

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Behandlung maligner Erkrankungen der T-Zell-Reihe (T-ALL, T-LBL)



Hyperglykämiemanagement in der Klinik: Review und praktisches Vorgehen

Thromboseprophylaxe marcumarisierter Patienten mit Enoxaparin – ein Off-Label-Use?

Akuter ischämischer Schlaganfall: Alteplase auch bei Gabe nach 3 bis 4,5 Stunden wirksam und sicher

Operationen bei Herzkranken: Perioperative Metoprolol-Gabe – weniger Herzinfarkte, aber mehr Todesfälle

2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 2
Februar 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich)
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Saubele
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

Übersichten

Dieter Hoelzer und Nicola Gökbüget, Frankfurt

Behandlung maligner Erkrankungen der T-Zell-Reihe (T-ALL, T-LBL)



35

Zertifizierte Fortbildung

43

Thorsten Siegmund, Bodo Gutt, Thomas Stock, Christoph Dodt und Petra-M. Schumm-Draeger, München

Hyperglykämie-management in der Klinik: Review und praktisches Vorgehen

45

Fragen aus der Praxis

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

Thromboseprophylaxe marcumarisierter Patienten mit Enoxaparin – ein Off-Label-Use?

53

Klinische Studie

Akuter ischämischer Schlaganfall: ECASS-III-Studie:

Alteplase auch bei Gabe nach 3 bis 4,5 Stunden wirksam und sicher

56

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

58

Fibromyalgie: Pregabalin geeignet für Langzeitbehandlung – Operationen bei Herzkranken: Perioperative Metoprolol-Gabe: weniger Herzinfarkte, aber mehr Todesfälle – ST-Hebungsinfarkt: Tirofiban verbessert ST-Segment-Abweichung nach perkutaner Koronarintervention

Kongresse, Symposien, Konferenzen

61

Postpartale Anämie: Therapie mit neuem intravenösem Eisenpräparat – EORTC-Studie: Caspofungin bei invasiver Aspergillose – Bakterielle Infektionen: Immunmodulation als Therapieprinzip – Glaukomtherapie: Gleiche Wirksamkeit von Latanoprost und Dorzolamid-Timolol-Kombination – Aktualisierte S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“: Therapieoption orientiert sich am Therapieziel – Medikamente und Leber: Eine unheilvolle Allianz – Natalizumab: Remissionsinduktion bei multipler Sklerose? – Myelodysplastische Syndrome: Neue Substanzen verbessern die Prognose

Impressum

70

Behandlung maligner Erkrankungen der T-Zell-Reihe (T-ALL, T-LBL)

Dieter Hoelzer und Nicola Gökbüget, Frankfurt

Die T-akute lymphoblastische Leukämie (T-ALL) hat an der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) des Erwachsenen einen Anteil von 25 %. T-lymphoblastische Lymphome (T-LBL) sind eine sehr seltene Subgruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (<2 %). Für die T-ALL ist der immunologische Subtyp der entscheidende Prognosefaktor. Die thymische T-ALL weist Heilungsraten von 60 bis 70 % mit zytostatischer Chemotherapie allein auf. Die Überlebensraten der frühen und reifen T-ALL sind ungünstiger (20–30 %), hier wurde jedoch eine eindeutige Verbesserung durch Stammzelltransplantation in erster Remission (>50 %) erreicht. Patienten mit T-LBL erhalten die gleiche Therapie wie Patienten mit T-ALL, allerdings ohne eine Erhaltungstherapie. Mediastinaltumoren, die für T-ALL und T-LBL typisch sind, können lebensbedrohlich sein, sprechen jedoch auf zytostatische Chemotherapie gut an. Eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung ist bei T-ALL nur bei Resttumor erforderlich, bei T-LBL wird sie in jedem Fall empfohlen. Neue molekulare Marker, Therapiestrategien zur Behandlung der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD-orientierte Therapiestrategien) und neue, insbesondere T-Linien-spezifische Substanzen werden die Heilungsaussichten der T-ALL und T-LBL weiter verbessern.

Arzneimitteltherapie 2009;27:35–42.

In der WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien werden B- oder T-lymphoblastische Leukämien und Lymphome zusammengefasst. Die Diagnose akute lymphoblastische Leukämie (ALL) oder lymphoblastisches Lymphom (LBL) wird arbiträr nach dem Ausmaß der Knochenmarkinfiltration gestellt. Ein LBL liegt bei Patienten mit einer Knochenmarkinfiltration von unter 25 % vor, als ALL wird die Erkrankung bei einer Knochenmarkinfiltration von mehr als 25 % bezeichnet.

Bisher wurde angenommen, dass die ALL und das LBL unterschiedliche Manifestationen der gleichen Erkrankung sind. Aufgrund neuer Genexpressionsanalysen kann jedoch zwischen T-ALL und T-LBL unterschieden werden, was möglicherweise die Unterschiede im klinischen Bild und im Ansprechen auf die Therapie erklären könnte [1].

Immunphänotyp

Der Immunphänotyp ist das wichtigste diagnostische Kriterium für T-ALL und T-LBL. Innerhalb der ALL beträgt der Anteil der T-ALL 25 %, Erkrankungen der B-Linie (B-ALL) liegen in 75 % der Fälle vor. Beim LBL, das wesentlich seltener ist, beträgt der Anteil der T-LBL etwa 80 %, nur 20 % der Erkrankungen betreffen die B-Linie (B-LBL).

Der Immunphänotyp ist zumindest bei der T-ALL wichtig für die Prognose und erfordert unterschiedliche Therapiemodalitäten [2, 3]. Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der immunologischen Subtypen und der korrespondierenden zytogenetischen und molekularen Aberrationen.

Die Subtypen der T-ALL, frühe (early) T-ALL, thymische (thymic) T-ALL und reife (mature) T-ALL, entsprechen verschiedenen Reifungsstufen der T-Zell-Differenzierung. Bei erwachsenen Patienten mit T-ALL zeigen etwa die Hälfte eine thymische ALL (12 %) und jeweils 6 % die prognostisch ungünstigeren Formen frühe und reife T-ALL.

Bei der kindlichen ALL ist die Gesamtinzidenz der T-ALL mit etwa 12 % deutlich niedriger. Überwiegenden Anteil hat dabei die thymische T-ALL (71 %), der Anteil der frühen und reifen T-ALL ist entsprechend niedriger. Das erklärt die Unterschiede in der Prognose und in den therapeutischen Ansätzen bei kindlicher und erwachsener T-ALL.

Das T-LBL weist die gleichen immunologischen Subgruppen wie die T-ALL auf. Im Hinblick auf die Verteilung liegen allerdings nur wenige Daten vor. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Diagnose des T-LBLs in der Regel histologisch erfolgt. Dabei erfolgt, zumindest bisher, keine eingehende Immunphänotypisierung, wie das bei der Knochenmarkaspiration der T-ALL üblich ist.

Prof. Dr. Dieter Hoelzer, Direktor Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Schaubstraße 16, 60596 Frankfurt a. Main, E-Mail: Hoelzer@em.uni-frankfurt.de
Nicola Gökbüget, Med. Klinik II, J.W. Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. Main

Tab. 1. Immunologische Subtypen der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) und korrespondierende zytogenetische/molekulare Anomalien (Ergebnisse der zentralen Diagnostik der GMALL-Studie [German multicenter adult ALL study group])

Morphologie (FAB-Klassifikation, Subtypen)	Immunophänotyp	Anteil [%]	Zytogenetik	Molekulargenetik	
L1/2	T-Linie	TdT+, cyCD3+, CD7+	24 %	t(10;14), t(11;14),	HOX11-TCR α/δ , LMO1/2-TCR α/δ ,
	Frühe (early) T-ALL	CD2-, sCD3-, CD1a-	6 %	t(1;14), p15,16 ab	TL1-TCR α/δ
	Thymische (thymic) T-ALL	sCD3 \pm , CD1a+	12 %		
	Reifzellige (mature) T-ALL	sCD3+, CD1a-	6 %		
L1/2	B-Linie	HLADR+, TdT+, CD19+	76 %		
	Pro-B-ALL	CD10-	11 %	t(4;11)	ALL1(MLL)-AF4
	Common-B-ALL	CD10+	49 %	t(9;22)	BCR-ABL
	Prä-B-ALL	CD10 \pm , cyIgM+	12 %	t(9;22), t(1;19)	BCR-ABL, E2A-PBX1
L3	Reife B-ALL	TdT \pm , CD10 \pm , sIgM+	4 %	t(8;14)	cMYC-IgH

FAB: French-American-British working group for the classification of leukemia

Molekulargenetik

Darüber hinaus gibt es in den letzten Jahren entdeckte molekulare Aberrationen bei der T-ALL [4, 5]. Es handelt sich dabei um Fusionsgene wie NUP214-ABL1, um den Nachweis gesteigerter Genexpression beispielsweise von Transkriptionsfaktoren wie ERG, BAALC, HOX11, HOX11L2 oder um Mutationen von Notch1. Als prognostisch ungünstig wurde eine Überexpression der Gene HOX11L2, BAALC und ERG beschrieben. Eher prognostisch günstig – insbesondere bei Assoziation mit der thymischen T-ALL – wurde HOX11- und Notch1-Überexpression eingestuft. Die Wertigkeit solcher molekularen Marker lässt sich letztendlich nur in prospektiven, größeren Studien überprüfen. Entscheidend ist, dass sie möglicherweise neue Ansätze („targets“) für eine molekulare Therapie („molekulares targeting“) darstellen könnten.

Minimale Resterkrankung

Die minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) (Tab. 2) bedeutet den Nachweis von leukämischen Zellen, die bei mikroskopischer Untersuchung nicht erfassbar sind.

