereits mit Cyclophosphamid (Endoxan®) oder Azathioprin (z. B. Imurek®) vorbehandelt. Diese Behandlung wurde in den meisten Fällen aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Die Gabe von Mycophenolatmofetil wurde dagegen als sehr gut verträglich beschrieben. Nebenwirkungen traten bei sechs Patienten auf, konnten aber mit einer Dosisreduktion gut behandelt werden. Eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion wurde bei neun Patienten beobachtet. Die Auswirkung der Therapie auf die Subgruppe der Patienten mit systemischer Sklerodermie und interstitieller Lungenerkrankung wurde nicht betrachtet.

Mycophenolatmofetil als Monotherapie

In einer retrospektiven Untersuchung von Zamora et al. [10] wurden 17 Patienten mit Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung behandelt. Nach 12 beziehungsweise 24

Monaten Therapie mit 2 g Mycophenolatmofetil pro Tag zeigte sich bei 16 Patienten eine statistisch nicht signifikant verbesserte oder stabile Lungenfunktion. Über Nebenwirkungen berichtete kein Patient.

Gerbino et al. [11] untersuchten retrospektiv 13 Patientenfälle mit Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung. Eingeschlossen wurden Patienten mit Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung, die >1 g Mycophenolatmofetil pro Tag über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erhalten hatten und von denen Lungenfunktionsdaten vorhanden waren. Die Vitalkapazität verbesserte sich nach 12 Monaten Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei 11 der 13 Patienten nur geringfügig, aber statistisch signifikant. Der Lungenfunktionsparameter DLCO (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide) veränderte sich während der Therapie mit Mycophenolatmofetil nicht statistisch signifikant. Die Behandlung zeigte eine gute Verträglichkeit.

Mouthon et al. [12] berichteten über sechs Patienten mit Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung, deren Lungenfunktionswerte sich unter Cyclophosphamid verschlechterten und die daraufhin mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Verbesserung, bei drei Patienten eine Stabilisierung der Lungenfunktion.

Nihtyanova et al. [13] verglichen retrospektiv 109 Patienten, die aufgrund einer systemischen Sklerose mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, mit einer Gruppe von 63 Patienten, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. In der Mycophenolatmofetil-Gruppe zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten von klinisch relevanter pulmonaler Fibrose. In der Veränderung der Vitalkapazität unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Die Verträglichkeit von Mycophenolatmofetil wurde als gut beschrieben.

Fazit

Vereinzelte Literatur zur Anwendung von Mycophenolatmofetil als Monotherapie oder Kombinationstherapie einer Sklerodermie-assoziierten interstitiellen

Lungenerkrankung verfügbar. Die Studienlage ist mangelhaft. Bei den vorhandenen Studien handelt es sich um Studien mit niedrigen Fallzahlen ohne Langzeitdaten, was die Aussagekraft der Ergebnisse schmälert. In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich Mycophenolatmofetil als eine sichere Therapieoption mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können, sind prospektive, kontrollierte, multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven sowie Langzeitdaten erforderlich.

Stand der Information: September 2008

Quellen

1. Tashkin DP, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
2. <http://www.sklerodermie-selbsthilfe.de/was-ist-das-systemische-sklerosen.html> (Zugriff am 18.08.2008).
3. Leighton C, et al. Drug treatment of scleroderma [Abstract]. *Drugs* 2001;61:419–27.
4. Zandman-Goddard G, et al. New therapeutic strategies for systemic sclerosis – a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12:165–73.
5. Stratton RJ, et al. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84–8.
6. Liossis SN, et al. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8.
7. Swigris JJ, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30–6.
8. <http://www.sklerodermie.info/dnsscontent/m1/k3/index.aspx> (Zugriff am 30.06.2008).
9. Fachinformation CellCept®, Stand März 2008.
10. Zamora AC, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150–5.
11. Gerbino AJ, et al. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455–60.
12. Mouthon L, et al. Treatment of systemic sclerosis with severe lung disease (ILD) unresponsive to cyclophosphamide with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 2003;48:S559.
13. Nihtyanova SI, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442–5.

Klinische Studien

Hypertonie

Antihypertensive Therapie bei Patienten ab 80 Jahren

Die HYVET-Studie (Hypertension in the very elderly trial) zeigt, dass eine Behandlung mit dem Diuretikum Indapamid mit oder ohne Perindopril bei Hypertonikern ab 80 Jahre das Risiko für tödlichen Schlaganfall und vaskuläre Todesfälle signifikant reduziert.

Hintergrund

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere für den Schlaganfall. Es gibt eine Vielzahl von prospektiven Studien, die die Wirksamkeit von Antihypertensiva zur Reduktion vaskulärer Endpunkte belegt haben. Die meisten dieser Studien haben allerdings Patienten unter 80 Jahren eingeschlossen. Bei älteren Patienten wurde zum Teil postuliert, dass bei ihnen erhöhte systolische Blutdruckwerte physiologisch sind und dass möglicherweise sogar eine zu starke Blutdrucksenkung die Mortalität erhöht. Diese Fragestellung sollte daher in einer prospektiven Studie untersucht werden.

Studiendesign und -ziel

In die Studie wurden 3845 Patienten aus Europa, China, Australien, Neuseeland und Tunesien eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Alter ≥ 80 Jahre und systolische Blutdruckwerte > 160 mmHg. Die Patienten wurden entweder mit dem Diuretikum Indapamid 1,5 mg (z. B. Natrilix®) oder Placebo behandelt. Wenn der Zielblutdruck von 150/80 mmHg nicht erreicht wurde, wurde zusätzlich Perindopril (Coversum®) oder Placebo gegeben. Der primäre Endpunkt war tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall.