Tab. 2. Definition der minimalen Resterkrankung (MRD) bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Definition der minimalen Resterkrankung (MRD)	Leukämische Blasten, nicht identifizierbar bei lichtmikroskopischer Untersuchung des Knochenmarks (< 1-5% Blasten)
Definition der molekularen kompletten Remission (CR)	$\leq 0,01\% = \leq 1$ leukämische Blasten in 10000 Zellen
Untersuchungsmethoden zum Nachweis residueller Blasten:	
Durchflusszytometrie	10^{-2} - 10^{-3} Blasten
Molekulargenetische Methoden:	10^{-4} Blasten
Immunglobulin(IgH)-Rezeptor und T-Zell-Rezeptor(TCR)-Gene	
Real-Time-PCR: bcr-abl	10^{-5} Blasten

Nachweis einer MRD bei 95 % der ALL-Patienten möglich, aus technischen Gründen (z. B. Versandmodalitäten, zu geringe Blastenzahl, keine eindeutigen Marker) ist der Anteil geringer

Der Nachweis einer MRD ist bei 95 % der kindlichen und erwachsenen Patienten mit ALL aufgrund der folgenden Merkmale der Leukämiezellen möglich:

- Spezifische Umlagerungen des T-Zell-Rezeptors und/oder des Immunglobulin-Rezeptors
- Individuelle Oberflächenmarkerkombinationen, die zwar als Einzelmarker nicht leukämiespezifisch sind, in der Gesamtheit aber für den leukämischen Klon charakteristisch sind
- Spezifische Fusionstranskripte bei bestimmten Leukämieformen (z. B. Philadelphia-Chromosom-positive [PH+/bcr-abl+] ALL)

Bereits jetzt ist die MRD-Bestimmung ein essenzieller Bestandteil für therapeutische Entscheidungen und zur Verlaufskontrolle bei ALL-Patienten geworden [6].

Die MRD-Bestimmung bietet mehrere Möglichkeiten:

- **Neudefinition der kompletten Remission und des Rezidivs:** Bei Patienten, die nach konventionellen Kriterien eine komplette Remission (CR) (Tab. 3) erreicht haben, kann der molekulare Remissionsstatus bestimmt werden, die sogenannte molekulare Remission. Ebenso können molekulare Rezidive detektiert werden. Diese Definition wird zunehmend als Eingangskriterium für klinische Studien mit neuen Substanzen berücksichtigt.
- **Risikoklassifikation:** Der individuelle MRD-Verlauf stellt ein wichtiges prognostisches Merkmal dar, wobei der Zeitpunkt der Risikostratifizierung und das am besten diskriminierende MRD-Niveau noch definiert werden müssen.
- **MRD-adaptierte Therapie:** Auf der Grundlage des MRD-Verlaufs werden individuelle Therapieentscheidungen geprüft. Dazu gehört die Therapieintensivierung bei Patienten mit prognostisch ungünstigem MRD-Verlauf bzw. das Therapieende bei Patienten mit mehrfach negativem MRD-Status.
- **Effektivität einzelner Therapieelemente:** Der antileukämische Effekt einzelner Therapieelemente (z. B. Konsolidierungstherapie und Stammzelltransplantation [SZT]) kann mithilfe hochsensitiver MRD-Bestimmung individuell eingeschätzt werden. Dieses Verfahren wird allerdings durch die Sensitivitätsgrenze der Methodik (10^{-4} leukämische Blasten) limitiert.

Es ist daher unbedingt erforderlich, Knochenmark vom Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die oben genannten Ziel-

Tab. 3. Definition des Therapieergebnisses nach konventionellen Kriterien

Komplette Remission (CR)	Anteil von 0 bis ≤ 5% Blasten im Knochenmark
Partielle Remission (PR)	Blasten-Anteil im Knochenmark von bis zu 25%
Refraktär	Kein Ansprechen auf Therapie
Rezidiv	Wiederauftreten von Blasten nach erfolgter Remission

strukturen zu analysieren, da nur bei Verfügbarkeit von Primärmaterial patientenspezifische Verlaufskontrollen möglich sind.

Prognosefaktoren

Die „klassischen“ Prognosefaktoren (z.B. initiale Leukozytenzahl, chromosomale Aberration, Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie) bei der ALL des Erwachsenen wurden weltweit in zahlreichen Studien bestätigt und behalten ihre prognostische Bedeutung auch in aktuellen Studienprotokollen [3].

Durch die Verbesserung der immunologischen und molekulargenetischen Diagnoseverfahren wurden weitere Hochrisikokriterien identifiziert. **Tabelle 4** zeigt die im aktuellen Therapieprotokoll der deutschen multizentrischen Studien für die ALL des Erwachsenen (GMALL, German multicenter adult ALL study group) definierten Hochrisikofaktoren. Diese Prognosefaktoren – für T-ALL hervorgehoben – haben einen signifikanten Effekt auf das leukämiefreie Überleben. Sie bilden in den GMALL-Studien die Grundlage für

- die Risikostratifizierung,
- die Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation und
- den Einsatz innovativer/experimenteller Substanzen.

Klinik und Symptome

Die Patienten weisen häufig eine uncharakteristische Verschlechterung des Allgemeinbefindens auf, bei einem Drittel der Patienten stehen Infektionen, Fieber und Blutungen im Vordergrund. Ursache dafür ist die Knochenmarkinfiltration mit leukämischen Blasten und der daraus resultierende Mangel an normalen Blutzellen mit Anämie, Thrombopenie und Granulozytopenie.

Bei Patienten mit T-LBL sind in der Regel die peripheren Blutwerte normal. Dies erklärt sich dadurch, dass im Gegensatz zur T-ALL keine Infiltration des Knochenmarks vorliegt und die Patienten somit eine bessere Knochenmarkreserve aufweisen.

Über 70% der Patienten mit T-ALL und 90% der Patienten mit T-LBL weisen einen Mediastinaltumor auf. Häufig führt dieser zu Dyspnoe und oberer Einflusstauung und erfordert sofortiges Handeln.

Die immunologischen Subtypen der T-ALL unterscheiden sich in klinischen Merkmalen wie Alter und Inzidenz von Mediastinaltumoren. Im Vergleich zur B-ALL haben Patienten mit T-ALL auch häufiger einen initialen ZNS-Befall (**Tab. 5**).

Tab. 4. Ungünstige Hochrisikokriterien einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) bei Erwachsenen in den GMALL-Studien (Hochrisikofaktoren für T-ALL fett gedruckt)

Leukozytenzahl	B-Vorläufer-ALL > 30 000/μl
Immunologischer Phänotyp	Pro-B-ALL, frühe T-ALL, reife T-ALL
Zytogenetische und molekulare Marker	t(9;22) bcr-abl t(4;11) mll-af4 Komplex aberranter Karyotyp
Therapieansprechen	Spätes Ansprechen, komplette Remission (CR) > 3–4 Wochen Persistierende minimale Resterkrankung

Behandlungsstrategien

T-ALL

Die Therapie der ALL basiert im Wesentlichen auf einer intensiven Chemotherapie mit wechselnden Zytostatika-Kombinationen. Sie wird gegebenenfalls ergänzt durch eine Strahlentherapie und Stammzelltransplantation. Da es sich bei der ALL um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung handelt, ist ein schneller Therapiebeginn erforderlich.

In Deutschland wird die überwiegende Anzahl der erwachsenen ALL-Patienten im Rahmen der multizentrischen ALL-Studien des Erwachsenen (GMALL) behandelt. In bisher sieben konsekutiven Studien wurden mehr als 4000 Patienten eingeschlossen. Dies stellt weltweit das größte einheitlich behandelte Patientenkollektiv der ALL des Erwachsenen dar. Die Therapie der ALL im Kindesalter erfolgt in den multizentrischen BFM-Studien (Berlin-Frankfurt-Münster) oder in Studien der COALL-Studiengruppe. In den GMALL-Studien werden Patienten aktuell im Rahmen der GMALL-Studie 07/2003 behandelt. Für T-LBL wurde eine separate Studie T-LBL 1/2004 aufgelegt.

Allgemeine Maßnahmen

Als Voraussetzung für den Therapiebeginn sollten einige allgemeine Maßnahmen eingeleitet werden wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Zur Vorbeugung einer übermäßigen Harnsäurebildung und einer Uratnephropathie sollten die Patienten außerdem Allopurinol (z. B. Zyloric®)

Tab. 5. Klinische Manifestation der T-ALL-Subtypen und der T-LBL-Zahlen der GMALL- und T-LBL-Studien

Immunologischer Subtyp	Klinische Charakteristik
Frühe (early) T-ALL	Mediastinaltumor (50%) Alter (24% > 50 Jahre) ZNS-Befall (9%)
Thymische (thymic) T-ALL	Mediastinaltumor (75%)
Reife (mature) T-ALL	Jüngeres Alter (6% > 50 Jahre) Hohe Leukozytenzahlen > 50 000/μl (48%) ZNS-Befall (7%)
T-LBL	Jüngeres Alter (50% < 50 Jahre) Mediastinaltumor (95%) Pleuraergüsse (30%) Stadium III/IV (61%)

T-ALL: T-akute lymphoblastische Leukämie; T-LBL: T-lymphoblastisches Lymphom

erhalten. Bei großer Zellmasse hat sich der Einsatz von Rasburicase (Fasturtec®) zum raschen Harnsäureabbau bewährt.

Blutungs- und Infektionsprophylaxe

Von besonderer Bedeutung ist eine adäquate Infektions- und Blutungsprophylaxe, da unter der Induktionstherapie häufig prolongierte Phasen von Granulozytopenie und Thrombozytopenie auftreten.

Bei der Therapie mit Asparaginase (z. B. Erwinase®) ist eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter (insbesondere Fibrinogen, Antithrombin III [ATIII], Prothrombinzeit [PTT], Fibrinospaltprodukte, D-Dimere) erforderlich und gegebenenfalls muss eine Substitution mit Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP), ATIII oder Fibrinogen bzw. ein Abbruch der Asparaginase-Therapie erfolgen. Bei Thrombosen kann auch eine hereditäre Störung des Gerinnungssystems vorliegen. Am häufigsten ist die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) mit einer Inzidenz von etwa 5% in der Normalbevölkerung [7].

Die Infektionsprophylaxe sollte dem Ausmaß der zu erwartenden Granulozytopenie angepasst werden. Unter der Induktionsphase II und nach Konsolidierungszyklen mit Hochdosis-Cytarabin (Cytosinarabinosid [AC], z. B. Alexan®) können schwere Granulozytopenien mit Granulozytenwerten unter 500/µl, die mehr als zehn Tage anhalten, auftreten. Dabei besteht ein erhöhtes Risiko bakterieller (zunehmend grampositive Erreger) und fungaler (zunehmend Aspergillus) Infektionen. Bestandteil der Infektionsprophylaxe sind allgemeine hygienische Maßnahmen, eine Prophylaxe mit Antibiotika und Antimykotika, adäquate Infektionsdiagnostik bei febriler Neutropenie und eine konsequente empirische Antibiotika-Therapie.

Wachstumsfaktoren

Auch der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF, Filgrastim – z. B. Neupogen®) im Rahmen der Supportivtherapie, hat sich als sinnvoll erwiesen [8]. Ziel ist eine Reduzierung der Neutropeniedauer, der Inzidenz febriler Episoden und dokumentierter Infektionen. In den laufenden GMALL-Studien wird G-CSF bei initialer oder eintretender Granulozytopenie unter 500/µl gegeben. Insgesamt soll die G-CSF-Gabe zu einer verbesserten Durchführung der Chemotherapie mit besserer Zeit- und

Dosis-Compliance erreicht werden. Es bleibt jedoch offen, ob damit letztlich eine Verbesserung des leukämiefreien Überlebens erreicht werden kann.

Zytostatische Chemotherapie

Die zytostatische Chemotherapie der ALL erfolgt in mehreren Phasen. Die Induktionstherapie dient dabei zunächst der raschen Reduktion der Tumorzellmasse. Nach Erreichen einer kompletten Remission muss die Therapie jedoch fortgesetzt werden, da sonst mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv auftritt. In Abhängigkeit von der Risikogruppe erhalten die Patienten daher wechselnde Konsolidierungszyklen mit dazwischen geschalteten Erholungsphasen und eine Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von etwa 2,5 Jahren.

Während früher die Vorphasetherapie zur vorsichtigen Zellreduktion bei Patienten mit großer Tumormasse und/oder einer Leukozytenzahl über 25000/µl empfohlen wurde, um ein Tumorlyse-Syndrom zu vermeiden, ist sie nunmehr fester Bestandteil der Induktionstherapie. Selbst bei extrem hohen Leukozytenzahlen ist eine Vorphasetherapie mit Glucocorticoiden wie Dexamethason (DEXA, z. B. Fortecortin®) oder Prednison (PRED, z. B. Decortin®) als Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan®) meistens erfolgreich. In Einzelfällen können auch Leukapheresen notwendig werden.

Frühe Komplikationen bei T-ALL und T-LBL

Eine Besonderheit ist bei T-ALL und T-LBL eine Dyspnoe und/oder eine obere Einflusstauung durch einen großen Mediastinaltumor (Abb. 1), gegebenenfalls noch verstärkt durch Pleuraergüsse oder einen Perikarderguss. In der Regel kann hier die unmittelbare Therapie mit Glucocorticoiden im Sinn der Vorphasetherapie der GMALL-Studie Abhilfe bringen.

Zu den therapeutischen Sofortmaßnahmen bei Dyspnoe gehört zudem die Entlastung durch Punktion bei großem Pleura- und Perikarderguss mit Diagnostik im Sinn eines morphologischen und immunologischen Blastennachweises.

In seltenen Fällen ist die sofortige mediastinale Bestrahlung notwendig.

Induktionstherapie

Die Standardinduktionstherapie der ALL beinhaltet in nahezu allen Protokollen in der Regel Vincristin (VCR, z. B. Cellcristin®, Onkocristin®), Prednison, Asparaginase (ASP) und ein Anthracyclinderivat.

Der Stellenwert von Dexamethason im Vergleich zu Prednison wird derzeit geprüft. Dexamethason weist im Vergleich eine höhere Zytotoxizität und eine bessere Liquorgängigkeit auf, könnte aber auch mit einer erhöhten Rate infektiöser Komplikationen assoziiert sein.

In den meisten Studien wird Asparaginase in der Induktionsphase eingesetzt. Asparaginase ist die spezifischste Substanz bei der ALL und unterscheidet sich in den Punkten Wirkungsmechanismus, Resistenz und Nebenwirkungsspektrum von anderen Zytostatika.

Die Antitumorwirkung von Asparaginase beruht darauf, dass bestimmten Leukämiezellen das Enzym Asparagin-



Abb. 1. Röntgenbild eines Mediastinaltumors

Synthetase fehlt und sie auf die Zufuhr von Asparagin angewiesen sind. Asparaginase hydrolysiert Asparagin und führt über den erniedrigten Asparagin-Gehalt im Plasma und in der Extrazellulärflüssigkeit zu einer Wachstumshemmung dieser Zellen.

Die Remissionsrate wird durch die Therapie mit Asparaginase nicht gesteigert, es kommt aber zu einer Verbesserung des leukämiefreien Überlebens (LFS = leukemia free survival).

Die drei verfügbaren Asparaginase-Präparate weisen unterschiedliche Halbwertszeiten auf und müssen entsprechend dosiert werden (native E.-coli-Asparaginase [Asparaginase medac] etwa 1 Tag, Erwinia-Asparaginase [Erwinase®] 0,6 Tage und PEG-L-Asparaginase [Oncaspar®] etwa 6 Tage). Die mit Polyethylenglykol konjugierte Form der E.-coli-Asparaginase (PEG-Asparaginase) bietet den Vorteil, dass aufgrund der längeren Halbwertszeit eine Applikation die 10-tägige Gabe von nativer E.-coli-ASP ersetzen kann. Nach den bisherigen Erfahrungen wird dabei keine höhere Rate von Nebenwirkungen beobachtet. Im Hinblick auf die antileukämische Aktivität liegen bei Erwachsenen keine vergleichenden Daten vor.

Der besonderen Wirksamkeit von Asparaginase stehen spezielle Toxizitäten wie Gerinnungsstörungen und Hepatotoxizität gegenüber, die bei der Therapieüberwachung beachtet werden müssen. Unter Asparaginase-Therapie ist eine engmaschige Überwachung und gegebenenfalls frühzeitige Substitution mit Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, ATIII, FFP) erforderlich. Bei Patienten mit vorbestehender Leberschädigung wie chronischer Hepatitis, Alkoholabusus oder vorbestehenden Gerinnungsstörungen sollte die Indikation kritisch gestellt werden.

Die Zugabe von Anthracyclinen (Daunorubicin [DNR, Daunoblastin®], weniger Doxorubicin) erhöht die Remissionsrate auf 70 bis 85%. Daunorubicin zeigte höhere Raten kompletter Remissionen und eine längere Remissionsdauer bei einer Dosisintensität von Daunorubicin in den ersten 12 Wochen. Die Applikation an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen könnte im Vergleich zu wöchentlichen Gaben ebenfalls zu einer höheren Remissionsrate führen. Die Zugabe weiterer Medikamente – Cyclophosphamid (CP), Cytarabin, Mercaptopurin (MP, Puri-Nethol®), Methotrexat (MTX, z. B. Methotrexat „Lederle“) und anderen – führt zu keiner wesentlichen Steigerung der Remissionsrate, trägt aber wahrscheinlich zur Verbesserung der Remissionsqualität und -dauer bei.

Ergebnisse der Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission, das bedeutet einem Anteil von 0 bis $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark. Die partielle Remission (PR) ist als ein Blasten-Anteil von bis zu 25% definiert.

Die Rate kompletter Remissionen nach Induktionstherapie liegt bei 80 bis 90%. Die Rate der Frühmortalität aufgrund therapie- und erkrankungsassoziierter Komplikationen innerhalb der ersten acht Therapiewochen bewegt sich je nach Alter zwischen 3% für jüngere Patienten und bis zu 20% für ältere, insbesondere Patienten über 65 Jahre. Haupttodesursache sind Infektionen, wobei am häufigsten Sepsiskämien und Pneumonien beobachtet werden, die in

jeweils der Hälfte der Fälle auf bakterielle Erreger oder Pilze zurückzuführen sind. Blutungen und Organtoxizitäten sind dagegen in den Hintergrund getreten. Eine systematische Infektionsprophylaxe ist daher für den Therapieerfolg von großer Bedeutung.

5 bis 10% der Patienten erreichen keine komplette Remission, sondern nur eine partielle Remission oder zeigen eine Erkrankungsprogredienz. Die Prognose dieser Patienten ist mit einem leukämiefreien Überleben in $< 10\%$ der Fälle sehr ungünstig. Sie sollten daher eine Salvage-Therapie unter Einbeziehung experimenteller Substanzen erhalten, um noch eine komplette Remission oder eine gute partielle Remission zu erreichen und dann einer Stammzelltransplantation zugeführt zu werden.

Ergebnisse der Induktionstherapie der T-ALL in der laufenden GMALL-Studie 07/2003

Die kompletten Remissionsraten für die T-ALL liegen bei 80 bis 93%, in Anhängigkeit vom immunologischen Subtyp der T-ALL. Die Rate der Todesfälle im Rahmen der Induktionstherapie ist entsprechend niedrig.

Konsolidierung/Intensivierungstherapie

Nach Ende der Induktionstherapie ist bei mehr als der Hälfte der erwachsenen ALL-Patienten noch eine minimale Resterkrankung ($> 10^{-4}$ residueller Blasten, MRD-positiv) nachweisbar, obwohl nach konventionellen, zytologischen Kriterien eine komplette Remission vorliegt. Ziel der Konsolidierungstherapie ist die weitere Reduzierung des leukämischen Klons, um Rezidive zu verhindern. Durch den wechselnden Einsatz verschiedener Zytostatika soll die Entwicklung resistenter Blasten verhindert werden.

Die Konsolidierungstherapie kann Zyklen mit neuen Substanzkombinationen (VP16, Amsacrin, Mitoxantron, Idarubicin u. a.), Hochdosischemotherapiezyklen und/oder eine modifizierte Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) beinhalten. Auch die Stammzelltransplantation kann als intensive Form der Konsolidierungstherapie angesehen werden.