Studienergebnisse

Das mittlere Alter der Patienten betrug 83 Jahre, 60% waren Frauen. Der initiale Blutdruck betrug 173/90,8 mmHg. Eine isolierte systolische Hypertonie hatten ein Drittel der Patienten, 7%

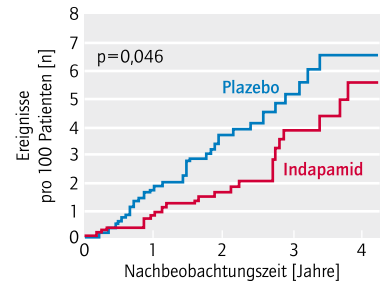
hatten bereits einen Schlaganfall erlitten. Die mediane Beobachtungszeit betrug 1,8 Jahre. Nach zwei Jahren war der Blutdruck in der Behandlungsgruppe um 15 mmHg systolisch und 6 mmHg diastolisch niedriger als in der Placebo-Gruppe.

In der Verum-Gruppe erlitten 51 Patienten und in der Placebo-Gruppe 69 Patienten einen tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfall. Das entspricht einer Ereignisrate von 12,4 bzw. 17,7 Schlaganfällen pro 1000 Patientenjahre und einer relativen Risikoreduktion in der Verum-Gruppe von 30% ($p=0,06$). Die Rate an tödlichen Schlaganfällen war in der Verum-Gruppe gegenüber Placebo statistisch signifikant um 39% reduziert ($p=0,046$) (Abb. 1). Die Mortalität war signifikant um 21% reduziert ($p=0,02$) und die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse um 23% ($p=0,06$). Außerdem ergab sich eine signifikante Reduktion der Entwicklung einer Herzinsuffizienz um 64% ($p<0,001$).

In der aktiven Behandlungsgruppe traten weniger schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf als in der Placebo-Gruppe (358 vs. 448 Ereignisse; $p=0,001$).

Kommentar

Die HYVET-Studie ist eine sehr wichtige Untersuchung, da sie zeigt, dass bei alten Menschen mit arterieller Hypertonie eine konsequente Blutdrucksenkung mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer die Rate tödlicher Schlaganfälle signifikant reduziert. Überraschend war das Er-



Patienten mit Risiko [n]	1	2	3	4	
Placebo	1 912	1 492	814	379	202
Indapamid	1 933	1 565	877	420	231

Abb. 1. Kaplan-Meier-Schätzung der Todesfälle aufgrund von Schlaganfall pro 100 Patienten [Beckett NS, et al. 2008]

gebnis, dass es auch zu einer Reduktion der Mortalität kommt. Weniger überraschend war die Beobachtung, dass auch die Entwicklung einer Herzinsuffizienz verhindert wird, dies ist ein bekannter Wirkungsmechanismus bei ACE-Hemmern. Im Gegensatz zu anderen Studien ergaben sich keine Hinweise darauf, dass eine zu starke Blutdrucksenkung die Mortalität erhöht. Im Gegenteil erwies sich die Therapie als gut verträglich. Unter Verum kam es nicht häufiger als unter Placebo zu einer Hypokaliämie oder zu Veränderungen der Nierenfunktion.

Quelle

Beckett NS, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Es stand in der AMT

Behandlung der Hypertonie des älteren Patienten.
Arzneimitteltherapie 2008;26:393-4.

Antihypertensive Therapie

Kurzfristig kein Schutz vor Demenz

Das Auftreten einer Demenz wird durch eine relativ kurz dauernde antihypertensive Therapie nicht vermindert, so das Ergebnis einer Subgruppenanalyse der HYVET-Studie.

Hintergrund

Die HYVET-Studie (Hypertension in the very elderly trial; siehe vorangehender Bericht) zeigte eindeutig, dass bei Menschen ab einem Alter von 80 Jahren und systolischen Blutdruckwerten von 160 bis 200 mmHg eine Behandlung mit Indapamid (z. B. Natrilix®) und/oder Perindopril (Coversum®) im Vergleich zu Placebo vaskuläre Endpunkte signifikant reduziert. In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob auch kognitive Funktionen beeinflusst werden.

Studiendesign und -ziel

Für die HYVET-Studie wurden 3 336 Patienten ab einem Alter von 80 Jahren mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 160 und 200 mmHg und diastolischem Blutdruck < 110 mmHg rekrutiert. Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Patienten erhielten entweder 1,5 mg Indapamid als Monotherapie oder zusätzlich 2 bis 4 mg Perindopril. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten mit Placebo behandelt. Der angestrebte systolische Blutdruck war 150 mmHg, der angestrebte diastolische Blutdruck 80 mmHg. Patienten mit klinisch manifester Demenz wurden zu Beginn der Studie ausgeschlossen.

Im Rahmen der Studie wurden bei allen Patienten bei der Randomisierung und anschließend einmal jährlich die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) durchgeführt. Eine Demenz wurde bei Patienten mit einem MMSE-Score < 24 oder einem Rückgang des Scores um 3 Punkte in einem Jahr angenommen; diese Patienten wurden dann von einem erfahrenen Kliniker untersucht. 3 336 Patienten hatten mindestens eine Folgeuntersuchung. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,2 Jahre.

Studienergebnisse

Die mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks war in der aktiven Behandlungsgruppe um 15 mmHg stärker ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$). Im Verlauf der Studie traten 263 Fälle einer möglichen Demenz auf, dies entspricht 38 pro 1 000 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe und 33 pro 1 000 Patientenjahre in der Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,67–1,09). Zusätzlich wurde eine Metaanalyse aller Studien durchgeführt, in denen das Auftreten einer Demenz bei Gabe von Antihypertensiva untersucht wurde. In dieser Metaanalyse zeigt sich eine relative Risikoreduktion für das

Auftreten einer Demenz von 13%, die statistisch signifikant war (HR 0,87; 95%-KI 0,76–1,00; $p = 0,045$).