International existieren für die Konsolidierungstherapie sehr unterschiedliche Konzepte. Obwohl keine randomisierten Studien bestehen, ist davon auszugehen, dass eine intensive Konsolidierungstherapie einen signifikanten Einfluss auf die Heilungschance hat, wie das durch historische Vergleiche innerhalb einzelner Studiengruppen belegt ist [9, 10].

Hochdosistherapien

Hochdosistherapiezyklen mit Methotrexat (HD-MTX) oder Cytarabin (HD-AC) stellen ein wesentliches Element der Konsolidierungstherapie bei der ALL des Erwachsenen und der Kinder dar. Ziel ist eine systemische Wirkung, die auch Sanktuarien wie das ZNS erfasst. Außerdem soll mit Hochdosis-Konsolidierungszyklen bei Patienten, die zuvor in kompletter Remission sind, die Leukämieelast gesenkt werden, messbar an der minimalen Resterkrankung.

Erhaltungstherapie

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sollten alle ALL-Patienten eine Erhaltungstherapie erhalten, wobei die Kom-

bination von Mercaptopurin und Methotrexat bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren die Standardbehandlung darstellt. Alle Versuche, die Erhaltungstherapie nach Induktion und intensiver Konsolidierung wegzulassen, haben zu ungünstigeren Therapieergebnissen geführt. Optimale Dauer und Zusammensetzung der Erhaltungstherapie sind jedoch unklar. Dies gilt insbesondere für die Wirksamkeit zusätzlicher Intensivierungszyklen bei definierten Subgruppen der ALL wie der T-ALL.

Letztlich wird erst die Untersuchung der minimalen Rest-erkrankung während der Erhaltungstherapie eine fundierte Entscheidung über die Notwendigkeit einer Intensivierung oder einer Beendigung der Therapie erlauben. Ob die Erhaltungstherapie für T-ALL bei Erwachsenen in der vollen Länge notwendig ist, ist derzeit offen.

ZNS-Prophylaxe

7% der ALL-Patienten weisen bei Diagnosestellung eine ZNS-Beteiligung auf. Ohne eine adäquate prophylaktische Therapie liegt das Risiko eines ZNS-Rezidivs bei bis zu 30% (historische Daten ohne ZNS-Prophylaxe). Patienten mit T-ALL weisen ein erhöhtes Risiko auf, ZNS-Rezidive zu entwickeln. Da isolierte ZNS-Rezidive meist in kurzer Zeit von einem Knochenmarkrezidiv gefolgt werden, da mit größter Wahrscheinlichkeit die Leukämiezellen vom ZNS in das Knochenmark streuen, trägt eine effektive ZNS-Prophylaxe wesentlich zu einer Verbesserung der Gesamt-Therapieergebnisse bei.

Verschiedene therapeutische Optionen stehen zur Verfügung:

- Intrathekale Gabe von Methotrexat als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Cytarabin oder einem Glucocorticoid
- ZNS-Bestrahlung
- Systemische Behandlung mit hoch dosiertem Cytarabin oder Methotrexat, da damit therapeutische Spiegel im Liquor erreicht werden

Mit der Kombination dieser therapeutischen Maßnahmen konnte die ZNS-Rezidivrate in der laufenden GMALL-Studie 07/2003 auf unter 2,5% gesenkt werden.

Die ZNS-Prophylaxe kann zu akuter und chronischer Neurotoxizität führen. Bei erwachsenen Patienten sind diese Reaktionen jedoch im Gegensatz zu Kindern klinisch weniger bedeutsam. Bei der Therapiedurchführung sollte allerdings darauf geachtet werden, dass zwischen der ZNS-Bestrahlung und nachfolgenden systemischen Hochdosistherapien mit Cytarabin oder Methotrexat ein Zeitraum von mindestens sechs Wochen eingehalten wird. Das Risiko einer Leukenzephalopathie ist insgesamt gering, steigt aber bei Patienten, die wegen eines ZNS-Rezidivs zahlreiche intrathekale Therapien in Kombination mit Bestrahlung und systemischer Hochdosistherapie erhalten haben.

Im Kontext aktueller intensiver systemischer Chemotherapien mit mehreren Hochdosisblöcken muss der Stellenwert der prophylaktischen Schädelbestrahlung erneut untersucht werden. Insbesondere stellt sich die Frage, ob die Schädelbestrahlung durch intensive Prophylaxe mit intrathekal appliziertem liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) ersetzt werden kann.

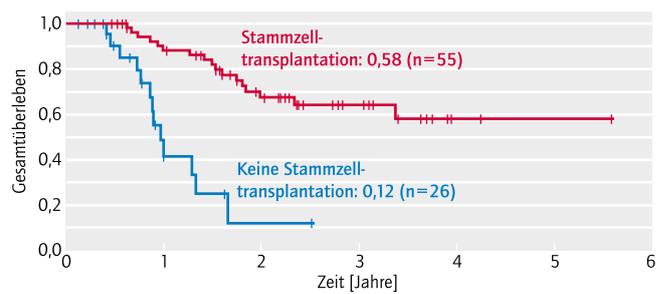


Abb. 2. Ergebnisse der Stammzelltransplantation in der Studie 07/2003 für Patienten mit früher T-ALL und reifzelliger T-ALL

Stammzelltransplantation

Während früher hauptsächlich Knochenmarkstransplantationen durchgeführt wurden, ist in jüngster Zeit die Transplantation peripherer Stammzellen bevorzugt, insbesondere wegen der einfacheren Generierung der Spender-Stammzellen durch eine Apherese.

Die Stammzelltransplantation hat in den vergangenen Jahren in der Therapie der ALL einen immer größeren Stellenwert erhalten und ist in den meisten Studien Bestandteil der Postremissions- bzw. Konsolidierungstherapien, wobei eine risikoadaptierte Indikationsstellung verfolgt wird. In den GMALL-Studien werden nur Hochrisikopatienten (d. h. keine Standardrisikopatienten, ~50%) in erster Remission transplantiert. Im Fall der T-ALL ist die Stammzelltransplantation bei Patienten mit früher und reifer T-ALL und bei Patienten mit thymischer T-ALL indiziert, die eine persistierende minimale Resterkrankung aufweisen.

Dabei kommt in erster Linie die allogene Transplantation von Geschwister-HLA-identischer oder die allogene Stammzelltransplantation von HLA-identischen Fremdspendern in Frage. Das ist besonders deshalb möglich, weil die Zahl der freiwilligen Fremdspender weltweit auf etwa 10 bis 12 Mio. zugenommen hat, davon alleine etwa 3 Mio. in Deutschland, dank insbesondere der Aktivitäten der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS).

Die autologe Transplantation peripherer Stammzellen (PBSCT) spielt eine nachgeordnete Rolle.

Abbildung 2 zeigt, dass die Stammzelltransplantation bei Patienten mit früher T-ALL und reifzelliger T-ALL zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führt.

Überleben bei Patienten mit T-ALL

Eine Literaturanalyse bei erwachsenen Patienten (nahezu 1000) mit T-ALL zeigte eine mittlere Rate kompletter Remissionen von 88% und ein Überleben nach 3 bis 5 Jahren von 40% mit einer großen Spannweite zwischen 25 und 77%. In der GMALL-Studie ist das Ergebnis der Patienten mit thymischer T-ALL, die etwa die Hälfte aller Patienten ausmachen, mit einer Wahrscheinlichkeit des Überlebens von über 60% bei 5 Jahren sehr günstig. Für die Patienten mit früher und reifzelliger T-ALL, für die das Überleben allein mit Chemotherapie 28 bis 29% beträgt, konnte durch den Einsatz der Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission das Überleben erheblich verbessert werden: Es liegt bei 52% für die frühe T-ALL und 79% bei reifer T-ALL.

T-LBL

Die Therapie der T-lymphoblastischen Lymphome hat in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel erfahren.

Zunächst wurden die Patienten nach konventionellen Non-Hodgkin-Lymphom-Protokollen behandelt, beispielsweise mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin [z. B. Adriablastin®], Vincristin, Prednison). In fünf Studien mit 114 Patienten wurde eine komplette Remissionsrate von nur 58% erzielt, bei einem krankheitsfreien Überleben (disease-free survival, DFS) von nur 36%.

Basierend auf den Erfolgen mit kurz dauernden, intensivierten Therapieblöcken (in der Regel 6 bis 8 Zyklen), insbesondere in pädiatrischen Studien für Burkitt-Non-Hodgkin-Lymphom, reife B-ALL, diffus großzelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom und andere Entitäten, konnten gute Ergebnisse für kindliche Patienten mit T-LBL erzielt werden. Diese Protokolle wurden auch in vier Studien für T-LBL des Erwachsenen angewandt und erreichten bei kleiner Patientenzahl eine Verbesserung der kompletten Remissionsrate auf 67% und des krankheitsfreien Überlebens auf 51%. Wegen der biologischen Verwandtschaft werden in jüngster Zeit Patienten mit T-LBL nach klassischen ALL-Therapieprotokollen behandelt [10]. Bei insgesamt 282 Patienten wurde eine Remissionsrate von 80% und ein krankheitsfreies Überleben von 56% berichtet. Die Besonderheit dieser Protokolle besteht in

- einer Fokussierung ALL-spezifischer Substanzen wie Asparaginase,
- einer intensivierten ZNS-Prophylaxe und
- einer verlängerten Gesamttherapie im Vergleich zu Non-Hodgkin-Lymphomen oder
- kurzen, intensiven (short intensive) Protokollen mit Hochdosistherapie (Methotrexat oder Cytosinarabosid)

In der GMALL-Studiengruppe werden die Patienten nach einem separaten Protokoll für T-LBL (GMALL T-LBL 1/2004) behandelt (Abb. 3).

Besonderheiten und Unterschiede in der Therapie der T-ALL und der T-LBL

Erhaltungstherapie

Hier besteht ein Unterschied in der Gesamttherapiedauer. Beim T-LBL werden in der Regel Induktions-, gegebenenfalls Reinduktionstherapie und die Konsolidierungszyklen durchgeführt. Die Gesamttherapie dauert etwa 1 Jahr. Die Erhaltungstherapie, die in den ALL-Protokollen in der Regel über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführt wird, entfällt.

Mediastinalbestrahlung

Die Mediastinalbestrahlung, prophylaktisch oder therapeutisch, ist ein wesentliches Therapieelement bei T-ALL und T-LBL.

T-ALL

In früheren Studien der GMALL-Studiengruppe wurde bei allen Patienten mit T-ALL eine prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums mit 24 Gy durchgeführt, unabhängig davon, ob sich der Mediastinaltumor bereits unter der zytostatischen Chemotherapie zurückgebildet hatte oder Residuen bestanden.

Die prophylaktische Mediastinalbestrahlung führt bei der T-ALL zu verlängerten und protrahierten Zytopenien, so dass in den letzten GMALL-Studien 06/99 und 07/2003 die Patienten nur noch eine Mediastinalbestrahlung mit 24 Gy erhalten, wenn nach Abschluss der Induktionstherapie ein residualer Mediastinaltumor nachgewiesen wird (residualer Mediastinaltumor ist definiert als ein Resttumor von 2 cm oder größer bzw. wenn positiver PET-Befund verfügbar ist).

T-LBL

Mit der Übertragung des Therapieprotokolls für T-ALL auf Patienten mit T-LBL wurde auch eine prophylaktische Mediastinalbestrahlung mit 24 Gy eingeführt. Bei Patienten mit T-LBL wurden jedoch gehäuft Mediastinalrezidive beobachtet (7 von 15 Gesamtrezidiven). Deshalb wurde in der laufenden Studie GMALL T-LBL 1/2004 bei allen Patienten, unabhängig davon, ob ein Resttumor besteht oder nicht,

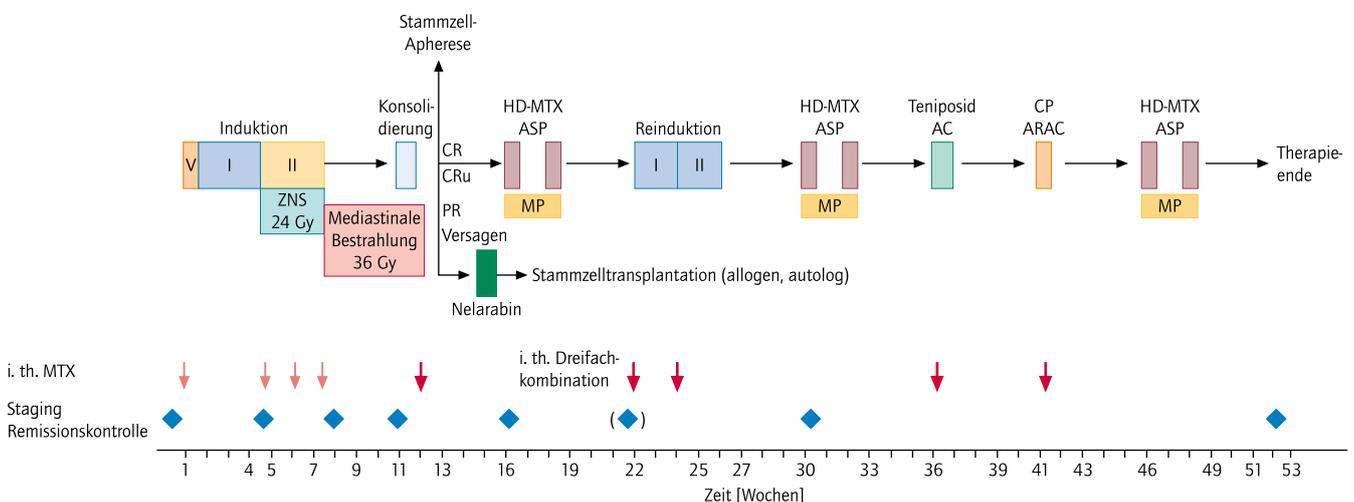


Abb. 3. Therapieschema des GMALL-Protokolls T-LBL 1/2004

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. Neue Substanzen in der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)

Substanzen	Zielstruktur/Mechanismus, Besonderheiten	Subgruppe
Monoklonale Antikörper		
Rituximab	Anti CD20	B-Linie
Alemtuzumab	Anti CD52	B-/T-Linie
Gemtuzumab	Anti CD33	CD33+ (z. B. frühe T-ALL, Pro-B-ALL)
Zytostatika		
Clofarabin	Purinanalog	n. s.
Nelarabin	Purinanalog	T-Linie
Forodesin	PNP-Inhibitor	T-Linie (B-Linie?)
Liposomale Zytostatika		
i. th. Cytarabin	Verlängerte Wirkung	ZNS-Befall
Daunorubicin	Geringere Kardiotoxizität (?)	n. s.
Vincristin	Geringere Neurotoxizität (?)	n. s.
Kinase-Inhibitoren		
Imatinib	Abl-Tyrosinkinase-Inhibitor	PH+/bcr-abl+
Dasatinib	Abl-Src-Kinase-Inhibitor	PH+/bcr-abl+
AMN-107	Abl-Tyrosinkinase-Inhibitor	PH+/bcr-abl+
Verschiedene		
	Farnesyltransferase-Inhibitoren	(T-ALL?)
	γ-Secretase-Inhibitoren	T-ALL, Notch1 mutiert
	mTOR-Inhibitoren	n. s.
	FLT3-Inhibitoren	MLL-Gen rearrangiert
	Aurorakinase-Inhibitoren	n. s.
	Histon-Deacetylase-Inhibitoren	n. s.

n. s. = bis jetzt nicht spezifiziert; PNP = Purin-Nukleosid-Phosphorylase

eine Mediastinalbestrahlung mit erhöhter Dosis von 36 Gy durchgeführt.

Neue Substanzen in der Therapie der ALL

Die Therapie der ALL und damit der T-ALL war bis in die 90er Jahre durch Variationen der vorhandenen Zytostatika hinsichtlich Dosis- und Zeitintensität gekennzeichnet, unterstützt durch die Knochenmarkstransplantation. In der letzten Dekade hat sich das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten für die ALL erheblich erweitert (Tab. 6). Das umfasst zum einen monoklonale Antikörper, neue Zytostatika, liposomale Zytostatika, Kinase-Inhibitoren und andere verschiedenste neue Substanzen. Wesentlich ist, dass diese Therapien zum Teil eine zielgerichtete Therapie („targeted therapy“) darstellen, die auf spezifische Veränderungen der ALL zielt. Selbst diese Substanzen werden in der Regel zunächst in kleineren Studien bei refraktären und rezidierten Patienten in ihrer Effektivität und Toxizität geprüft. Einige dieser Substanzen haben inzwischen Eingang in die Primärtherapie gefunden.

Darunter sind auch Substanzen, die für T-ALL spezifisch sind, wie Nelarabin (Atriance®), das in der GMALL-Studiengruppe als größte Studie weltweit untersucht wurde und jetzt seinen Eingang in die Primärtherapie gefunden hat [11].

Ziel der GMALL-Studiengruppe ist letztlich eine Verbesserung der Heilungschancen der Patienten mit T-ALL und T-LBL durch individualisierte Therapie.

Treatment of high grade malignant T-cell leukemia and lymphoma (T-ALL, T-LBL)

25% of all adult ALLs belong to the T-cell subtype; T-lymphoblastic lymphoma are a rare subgroup (<2%) of Non-Hodgkin's Lymphoma. Immunophenotyping has the most important prognostic impact for T-ALL. Thymic T-ALL has a cure rate of 60 to 70 % with chemotherapy alone, whereas for early and mature T-ALL the outcome is inferior (20–30%), but can be improved substantially by a stem cell transplantation in CR1 (>50%). T-LBLs receive the identical treatment, however without maintenance therapy. Mediastinal tumor, a common feature for T-ALL and T-LBL, can be life threatening, however in most cases respond well to chemotherapy. Mediastinal irradiation is necessary only in case of residual tumors in T-ALL, but recommended in all patients with T-LBL.

New molecular markers, MRD-stratified treatment and new drugs, particularly T-lineage specific, will further improve the chance of cure of T-ALL and T-LBL.

Keywords: T-ALL subtypes, prognostic factors, minimal residual disease, mediastinal tumor

Literatur

1. Uyttebroeck A, Vanhentenrijk V, Hagemeijer A, Boeckx N, et al. Is there a difference in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma? *Leuk Lymphoma* 2007;48:1745–54.
2. Gökbüget N, Thiel E, Beck J, et al. Improved outcome in adult T-ALL by risk-adapted treatment strategies [Abstract]. *Blood* 2004;104:#682
3. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71:123–31.
4. Baak U, Gökbüget N, Orawa H, Schartz S, et al. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: Experience of the German multicenter ALL study group (GMALL). *Leukemia* 2008;22:1154–60.
5. Baldus CD, Martus P, Burmeister T, Schartz S, et al. High expression of the ETS transcription factor ERG predicts adverse outcome in acute T-lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2006;22:4714–20.
6. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbüget N, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107:1116–23.
7. Nowak-Göttl U, Aschka I, Koch HG, Boos J, et al. Resistance to activated protein C (APCR) in children with acute lymphoblastic leukemia – the need for a prospective multicenter study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:761–4.
8. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood* 1995;86:444–50.
9. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig WD, et al. (1993). Follow-up of the first two successive German multicenter trials for adult ALL (01/81 and 02/84). *Leukemia* 1993;(Suppl 2):130–4.
10. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788–801.
11. Hoelzer D, Gökbüget N, Digel W, Faal T, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:4379–85.
12. Gökbüget N, Arnold R, Atta J, et al. Compound GW506U78 has high single-drug activity and good feasibility pretreated relapsed T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) and offers the option for cure with stem cell transplantation [Abstract]. *Blood* 2005;106:#150.

Behandlung maligner Erkrankungen der T-Zell-Reihe

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage trifft zu?