Kommentar

Diese sehr gut geplant durchgeführte Studie zeigt, dass trotz eines im Vergleich zu Placebo relativ ausgeprägten Therapieeffekts von Indapamid und Perindopril auf den Blutdruck, bezogen auf 2,2 Jahre Beobachtungsdauer der Studie, das Neuauftreten einer Demenz nicht verhindert werden kann. Hauptkritikpunkt an dieser wie an vielen anderen Studien ist allerdings, dass mit Sicherheit die Beobachtungsdauer viel zu kurz war. Wahrscheinlich müssten Studien dieser Art und mit dieser Fragestellung über einen Mindestzeitraum von 5 Jahren durchgeführt werden. Dafür spricht auch, dass die einzige Studie, die bisher positiv war, eine 5-jährige Beobachtungszeit hatte.

Quelle

Peters R, et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Insulinsensitizer

Pioglitazon bremst Atherosklerose bei Typ-2-Diabetikern

Der Insulinsensitizer Pioglitazon kann im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glimperid die Atherosklerose in den Koronararterien bei Typ-2-Diabetikern aufhalten. Das ergab eine 18-monatige randomisierte Doppelblindstudie.

Beim Diabetes mellitus Typ 2 sind insbesondere die Atherosklerose-bedingten vaskulären Ereignisse für die hohe Sterblichkeit verantwortlich.

Bislang wurde allerdings für keine anti-diabetische Therapie gezeigt, dass sie die Progression der koronaren Atherosklerose verringern kann. Im Rahmen

der PERISCOPE-Studie (Pioglitazone effect on regression of intravascular sonographic coronary obstruction prospective evaluation), einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie, wurde nun untersucht, welchen Effekt die Vertreter von zwei unterschiedlichen Klassen oraler Antidiabetika, nämlich das Thiazolidindion Pioglitazon (Actos®) und der Sulfonylharnstoff Glimperid (z. B. Amaryl®), auf die Progressionsrate der Atherosklerose bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und Diabe-

tes mellitus Typ 2 haben. Eingeschlossen waren 543 Patienten mit KHK und Typ-2-Diabetes. Sie erhielten je nach zugrunde liegenden Laborwerten und Verträglichkeit entweder 15 bis 45 mg/d Pioglitazon (n=270) oder 1 bis 4 mg Glimperid (n=273) über einen Zeitraum von 18 Monaten. Zusätzlich konnten sie nach Maßgabe des Arztes mit Metformin oder/und Insulin behandelt werden.

Primärer Endpunkt war die atherosklerotische Plaquebildung in den Koronararterien, die zu Beginn der Studie und nach 18 Monaten mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) gemessen wurde. Zur Endauswertung standen IVUS-Ergebnisse von 179 Patienten aus der Pioglitazon- und 181 Patienten aus der Glimperid-Gruppe zur Verfügung.

Ergebnisse

Bei Studieneinschluss betrug das Plaquevolumen in den Koronararterien in beiden Gruppen etwa 40% des Gefäßvolumens. Unter der Therapie mit Pioglitazon wurde ein Rückgang des Plaquevolumens um 0,16 Prozentpunkte gemessen (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: -0,57 bis 0,25). Unter Glimperid nahm das Plaquevolumen um 0,73 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert zu (95%-KI: 0,33 bis 1,12; p<0,001). Der Unterschied war zugunsten von Pioglitazon signifikant (p=0,002).

Auch in Bezug auf verschiedene Laborparameter und den Blutdruck wurden Unterschiede zugunsten von Pioglitazon registriert, ausgeprägter war mit Pioglitazon die Gewichtszunahme (Tab. 1). Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten betrug die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt oder

Tab. 1. Veränderungen von Laborparametern und Vitalzeichen gegenüber dem Ausgangswert bei denjenigen Patienten, für die abschließende IVUS-Daten vorliegen [Nissen et al.]

Parameter	Pioglitazon (n= 179)	Glimperid (n= 181)	p-Wert
HbA _{1c} [Prozentpunkte]	-0,55	-0,36	0,03
Nüchtern-Blutglucose [mg/dl]	-8,5	+0,41	0,003
Nüchtern-Insulinspiegel [µU/ml]	-5,0	+1,33	<0,001
HDL-Cholesterol [mg/dl]	+5,7	+0,9	<0,001
Nüchtern-Triglyceride [mg/dl]	-16,3	+3,3	<0,001
C-reaktives Protein [mg/l]	-1,0	-0,4	<0,001
Blutdruck			
- systolisch	+0,1	+2,3	0,03
- diastolisch	-0,9	+0,9	0,003
Gewicht [kg]	+3,6	+1,6	<0,001

Schlaganfall ohne letalen Ausgang) in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe fünf (1,9 %) und in der Glimperid-Gruppe sechs (2,2 %). Unter Pioglitazon gab es häufiger Knochenbrüche (8 vs. 0 Fälle) und periphere Ödeme (17,8 % vs. 11,0 %), aber seltener hypoglykämische Episoden (15,2 % vs. 37,0 %).

Kommentar

Die PERISCOPE-Studie zeigte erstmalig, dass Pioglitazon als orales Antidiabetikum die Progression der Atherosklerose in den Koronararterien aufhalten kann. Das ist für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern von Bedeutung, wengleich das Plaquevolumen lediglich ein Surrogatparameter ist. Diese Studienergebnisse ergänzen die Daten der PRO-active-Studie (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events). Dort zeigte sich zwar im primären zusammengesetzten Endpunkt (Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt,

Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention und Revaskularisation von Beinarterien sowie Beinamputation oberhalb des Knöchels) kein signifikanter Unterschied gegenüber Plazebo, die Ergebnisse für den kardiovaskulären Endpunkt (Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) waren aber in der Pioglitazon-Gruppe signifikant besser [siehe Arzneimitteltherapie 2006;24:100-1].

Quelle

Nissen SE, et al. Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. JAMA 2008;299:1561-73.
 Steg PG, Marre M. Does PERISCOPE provide a new perspective on diabetic treatment? JAMA 2008;299:1603-4.

Dr. Annette Schlegel,
 Vermold

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Epilepsie

Topiramamat in der Schwangerschaft

Mit Ausnahme von Lippenkiefergaumenspalten war das Missbildungsrisiko unter Einnahme von Topiramamat in der Monotherapie der Epilepsie gering. Im Rahmen der Polytherapie kam es aber zu einer deutlichen Zunahme der angeborenen Missbildungen.

Es ist bekannt, dass die Epilepsie als Krankheit wie auch die antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Rate an kindlichen Missbildungen führen kann. Für die neuen Antiepileptika gibt es mit Ausnahme von Lamotrigin (z. B. Lamictal®), Levetiracetam (Keppra®) und Oxcarbazepin (z. B. Trileptal®) nur wenige Daten zu dieser Problematik. Daher ist es wichtig, prospektive Register anzulegen, um diese Problematik zu untersuchen. Das englische *Epilepsy and Pregnancy Register* ist ein prospektives Register, mit dem möglichst viele Frauen erfasst werden sollen, die unter der Einnahme von Antiepileptika schwanger werden. Im vorliegenden Fall wurden die Daten zu Topiramamat (Topamax®) bis zum August 2007 ausgewertet. Aufgenommen wurden Frauen mit einer Epilepsie, die unter der Einnahme von Topiramamat entweder als Monotherapie oder Kom-

binationstherapie schwanger wurden. Es wurden prospektiv der Verlauf der Schwangerschaft und der Gesundheitszustand der Neugeborenen registriert. Der wichtigste Outcome-Parameter war die Zahl von schwerwiegenden kongenitalen Missbildungen.

70 Frauen nahmen während des ersten Trimenons Topiramamat im Rahmen einer Monotherapie ein. Bei 133 Frauen wurde Topiramamat als Teil einer Mehrfachtherapie eingesetzt. Die mittlere Tagesdosis von Topiramamat betrug in der Monotherapie 245 mg und in der Polytherapie 300 mg.

Von den 178 lebend geborenen Kindern hatten 16 (9%) eine schwerwiegende kongenitale Missbildung. Viermal handelte es sich um eine Lippenkiefergaumenspalte. In vier Fällen der 78 lebend geborenen Jungen wurde eine Hypospadie festgestellt, dabei handelte es sich in zwei Fällen um eine schwerwiegende Missbildung.

Die Missbildungsrate war mit 4,8% bei einer Monotherapie deutlich geringer als mit 11,2% bei Polytherapie.

Kommentar

Die Missbildungsrate für Topiramamat in der Monotherapie liegt in dem Bereich, wie er für andere Antikonvulsiva berichtet wurde. Auch für andere Antikonvulsiva ist bekannt, dass in der Polytherapie die Missbildungsrate steigt. Die hier publizierten Daten sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da die gesamte Fallzahl mit 203 Schwangerschaften und 178 lebend geborenen Kindern relativ klein und der Streubereich groß sind. Daher ist es essenziell, dass noch weitere Daten prospektiv gesammelt werden. Dessen ungeachtet sollten aber Frauen, die unter Topiramamat schwanger werden, auf das erhöhte Risiko von Lippenkiefergaumenspalten aufmerksam gemacht werden.

Quelle

Hunt S, et al. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71:272-6.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Diabetische Nephropathie

Aliskiren kombiniert mit Losartan bei Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie

Ob der neue direkte Renin-Inhibitor Aliskiren (Rasilez®) zusätzlich zu einer als nephroprotektiv geltenden Losartan-Therapie die nephroprotektiven Wirkungen der Behandlung erhöht, wurde nun in einer Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Der primäre Studienendpunkt (Albumin-Creatinin-Quotient) war in der Aliskiren-Gruppe signifikant besser. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit solcher Kombinationen sollten aber in Studien mit längerer Therapiedauer noch bestätigt werden.

In den 90er Jahren wurden die ACE-Hemmer und später Angiotensin-II-

Rezeptorantagonisten zur Therapie der arteriellen Hypertonie eingeführt,

inzwischen gelten beide als nephroprotektiv und sind daher insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Antihypertonika der ersten Wahl. Beide Substanzgruppen wirken über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Seit September 2007 ist mit Aliskiren (Rasilez®) eine neue Substanz verfügbar, die ebenfalls über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkt, aber mit einem anderen Wirkungsmechanismus. Aliskiren ist ein oraler direkter Renin-Inhibitor (siehe Kasten).

Nun wurde in einer Studie der nephroprotektive Effekt einer Kombination aus Losartan und Aliskiren untersucht.

Wirkungsmechanismus Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, selektiver und direkter Inhibitor des humanen Renins. Renin ist für die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I verantwortlich. Somit werden durch Aliskiren die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt.

Andere Substanzen, die am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angreifen, wie ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, verursachen einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität. Bei Einnahme von Aliskiren nimmt die Renin-Konzentration bei Bluthochdruckpatienten um etwa 50 bis 80% ab.

[nach Fachinformation Rasilez® Stand August 2007]

Studiendesign

In die randomisierte, doppelblinde AVOID-Studie (AVOID = Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes) wurden 599 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Proteinurie (Albumin-Creatinin-Quotient > 300 mg/g bzw. > 200 mg/g bei Patienten, die bereits Arzneistoffe einnahmen, die das RAAS hemmen) aufgenommen. Zunächst erhielten alle Patienten in einer dreimonatigen offenen Run-in-Phase 100 mg/d Losartan und weitere Antihypertensiva, um einen Blutdruck von maximal 130/80 mmHg zu erreichen. Dabei waren Antihypertensiva, die das RAAS inhibieren, nicht erlaubt. Dann bekamen die Patienten zusätzlich entweder Aliskiren (150 mg/d für 3 Monate, anschließend bis 300 mg/d für weitere 3 Monate) oder Placebo.