- A ALL und LBL unterscheiden sich im Ausmaß der Knochenmarkinfiltration.
- B T-ALL ist häufiger als B-ALL.
- C T-LBL ist seltener als B-LBL.
- D T-ALL und T-LBL unterscheiden sich nicht beim Ansprechen auf verschiedene Therapien.

2. Minimale Resterkrankung (MRD): Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die MRD-Bestimmung ist ein essenzieller Bestandteil für therapeutische Entscheidungen.
- B Leukämische Blasten sind bei lichtmikroskopischer Untersuchung des Knochenmarks identifizierbar.
- C Die MRD-Bestimmung prägt zunehmend therapeutische Entscheidungen.
- D Voraussetzung zur Verlaufsbestimmung ist das Vorliegen von Knochenmark zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

3. Welche Aussage ist falsch? Typische erste Symptome und klinische Manifestationen von T-ALL bzw. T-LBL sind:

- A Verschlechterung des Allgemeinbefindens
- B Dyspnoe bei Mediastinaltumor (70 bis 90 %)
- C Entgleisung der peripheren Blutwerte bei T-LBL
- D Etwa 9 % ZNS-Befall bei früher T-ALL

4. Der Standard für die Induktionstherapie der T-ALL beinhaltet in der Regel:

- A Vincristin, ein Anthracyclin, Prednison (oder Dexamethason) und Asparaginase
- B Vincristin, Cyclophosphamid und Methotrexat
- C Cyclophosphamid, ein Anthracyclin und Asparaginase
- D Methotrexat, Mercaptopurin und Cytarabin

5. Welche Aussage ist falsch? Neben der zytostatischen Chemotherapie bei T-ALL können nötig sein:

- A Allopurinol zur Vermeidung einer übermäßigen Harnsäurebildung
- B Infektionsprophylaxe mit Antibiotika
- C Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren
- D Prophylaktische Blutverdünnung mit Phenprocoumon

6. Welche Aussage trifft nicht zu? Nach der initialen Chemotherapie bei T-ALL

- A folgt eine Konsolidierungstherapie zum Beispiel in Form einer Hochdosischemotherapie.
- B folgt nach der Konsolidierung eine Erhaltungstherapie von bis zu 2,5 Jahren.
- C kommt auch eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie in Frage.

- D wird immer eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt, um ZNS-Manifestationen zu verhindern.

7. Welche Aussage zur Prognose der T-ALL trifft zu?

- A Das 5-Jahres-Überleben liegt insgesamt über 80%.
- B Die Prognose hängt nicht vom immunologischen Subtyp (thymisch, früh oder reif) ab.
- C Bei früher und reifer T-ALL wurden Fortschritte durch Stammzelltransplantation nach erster kompletter Remission erreicht.
- D Bei früher und reifer T-ALL ist durch Hochdosischemotherapie ein Langzeitüberleben von mehr als 60% erreichbar.

8. Welche Aussage zur Therapie der T-LBL trifft zu?

- A Die besten Erfolge bringen klassische Non-Hodgkin-Lymphom-Protokolle.
- B Kurz dauernde, aber intensivierete Therapieblöcke bringen keine Verbesserung.
- C Asparaginase ist bei T-LBL unwirksam.
- D Die Therapiedauer beträgt in der Regel etwa 1 Jahr.

9. Mediastinalbestrahlung: Welche Aussage trifft zu?

- A In den letzten GMALL-Studien wurde bei T-ALL unabhängig von der Resttumorgröße eine prophylaktische Strahlentherapie durchgeführt.
- B Wenn bei T-ALL ein Resttumor von > 2 cm besteht, ist eine Dosis von ≥ 36 Gy indiziert.
- C Bei T-LBL wird in der GMALL T-LBL-Studie die hohe Dosis von 36 Gy geprüft, unabhängig von der Resttumorgröße.
- D Bei T-LBL sind Mediastinalrezidive selten und eine prophylaktische Bestrahlung daher nicht indiziert.

10. Welche Aussage zu neuen Substanzen in der Therapie der ALL trifft zu?

- A Nelarabin ist ein CD33-Antikörper.
- B Rituximab ist ein CD20-Antikörper.
- C Imatinib wirkt nicht bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL.
- D Neue Therapien bei ALL werden zunächst in der Primärtherapie untersucht.

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 12/2008

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Behandlung maligner Erkrankungen der T-Zell-Reihe

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. Februar 2009 bis
15. März 2009)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. März 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"/>

Hyperglykämie-Management in der Klinik: Review und praktisches Vorgehen

Thorsten Siegmund, Bodo Gutt, Thomas Stock, Christoph Dodt und Petra-M. Schumm-Draeger, München

Bis vor kurzem wurde während eines stationären Aufenthalts eine normnahe Blutzuckerhomöostase als nicht relevant, die Hyperglykämie als Konsequenz der akuten Erkrankung, als medizinischer Stress betrachtet. Bekannt war zwar, dass eine Infektion, Sepsis oder jede andere Form von Stress im Rahmen einer schweren Erkrankung die Hyperglykämie weiter verschlechtern kann, sogar dass die Höhe des Blutzuckers bei Aufnahme ins Krankenhaus Einfluss auf den Heilungsprozess nimmt, oder die Prognose verschlechtert. Dennoch wurde ein strukturiertes Hyperglykämie-Management, entweder aufgrund mangelndem medizinischem Training, aber auch aufgrund der Angst vor möglichen Hypoglykämien, oft nicht praktiziert.

Die mittlerweile umfassend vorliegende Studienlage hat hier zu einem Umdenken geführt.

Beginnend auf Intensivstationen, jedoch auch zunehmend auf Normalstationen, erfolgt ein strukturiertes Hyperglykämie-Management, idealerweise unterstützt durch ein interdisziplinäres Team aus Diabetologen, Diabetesberater und Ernährungsberater, das zu einer verbesserten medizinischen Prognose der betroffenen Patienten bei gleichzeitiger Reduktion des Gesamtressourcenverbrauchs in den Kliniken führt.

Ziel dieses Übersichtsbeitrags ist es, durch Aufarbeitung aktueller Literatur herauszustellen, welche Patienten und welche Bereiche eines Klinikums von der kurzfristigen Blutzuckeroptimierung profitieren. Gleichzeitig wird ein Überblick über das praktische Vorgehen in der Klinik vermittelt.

Arzneimitteltherapie 2009;27:45–52.

Bis vor einigen Jahren galt eine Hyperglykämie bei stationär behandelten Patienten lediglich als Begleiterscheinung der für die Aufnahme verantwortlichen Erkrankung. Allenfalls akzeptierte man einen Zusammenhang zwischen erhöhter Blutzuckerkonzentration und Infektionen bzw. Wundheilungsstörungen [1]. Eine konsequente strukturierte Hyperglykämie-therapie, mit dem Ziel, normnahe Blutzuckerkonzentrationen zu erlangen, wurde nur selten praktiziert. Gründe hierfür liegen zum Großteil in dem nicht mehr ausreichend vorhandenen Training junger Assistenzärzte in deutschen Kliniken zur Durchführung einer differenzierten Insulintherapie, in der Furcht vor Hypoglykämien und zum Teil auch in der Unwissenheit vieler Beteiligten über die prognostische Relevanz erhöhter Blutzuckerwerte. Nicht unerheblich ist auch das Problem der in den letzten Jahren erfolgten Stellenreduktion im pflegerischen Bereich. Die notwendige Kontrolle der Blutzuckerwerte durch Pflegekräfte stößt nicht selten aufgrund der eingeschränkten zeitlichen Valenzen an Grenzen.

Benefit durch strukturiertes Hyperglykämie-Management

Zunehmende Evidenz, dass ein strukturiertes Hyperglykämie-Management mit dem Ziel der Normoglykämie den Krankheitsverlauf vorteilhaft beeinflussen kann, hat in

den letzten Jahren zu einem kontinuierlichen Umdenken geführt. Dies zeigt sich in vielen, auch deutschen Kliniken im Bereich der Intensivstationen; hier ist vor allen Dingen auf operativen Intensivstationen ein striktes Blutzucker-Management als sinnvoll erkannt worden. Demgegenüber wird eine adäquate Blutzuckerkontrolle auf konservativen oder chirurgischen Normalstationen noch immer als weniger wichtig erachtet. Bei der Verwendung von Insulin auf Normalstationen wird meist mit nachweislich insuffizienten Korrekturschemata gearbeitet. Die im stationären Bereich häufig unumgängliche, nämlich physiologische Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Konzept, also eine intensiviertere Insulintherapie, wird nicht konsequent durchgeführt [2–4].

Dennoch setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass nicht nur eine frühzeitige, in der Folge stadiengerechte und

Dr. med. Thorsten Siegmund, Dr. med. Bodo Gutt, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München, E-Mail: thorsten_siegmund@gmx.de

Thomas Stock, Klinikdirektion, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. med. Christoph Dodt, Präklinik, interdisziplinäre Notaufnahmestation, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. med. Petra M. Schumm-Draeger, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Engelschalkinger Straße 77, 81925 München

langfristige Blutzuckeroptimierung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen im ambulanten Bereich relevant ist, sondern dass gerade auch eine kurzzeitige Blutzuckeroptimierung bei akuter Erkrankung für den Krankheitsverlauf im stationären Bereich große Relevanz besitzt.

Die Beziehung zwischen Hyperglykämie und einer akuten Erkrankung ist komplex. Ein Großteil der Problematik kann einer erhöhten Konzentration an sogenannten Stresshormonen, beispielsweise Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin zugeschrieben werden.

In verschiedenen experimentellen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass schwere Hyperglykämien (> 250 mg/dl) sehr ungünstige Effekte auf das Gefäßsystem, die Hämodynamik, das Gerinnungssystem sowie das Immunsystem haben. Bereits Blutzuckerwerte über 200 mg/dl verursachen eine über Tage bis Wochen anhaltende Leukozytenfunktionsstörung [5]. Zunächst bestätigten verschiedene retrospektive Analysen den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und ungünstigem Krankheitsverlauf bis hin zur schlechteren Langzeitprognose. Die Höhe des Blutzuckers hat direkten Einfluss auf Komplikations- und Letalitätsraten [6–8] bei Patienten mit Infektionskrankheiten, (postoperativer) Wundheilung, nach Herzinfarkt oder Schlaganfall. Dies gilt sowohl für Patienten auf Intensiv- als auch auf Normalstation.