Primärer Studienendpunkt war die Reduktion des Albumin-Creatinin-Quotienten, gemessen in einer Morgenurinprobe nach 6 Monaten.

Ergebnisse

Die Behandlung mit täglich 300 mg Aliskiren zusätzlich zu 100 mg Losartan reduzierte den mittleren Albumin-Creatinin-Quotienten im Vergleich zu Losartan plus Placebo um 20% (95%-Konfidenzintervall 9–30; $p < 0,001$; Abb. 1). Bei 24,7% der Patienten, die Aliskiren erhielten, konnte der Quotient um 50% oder mehr reduziert werden. In der Placebo-Gruppe betrug dieser Anteil nur 12,5% ($p < 0,001$). Die Verschlechterung der Nieren-

funktion war tendenziell während der 24-wöchigen Studiendauer in der Aliskiren-Gruppe geringer: Die glomeruläre Filtrationsrate hatte in der Aliskiren-Gruppe um 2,4 ml/min und in der Placebo-Gruppe um 3,8 ml/min jeweils pro 1,73 m² abgenommen ($p = 0,07$).

Der Blutdruck der Patienten unterschied sich am Ende der Studie kaum. Der systolische Wert war in der Aliskiren-Gruppe um 2 mmHg, der diastolische Wert um 1 mmHg niedriger, was darauf hindeutet, dass die positiven Wirkungen von Aliskiren auf die Nieren unabhängig von der Blutdrucksenkung waren.

Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich häufig.

Diskussion

Die Studie könnte so interpretiert werden, dass Aliskiren, unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung und zusätzlich zu einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, nephroprotektive Eigenschaften hat; diese Schlussfolgerung könnte aber auch verfrüht sein. Einerseits wurde das primäre Studienziel, die signifikante Reduktion des Albumin-Creatinin-Verhältnisses, signifikant erreicht. Andererseits kann man bemängeln, dass die Studiendauer (½ Jahr) zu kurz war, um einen möglichen Einfluss auf eine klinisch relevante Progression der Nephropathie zu zeigen. Auch die Unbedenklichkeit der Kombination, mit zweifachem „Angriff“ am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sehen Kritiker noch nicht als erwiesen an. Ein mögliches Problem sehen sie

in der Inzidenz erhöhter Kalium-Werte. Erhöhte Laborwerte für Kalium (> 6,0 mmol/l) wurden bei 14 (4,7%) der Patienten, die mit Aliskiren und Losartan behandelt wurden, gefunden, gegenüber nur 5 (1,7%) der Placebo-Gruppe ($p = 0,06$). Allerdings war bei 9 der 14 Patienten wiederum festgestellt worden, dass die Kalium-Werte bereits vor Studienbeginn bei 5,1 mmol/l oder höher lagen, weswegen sie eigentlich nicht hätten in die Studie eingeschlossen werden dürfen. Ein Teil wurde ausgeschlossen, als diese Werte vorlagen.

Fazit

Die Ergebnisse sind vielversprechend, es liegen aber noch zu wenige Erfahrungen an einem breiteren Patientenkollektiv vor – beispielsweise waren Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min ausgeschlossen. Auch sollten Studien mit einer längeren Therapiedauer (> 6 Monate) und entsprechenden Arzneistoff-Kombinationen durchgeführt werden, um die Unbedenklichkeit zu beweisen.

Quellen

Parving HH, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358;2433–46.

Ingelfinger JR. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2008;358;2503–5.

Bettina Christine Martini,
Legau

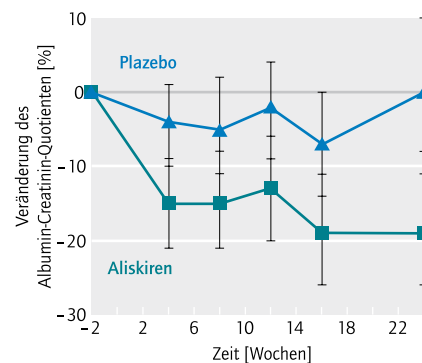


Abb. 1. Reduktion des Albumin-Creatinin-Quotienten bei Typ-2-Diabetikern mit Proteinurie mit Losartan plus Aliskiren versus Losartan plus Placebo

Akute intrazerebrale Blutung

Rekombinanter Faktor VIIa nicht wirksam

Die Behandlung einer zerebralen Blutung mit Faktor VIIa hat keine Auswirkungen auf das Überleben oder den funktionellen Outcome.

Hintergrund

Intrazerebrale Blutungen sind seltener als zerebrale Ischämien, haben aber eine schlechtere Kurzzeitprognose mit einer Mortalität von bis zu 40% in den ersten 30 Tagen. Bei 70% aller Patienten zeigt sich in den ersten Stunden eine Zunahme des Blutungsvolumens bei konsekutiven Computertomographien. Daher lag es nahe, rekombinanten Faktor VIIa (INN: Eptacog alfa [aktiviert]; NovoSeven®) zur Verhinderung eines Wachstums der zerebralen Blutung einzusetzen. In einer Phase-II-Studie zeigte sich auch die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes [1]. Der endgültige Beweis der Wirksamkeit sollte durch eine große Phase-III-Studie erbracht werden [2].

Studiendesign und -ziel

In die Studie wurden 841 Patienten mit in der Bildgebung nachgewiesener intrazerebraler Blutung eingeschlossen. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. 268 Patienten erhielten Placebo, 267 erhielten 20 µg/kg Körpergewicht [KG] Faktor VIIa und 297 Patienten erhielten 80 µg/kg KG Faktor VIIa. Die Behandlung musste innerhalb von vier Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome einsetzen. Der primäre Endpunkt war ein schlechter Outcome definiert als ein Wert von 5 (schwere Behinderung) oder 6 (Tod) auf der modifizierten Rankin-Skala 90 Tage nach dem Schlaganfall.

Ergebnisse

Über die drei Randomisierungsgruppen hinweg ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit eines schlechten Outcomes. Diese betrug 24% in der Placebo-Gruppe, 26% bei der niedrigen Dosis von Faktor VIIa und 29% bei der Gruppe, die eine hohe Dosis von Faktor VIIa erhielt. Auch für die Sterblichkeit, den Barthel-Score (zur systematischen Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen) und den National-Institute-of-Health-Schlaganfall-Score (NIHSS, zur Beurteilung des Schweregrads eines

Schlaganfalls) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen. Myokardinfarkte waren mit 5 versus 3 und zerebrale Ischämien mit 3 versus 1 in der Gruppe, die die hohe Dosis von Faktor VIIa erhielt, häufiger als in der Placebo-Gruppe. Eine Behandlung mit 80 µg/kg KG Faktor VIIa führte allerdings zu einer signifikant geringeren Volumenzunahme der Blutung. Die Volumenzunahme betrug 26% in der Placebo-Gruppe, 18% bei der niedrigen Dosis ($p=0,09$ vs Placebo) und 11% ($p<0,001$ vs Placebo) bei der hohen Dosis von Faktor VIIa.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie sind frustrierend. Insbesondere ist es schwer zu erklären, wie der Unterschied zwischen der Phase-II-Studie, die immerhin 399 Patienten aufwies, und der jetzigen Studie zustande kommt. Ein wesent-

licher Unterschied war, dass in der vorliegenden Phase-III-Studie intraventrikuläre Blutungen bei den Patienten, welche die hohe Dosis von Faktor VIIa erhielten, mit 41% häufiger waren als in der Placebo-Gruppe mit 29%. Es ist bekannt, dass der Einbruch von Blut in die Ventrikel die Prognose verschlechtert. Ein weiterer Unterschied war der deutlich bessere Outcome in der Placebo-Gruppe in dieser Studie verglichen mit der Phase-II-Studie. Letztendlich ist auch nicht auszuschließen, dass das Ergebnis der Phase-II-Studie durch Zufall bedingt war.

Quellen

1. Mayer SA, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777–85.
2. Mayer SA, et al. for the FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127–37.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Zerebrale Blutung

Therapie mit CSE-Hemmern – Prognose und Rezidivblutung

Die Einnahme von CSE-Hemmern verbessert die Prognose von intrazerebralen Blutungen nicht. Sie hat auch keinen Einfluss auf die Rate von Rezidivblutungen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Anwesenheit von CSE-Hemmern im Kreislauf die Prognose von zerebralen Ischämien und Blutungen beeinflusst. Darüber hinaus zeigte sich in der SPARCL-Studie (The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels), dass es unter Einnahme von Atorvastatin (Sortis®) vermehrt zu Blutungen kam [1]. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob CSE-Hemmer das Ergebnis und die Häufigkeit von Rezidivblutungen beeinflussen. Es handelt

sich um eine prospektive Kohortenstudie am Department of Neurology am Massachusetts General Hospital in Boston. Die Studie stützt sich auf 795 Patienten, die zwischen 1998 und 2005 aufgenommen wurden. Alle Patienten, die die initiale Blutung um 90 Tage überlebten, wurden in die Studie eingeschlossen. Alle sechs Monate erfolgte eine Nachuntersuchung über einen Telefonkontakt. Dabei wurden auch eingenommene Medikamente erfasst. Die hier veröffentlichten Daten stammen von 629 Patienten mit intrakraniellen

Blutungen. 149 (24%) nahmen vor der Blutung bereits CSE-Hemmer ein. Die Einnahme von CSE-Hemmern vor der Indexblutung hatte keinen Einfluss auf den funktionellen Outcome nach 90 Tagen ($p = 0,84$) oder die Mortalität, die in beiden Gruppen 45% betrug ($p = 0,93$). Auch das Volumen der Blutungen war in beiden Gruppen gleich ($p = 0,18$). Das multivariate Odds-Ratio für funktionelle Unabhängigkeit bei den Patienten, die vor der Blutung CSE-Hemmer eingenommen hatten, betrug 1,16 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,62$). Patienten, die erst nach dem stationären Aufenthalt mit CSE-Hemmern behandelt wurden (35% der Patienten), hatten ein identisches Risiko, eine erneute Blutung zu erleiden.

Kommentar

Diese Studie widerlegt klinisch zum wiederholten Mal die Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen. Entgegen den Ergebnissen der Tierexperimente sind CSE-Hemmer nicht in der Lage, die Schwere und den Ausgang einer intrazerebralen Blutung positiv zu beeinflussen. Im Gegensatz zur SPARCL-Studie führte die Einnahme von CSE-Hemmern hier nicht zu einer vermehrten Rate an Blutungen. Dies mag aber daran liegen, dass die meisten Patienten nicht mit Atorvastatin behandelt wurden und auch niedrigere Dosen von CSE-Hemmern bekamen als in der SPARCL-Studie. Kritisch

muss angemerkt werden, dass die Patienten für die Einnahme von CSE-Hemmern nicht randomisiert waren und es sich lediglich um die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie handelt.

Quellen

1. Amarenco P, et al. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
2. FitzMaurice E, et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence. *Stroke* 2008;39:2151–4.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Sekundärprävention des Schlaganfalls

Zunahme zerebraler Blutungen durch Atorvastatin?