Diese Beobachtungen treffen nicht nur auf Patienten zu, bei denen ein Diabetes mellitus bereits bekannt ist, sondern zum Teil sogar in ausgeprägterer Form auf Patienten, bei denen erstmals in der Klinik erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt werden [7].

Mittlerweile gibt es eine Reihe prospektiver randomisierter und nicht randomisierter Outcome-Studien, die den Nutzen eines strukturierten Hyperglykämie-Managements belegen. Breite Evidenz zeigt sich im Bereich der Versorgung von Patienten auf operativen Intensivstationen. In der *Herzchirurgie* reduziert die postoperative Blutzuckeroptimierung die Rate an Wund-/Sternuminfektionen, Herzversagen, Arrhythmien und Mortalitätsraten.

Bei Patienten nach Herzinfarkt wird durch ein stringentes Hyperglykämie-Management das Kurz- und Langzeitüberleben verbessert.

Patienten auf *internistischen* oder *chirurgischen Intensivstationen* zeigen eine kürzere Verweildauer auf Intensivstation, kürzere Beatmungszeiten, ein geringeres Sepsisrisiko, eine verbesserte Wundheilung, eine geringere Rate an Nierenversagen mit konsekutiver Dialysepflichtigkeit sowie eine geringere Transfusionsnotwendigkeit [9]. Klar scheint inzwischen auch zu sein, dass parallel zur Blutzuckersenkung direkte Effekte des Insulins auf Endothelfunktion und Gerinnungssystem existieren, weitere Mechanismen sind Effekte auf inflammatorische Zytokine, Matrix-Metalloproteinasen, Adhäsionsmoleküle und auf den Lipidstoffwechsel in Form einer Reduktion zirkulierender freier Fettsäuren [10–13].

Schlüsselstudien

Verschiedene Schlüsselstudien bei Patienten mit Herzinfarkt und nach koronaren Bypass-Operationen untermauern den Nutzen eines intensiven im Vergleich zu einem

konservativen Hyperglykämie-Management [14–17]. Mittlerweile wissen wir, dass die hierbei erzielten Erfolge nicht zwingend mit einer kontinuierlichen Glucose-Insulin-Kalium-Infusion zusammenhängen, sondern dass primär die erzielte Blutzuckersenkung durch Insulingaben relevant scheint [18–20]. Es wird sogar vermutet, dass hohe Insulinkonzentrationen ohne Erreichen einer normnahen Blutzuckerkonzentration möglicherweise einen proinflammatorischen Effekt haben können [21].

Obige Erkenntnisse lassen sich auf verschiedene weitere Bereiche der chirurgischen wie auch internistischen Intensivstationen [9, 22–25] inklusive Patienten mit Schlaganfall [26, 27] ausweiten.

Therapiestrategien

Verschiedene Faktoren beeinflussen das praktische Vorgehen in der Klinik. Zunächst relevant ist das Ausmaß der Insulinresistenz und der Insulinsekretionsstörung. Danach folgen Schwere der Erkrankung, Begleitmedikation (Steroide, Katecholamine) sowie Form (enteral, parenteral), Umfang und Regelmäßigkeit (Eingriffe, Untersuchungen) der Nahrungsaufnahme [2, 28].

Weiterhin relevant ist, ob es sich um einen bekannten oder neu diagnostizierten Diabetes mellitus handelt, welcher Diabetes-Typ vorliegt und welche bisherige Diabetes-Therapie vor Aufnahme bestand.

Letztlich kommen die Faktoren Aufnahmegrund und Aufnahmediagnose, Art des geplanten Eingriffs sowie die vermeintliche Dauer des Aufenthalts hinzu, um eine Entscheidung über den notwendigen Umfang und die notwendige Intensität der zu ergreifenden Maßnahmen treffen zu können. Werden oben genannte Faktoren analysiert, kann sehr schnell der anzustrebende Blutzucker-Zielbereich und die Art des therapeutischen Vorgehens, also das Therapieregime festgelegt werden.

Rasche Korrektur der Stoffwechsellage

Das für den Patienten effektivste Vorgehen zielt auf eine rasche Korrektur der Stoffwechsellage. Das heißt, dass bei festgestellter Blutzuckerentgleisung umgehend eine Therapieoptimierung bzw. -eskalation angestrebt werden muss. Verschiedene Studien belegen ein enges kritisches Zeitfenster, in dem eine Optimierung erfolgen muss, um eine erhöhte Komplikationsrate und negative Folgen für die Prognose des Patienten abzuwenden [29–31].

Bestand vor der akuten Erkrankung eine gute Glucosestoffwechselsituation, das heißt, war der Blutzucker über die letzten Tage und Wochen vor Aufnahme in einem normnahen Bereich, sind gute Voraussetzungen für einen komplikationslosen weiteren Krankheitsverlauf gegeben, wenn während der akuten Erkrankung eine weiterhin gute Blutzuckereinstellung gewährleistet ist [32, 33].

Für einen optimalen stationären Behandlungsverlauf ist prinzipiell die Blutzuckerkonzentration bei Aufnahme ins Krankenhaus als Screening-Parameter ausreichend. Er eröffnet die frühestmögliche Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Gleichzeitig kann von Beginn an mit der Anordnung von Blutzuckertagesprofilen eine kontinuierliche Therapieüberprüfung und gegebenenfalls -optimie-

Closed-Loop Insulinperfusor-Protokoll (Beispiel Glucommander)

- Startdosis in E/h = $(BZ - 60) \times 0,02$ („Initial-Faktor“)
- Stündliche BZ-Kontrollen und Anpassung des Faktors abhängig vom Blutzucker Verlauf
 - => falls $BZ > 140$ mg/dl und BZ-Abfall nach 1 Stunde $< 15\%$ => Faktor um 0,01 erhöhen
 - => falls $BZ < 100$ mg/dl => Faktor um 0,01 reduzieren
 - => falls $BZ < 60$ mg/dl => Infusion von x ml Glucose 40% ($x \text{ ml} = [100 - BZ] \times 0,4$)
- Grenzwerte sind abhängig von Station, beispielsweise Intensiv- oder Normalstation flexibel festlegbar

Anwendungsbeispiel:

Initialer BZ bei 295 mg/dl => $(295 - 60) \times 0,02 = 4,7$ E/h
 Nach 1 h BZ bei 256 mg/dl, d.h. BZ Abfall $< 15\%$ => Faktor um 0,01 erhöhen => $(256 \text{ mg/dl} - 60) \times 0,03 = 4,9$ E/h
 1 h später BZ bei 205 mg/dl => $(205 - 60) \times 0,03 = 3,6$ E/h
 1 h später BZ bei 168 mg/dl => $(168 - 60) \times 0,03 = 2,7$ E/h
 1 h später BZ bei 115 mg/dl => $(115 - 60) \times 0,03 = 1,5$ E/h
 1 h später BZ bei 68 mg/dl => Faktor um 0,01 reduzieren
 => $(68 - 60) \times 0,02 = 0,2$ E/h
 1 h später BZ bei 98 mg/dl => $(98 - 60) \times 0,02 = 0,8$ E/h
 1 h später BZ bei 110 mg/dl => $(110 - 60) \times 0,02 = 1,0$ E/h

zung eingeleitet werden. Von zusätzlichem Nutzen ist der HbA_{1c} -Wert, der bei der Festlegung und weiteren Planung der Therapie, auch für den Zeitraum nach der Entlassung, weiterhelfen kann.

Insulintherapie

Insulinperfusor-Protokolle

Auf Intensivstationen wird bei schwer kranken, wiederholt hyperglykämisch getesteten Patienten das Insulin kontinuierlich mittels Perfusor verabreicht. Hierfür sind verschiedene Protokolle für fachlich unterschiedliche Intensivstationen publiziert. Einige der bekanntesten Protokolle wurden in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit gegenübergestellt [34]. Ein in Deutschland für internistische Intensivstationen entwickeltes, gut umsetzbares und praktikables Protokoll stammt aus der Hochschule Hannover [35].

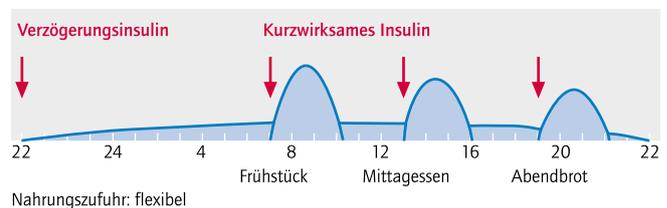
Die kurze Halbwertszeit des intravenös verabreichten Insulins (5–9 Minuten) macht die bestmögliche Blutzuckersteuerung möglich. Aus prognostischen Gründen sollte die Therapie mit einem Insulinperfusor spätestens dann aufgenommen werden, wenn bei zwei Blutzuckermessungen infolge ein Blutglucose-Wert von über 200 mg/dl festgestellt wurde. Am effektivsten sind Insulinperfusor-Protokolle, die *dynamische Dosierskalen* verwenden, das heißt, eine Änderung des Blutzuckers mit in die Dosisanpassung einbeziehen [36, 37]. Ein Beispiel für ein solches Protokoll ist im **Kasten** dargestellt. In einigen wenigen Einrichtungen ist der einer Insulindosierung zugrunde liegende Algorithmus im Perfusor hinterlegt, was die Gefahr von Fehldosierungen weiter reduziert [37]. Zumindest zu Beginn ist eine stündliche Blutzuckerkontrolle notwendig. Im weiteren Verlauf kann abhängig von der Stabilität des Blutzucker verlaufs das Intervall in der Regel auf maximal zwei Stunden ausgedehnt werden. Eine Ursache für die Vielzahl schwerer Hypoglykämien sind zu lange Messintervalle. Eine Fehleranalyse von schweren Hypoglykämien ergab, dass unter Insulinperfusortherapie häufig das maximale Messintervall von zwei Stunden überschritten wird.