Zerebrale Blutungen treten in der Sekundärprävention eines Schlaganfalls mit Atorvastatin häufiger auf als bei der Gabe von Placebo, so das Ergebnis einer Post-hoc-Analyse der SPARCL-Studie.

In der SPARCL-Studie (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) – der bisher größten Sekundärpräventionsstudie bei Schlaganfall – wurden Patienten entweder mit 80 mg Atorvastatin (Sortis®) pro Tag oder Placebo behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Atorvastatin bei der Reduktion ischämischer Ereignisse. Allerdings nahm die Zahl der zerebralen Blutungen in der Atorvastatin-Gruppe zu (55 unter Atorvastatin vs. 33 unter Placebo). In der vorliegenden Post-hoc-Analyse sollten die Faktoren identifiziert werden, die zu der erhöhten Blutungsrate unter Atorvastatin beitrugen.

Von den 4731 Patienten, die ursprünglich randomisiert wurden, hatten 67% einen ischämischen Insult, 31% eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und 2% eine zerebrale Blutung. Signifikante Prädiktoren für eine zerebrale Blutung waren

- Behandlung mit Atorvastatin (Hazard-Ratio [HR] 1,68; 95%-Konfi-

denzintervall [95%-KI] 1,09–2,59; $p = 0,02$),

- zerebrale Blutung als Eingangskriterium (HR 5,65; 95%-KI 2,82–11,30; $p < 0,001$),
- männliches Geschlecht (HR 1,79; 95%-KI 1,13–2,84; $p = 0,01$) und
- Alter (HR 1,42; 95%-KI 1,16–1,74; $p = 0,001$).

In einer multivariaten Analyse ergab sich als weiterer signifikanter Risikofaktor eine Hypertonie (HR 6,19; 95%-KI 1,47–26,11; $p = 0,01$). Es gab keinen Zusammenhang zwischen der LDL-Cholesterolkonzentration und den Blutungskomplikationen.

Kommentar

Diese Post-hoc-Analyse zeigt, dass offenbar Patienten, die bereits eine zerebrale Blutung als Eingangskriterium aufwiesen, ein erhöhtes Risiko haben, unter Atorvastatin eine zerebrale Blutung zu erleiden. Leider ist im Moment eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung

nicht möglich, da die Zahl der Patienten mit zerebralen Blutungen in der SPARCL-Studie zu klein war. Die übrigen Risikofaktoren für zerebrale Blutungen sind bekannt, nämlich, männliches Geschlecht, Hypertonie und zunehmendes Alter. Nicht bekannt ist, ob die Dosis von Atorvastatin zu den Blutungskomplikationen beiträgt. Erhöhte Raten zerebraler Blutungen waren in den Primär- und Sekundärpräventionsstudien mit anderen CSE-Hemmern bisher nicht beobachtet worden. Allerdings hatten diese Studien auch keine vergleichbar großen Zahlen an Patienten mit zerebraler Ischämie und zerebralen Blutungen eingeschlossen.

Quelle

Goldstein LB, et al. SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Irinotecan gut kombinierbar mit Zytostatika und Antikörpern

Irinotecan gehört zu den Standard-Zytostatika in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Kombinationen mit Antikörpern wirken synergistisch, und eine Dosisreduktion der Zytostatika in diesen Kombinationen verringert ohne Wirkungsverlust die Nebenwirkungsrate. Neue prädiktive Biomarker für EGFR-Antikörper können die Ansprechraten noch steigern. Aktuelle Daten wurden bei einer Pressekonferenz der Firma Pfizer im Rahmen des 10th World Congress on Gastric Cancer in Barcelona, Spanien, im Juni 2008 präsentiert.

Hintergrund

In den letzten Jahren hat sich in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) viel getan: Das mediane Gesamtüberleben konnte mittlerweile auf zwei Jahre und mehr verlängert werden. Dazu beigetragen haben unter anderem Irinotecan-haltige Chemotherapien und biologische, zielgerichtete Therapien. Nun geht es darum, auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Patientengruppen zu identifizieren, die besonders von den Therapien profitieren. Eine bessere Verträglichkeit ohne Verlust der Wirksamkeit kann beispielsweise mit einer Dosisreduktion erreicht werden. Die Kombination Irinotecan und Capecitabin (Campto[®], Xeloda[®]) (250 mg/m² an Tag 1), (2 x 1000 mg/m² an Tag 1–14, q3 Wochen) ist eine wirksame Kombination, allerdings treten bei der Hälfte der Patienten schwere Diarrhöen Grad 3 und 4 auf.

Phase-II-Studien

In einer Phase-II-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) wurde deshalb die Kombination von Capecitabin und Irinotecan in reduzierter Dosis (CapIri) zusammen mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) (n=120) im Vergleich mit Capecitabin, Oxaliplatin (z.B. Eloxatin[®]) (CapOx) und Bevacizumab (n=127) in der Erstlinientherapie untersucht. Die reduzierten Dosierungen von Capecitabin und Irinotecan im CapIri-Arm

betragen 2 x 800 mg/m² an Tag 1–14 bzw. 200 mg/m² an Tag 1, die Dosis für Oxaliplatin betrug 130 mg/m². Unter CapIri traten 16% Diarrhöen Grad 3 auf im Vergleich zu 21% unter CapOx. Im CapIri-Arm war das progressionsfreie Überleben tendenziell länger (12,1 vs. 10,4 Monate vs. CapOx) (Abb. 1) und die Anzahl der Therapiezyklen höher (1269 vs. 1158 Zyklen). Eine weitere Phase-II-Studie bestätigte diese Therapiestrategie in der Erstlinien-Therapie: Capecitabin/Irinotecan (XELERI; n=89), ebenfalls mit 20%iger Dosisreduktion, wurde mit Capecitabin/Oxaliplatin (XELOX; n=88) jeweils in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbitux[®]) verglichen. Im Vergleich zu XELOX traten unter XELERI weniger Durchfälle (15,7% vs. 19,3%) und sensorische Neuropathien (0% vs. 24%) auf. Auch in dieser Studie konnten mit der dosisreduzierten Capecitabin/Irinotecan-haltigen Kombination mehr Zyklen als im Vergleichsarm gegeben werden (619 vs. 536 Zyklen).

CRYSTAL-Studie

Eine individualisierte Therapie des mCRC ist mit der Bestimmung des K-ras-Mutationsstatus möglich, denn mittlerweile ist K-ras als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Cetuximab validiert. K-ras ist ein Protoonkogen und spielt in der EGFR-Signalkaskade eine Schlüsselrolle. Ist es mutiert, kommt es zur Dauerstimulation und zu einem unkontrollierten Tumor-

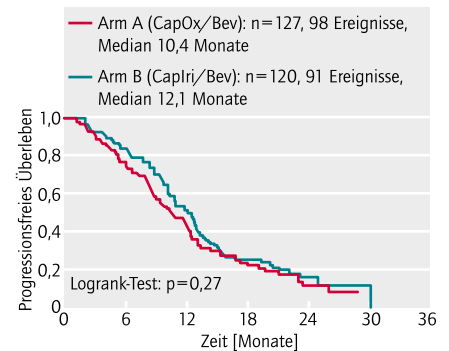


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben Capecitabin/Irinotecan plus Bevacizumab vs. Capecitabin/Oxaliplatin plus Bevacizumab (Reinacherschick A et al., ASCO 2008, Abstract 4030)

wachstum. Patienten mit mCRC, deren Tumoren K-ras-Wildtyp exprimieren, sprechen gut auf Cetuximab an, Patienten mit mutiertem K-ras profitieren dagegen nicht vom EGFR-Antikörper. Das zeigte eine retrospektive Analyse der CRYSTAL-Studie (Cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer), in der fast 1200 nicht vorbehandelte Patienten mit mCRC Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI) mit oder ohne Cetuximab erhielten. Insgesamt 540 archivierte Tumorproben konnten nachträglich analysiert werden. Mit FOLFIRI plus Cetuximab sprachen 59% und ohne den Antikörper 43% der Patienten mit K-ras-Wildtyp an (p=0,017), das entspricht einer relativen Risikoreduktion für eine Progression von 32%. Bei mutiertem K-ras-Gen konnte Cetuximab die Ansprechrate nicht erhöhen (40% vs. 36%; nicht signifikant). Das progressionsfreie Überleben betrug mit Cetuximab bei den Patienten mit K-ras-Wildtyp im Median 9,9 Monate und bei den Patienten mit mutiertem K-ras-Gen 8,7 Monate (Hazard-Ratio 0,68; p=0,017).

Quelle

Prof. Dr. Wolff Schmiegeler, Bochum, Pressekonferenz „Irinotecan beim metastasierten kolorektalen Karzinom – Aktuelle Daten vom ASCO und WCGIC 2008“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen des 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), Barcelona (Spanien), 26. Juni 2008.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Monitoring und Management klinischer Studien

Mit ICH, AMG, MPG und EU-Richtlinien
Ein Handbuch für die Praxis

Von Dr. Reinhild Eberhardt und Gerhard Fortwengel. 4., aktualisierte Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2007. 296 Seiten, DIN A5, diverse Abbildungen und Tabellen. Broschur. 72,00 Euro.

Die regulatorischen Anforderungen für klinische Prüfungen sind mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle im August 2004 erheblich gestiegen. Seit-her wurden zahlreiche ergänzende Leitlinien und Bekanntmachungen zur praktischen Handhabung beim Antrags- und Genehmigungsverfahren bei Ethik-Kommissionen und Behörden veröffentlicht. Inzwischen liegt nun praktische Erfahrung im Umgang mit diesen Dokumenten vor, die die Autoren in der 4., aktualisierten Auflage dieses Handbuchs aufgreifen. Das Standardwerk ist sowohl für Profis als auch Einsteiger geeignet und wendet sich gleichermaßen an die auf

diesem Gebiet tätigen Wissenschaftler als auch Manager.

Das Buch umfasst 10 Kapitel, die praxisrelevante Informationen in den Bereichen Gesetze und formale Grundlagen, Studienvorbereitung, Monitoring, Kostenaspekte, Qualifikation des Monitors, Qualitätssicherung, unerwünschte Ereignisse und statistische Grundlagen bieten, wobei jeweils die ICH-GCP-Anforderungen Berücksichtigung finden. Eines der Kapitel widmen die Autoren dem Management von Problemen, die in Zusammenhang mit der Durchführung von klinischen Prüfungen auftreten können. Das letzte Kapitel bietet dem Leser einen Gastbeitrag eines Experten zu den Besonderheiten von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten, deren Entwicklung zunehmend mit Hilfe von europä- bzw. weltweit gültigen Normen zu erfolgen hat. Am Ende eines jeden Kapitels befinden sich eine Literaturliste und eine Zusammenstellung der für das Kapitel relevanten Kerndokumente, so dass Leser, die detailliertere Informationen



benötigen, schnell zum jeweils benötigten Dokument gelangen können. Das Buch ist übersichtlich gestaltet und enthält am Ende jedes Unterkapitels in einem grau unterlegten Kasten eine kurze inhaltliche Zusammenfassung. Mit Hilfe eines Glossars auf den letzten Seiten des Buchs kann der Leser schnell eine Definition der wichtigsten Fachbegriffe finden.

Dr. Tanja Liebing,
Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweise

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 Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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