Umstellung von intravenöser auf subkutane Insulin-Therapie

Nach weiterer Stabilisierung, insbesondere vor geplanter Verlegung auf Normalstation, kann eine Umstellung auf eine subkutane Insulintherapie angestrebt werden. Diese Umstellung sollte, falls umsetzbar, noch auf der Intensivstation begonnen werden, da der meist eintretende Zeitverzug auf Normalstation bis zur tatsächlichen Insulininjektion nicht unerheblich ist. Besonderes relevant ist die notwendige Überlappung der ersten subkutanen Basalinsulinapplikation mit dem weiterlaufenden Insulinperfusor. Üblicherweise sind zwei bis drei Stunden Überlappung sinnvoll. Besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erzeugt hier ein falsches Vorgehen nicht selten erhebliche Probleme aufgrund einer bei Insulinmangel sich rasch entwickelnden Ketoazidose.

Die Umstellung auf ein subkutanes Insulinschema ist weniger kompliziert als angenommen, da der intravenöse und subkutane Insulinbedarf annähernd übereinstimmen. Praktisch geht man so vor, dass man die durchschnittliche Perfusorrate der letzten drei bis vier Stunden heranzieht, um daran orientiert den voraussichtlichen Gesamt-Tagesinsulinbedarf zu bestimmen. Dieser errechnete Gesamt-Tagesinsulinbedarf wird dann jeweils zu 50 % als Basalinsulin und zu 50 % als prandiales Insulin aufgeteilt. Der prandiale Bedarf wird in einem Verhältnis von 2:1:1 auf die Hauptmahlzeiten verteilt. Die weitere Dosisanpassung erfolgt dann nach einem strukturierten Vorgehen auf den Normalstationen.

a Insulinzufuhr nach flexiblem Schema (ICT):
Gabe von kurzwirksamem Insulin (Zeit und Dosis flexibel)



b Insulinzufuhr nach starrem Schema (CT)

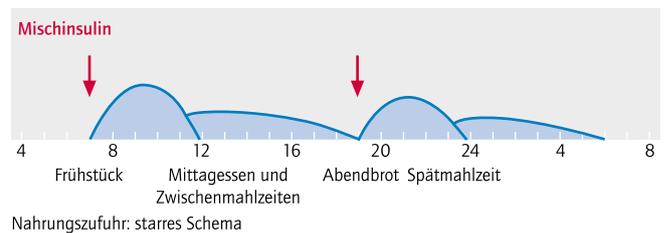


Abb. 1. Formen der Insulinsubstitution.

a. Bei der intensivierten Insulin-Therapie wird spät abends ein langwirksames Insulin appliziert und dadurch ein Basalinsulin erzeugt. Unter Berücksichtigung der vor einer Mahlzeit gemessenen Blutzuckerkonzentration und des von der Mahlzeit abhängigen Bedarfs wird die Dosis des schnell wirksamen Insulins ermittelt. Dieses wird dann jeweils vor den Mahlzeiten angewendet (Basis-Bolus-Konzept).

b. Bei der konventionellen Insulintherapie wird morgens und abends in jeweils konstanter Dosis beispielsweise eines Mischinsulins bestehend aus Normalinsulin plus Verzögerungsinsulin (NPH) appliziert. Die Aufnahme von Kohlenhydraten muss mit der Abgabe des Insulins aus dem Subkutan-Depot abgestimmt werden. Die Nahrung soll in Form kleiner über den Tag verteilter Mahlzeiten eingenommen werden, um eine gleichmäßige Zufuhr von Kohlenhydraten zu erhalten (Diät).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Auf chirurgischen wie konservativen Normalstationen wird häufig noch immer lediglich mit einem einfachen Korrekturschema auf erhöhte Blutzuckerwerte reagiert. Diese Strategie allein ist generell jedoch nicht zielführend. Statt aktiv einen normnahen Blutzuckerlauf anzustreben, ist dies eine rein reaktive Vorgehensweise, die erst dann greift, wenn bereits Blutzuckerwerte außerhalb des Zielbereichs vorliegen. Hierbei wird außer Acht gelassen, dass gerade einer ausreichenden basalen Insulinversorgung aus physiologischer Sicht eine hohe Bedeutung zukommt.

Basis-Bolus-Therapie

Beste Ergebnisse erzielt die Strategie, die das physiologische Muster der endogenen Insulinsekretion bestmöglich imitiert. Dies ist möglich durch ein intensiviertes, auch als Basis-Bolus-Therapie bezeichnetes, Insulinregime (Abb. 1a). Für das Vorgehen auf Station existieren beispielsweise von der amerikanischen Fachgesellschaft (American Diabetes Association) oder auch speziell von einzelnen Kliniken entwickelte standardisierte Dosierungsschemata.

Die Aufteilung der Insulingaben erfolgt in drei Komponenten:

- Basalinsulin zur Abdeckung des Insulinbedarfs unabhängig von der Nahrungsaufnahme
- Prandiales Insulin (kurzwirksames Inulin), der der Nahrung zugehörige Anteil
- Korrekturinsulin (kurzwirksames Inulin), das zusätzlich abhängig von der aktuellen Blutzuckerkonzentration hinzugefügt wird

Durch diese Strukturierung wird es ermöglicht, einer gestörten Blutzuckerkonzentration nicht nur „hinterherzulaufen“, sondern eine Abweichung vom Normalwert prospektiv zu vermeiden. Ein Ziel des strukturierten Hyperglykämie-Managements in der Klinik ist es, die alleinige Verwendung von Korrekturinsulin abzuschaffen.

Patienten, die bereits bei Aufnahme eine Insulintherapie erhalten, bedürfen abhängig vom Verlauf der Blutzuckerkonzentration gegebenenfalls einer Dosisanpassung.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bisher noch keine Insulintherapie erhalten haben, hat sich ein an Körpergewicht orientierter Einstieg in die Therapie bewährt. Zur Berechnung des Gesamt-Insulintagesbedarfs ist eine angenommene Insulindosis von 0,5 I.E./kg Körpergewicht [KG] sehr gut praktikabel, da der Insulinbedarf abhängig von vielen Faktoren in der Regel zwischen 0,2 und 2,0 I.E./kg KG schwankt [39, 40]. Die meisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bedürfen einer täglichen Insulindosis zwischen 40 und 100 I.E./Tag. Mit einer gewählten Startdosis von 0,3 bis 0,5 I.E./kg KG besteht somit eine minimale Hypoglykämiegefahr. Die Dosis wird im Verlauf abhängig vom Bedarf sukzessive angepasst. Nach Bestimmung des Tagesgesamtbedarfs erfolgt in einem zweiten Schritt, ähnlich dem Vorgehen bei Umstellung von i. v. auf subkutane Gabe, die Verteilung auf das Basalinsulin (etwa 40–50 %) und auf das kurzwirksame prandiale Insulin (etwa 50–60 %). Die prandiale Insulinmenge wird in ebenso einem Verhältnis von zunächst 2 : 1 : 1 auf die Hauptmahlzeiten verteilt. Korrekturinsulin wird unabhängig vom prandialen Insulin nach einem festzulegenden Korrekturschema hinzugefügt (1 I.E. senkt die Blutzuckerkonzentration um etwa 20–50 mg/dl).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 liegt der Insulinbedarf häufig niedriger. Die meisten der Patienten bedürfen einer täglichen Insulindosis von < 30 bis 50 I.E./Tag. Als Einstieg kann somit eine Startdosis zur Berechnung des Gesamt-Insulintagesbedarfs von 0,3 I.E./kg [KG] angenommen werden. Auch hier erfolgt die Verteilung auf Basalinsulin und prandiales Insulin nach obigem Schema. Für die mahlzeitenbezogene Aufteilung des prandialen Insulins hat sich ein Verhältnis von 2 : 1 : 1,5 zu den Hauptmahlzeiten als praktikabel erwiesen. Korrekturinsulin wird auch hier unabhängig vom prandialen Insulin nach einem festzulegenden Korrekturschema hinzugefügt (1 I.E. senkt die Blutzuckerkonzentration um ca. 40–70 mg/dl). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist zur Erlangung eines stabilen und ausreichend guten Blutzuckerverlaufs die Etablierung von BE-Faktoren unabdingbar. Beim Diabetes mellitus Typ 2 empfehlen sich BE-Faktoren bei Patienten mit von Mahlzeit zu Mahlzeit stark variierender Kohlenhydratmenge, ansonsten sind fixe präprandiale Dosen zu den einzelnen Mahlzeiten mit zusätzlicher Möglichkeit von Korrekturinsulingaben zumeist ausreichend.

Ein immer wieder beobachteter Fehler bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist das Absetzen des Insulins bei Patienten, die nicht essen oder nüchtern bleiben müssen, wie beispielsweise vor operativen oder diagnostischen Eingriffen. Das Auslassen der Insulininjektion ist bei beiden Diabetestypen jedoch nur bei prandialem Insulin angezeigt, die basale Insulinsubstitution muss weiter erfolgen. Sie verhindert die Entwicklung einer erneuten Hyperglykämie, bei Diabetes mellitus Typ 1 die Entwicklung einer Ketoazidose, bei Diabetes mellitus Typ 2 kontrolliert das Basalinsulin insbesondere die hepatische Glucoseproduktion. Allenfalls ist unter gegebenen Umständen eine geringe Reduktion der Basalinsulinmenge gerechtfertigt, beispielsweise auf zwei Drittel der üblichen Dosis. Eine Feinjustierung kann dann mit Korrekturinsulin erfolgen.

Insuline

Für die Insulintherapie in der Klinik stehen Humaninsuline sowie Insulinanaloga zur Verfügung. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht – im Gegensatz zu verschiedenen vergleichbaren Gremien anderer Länder – in seiner Stellungnahme zu kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin aufgrund der vorliegenden Studiendaten und der fehlenden Langzeitdaten keine gesundheitlichen Vorteile der kurzwirksamen Insulinanaloga [41]. Allerdings können verschiedene Charakteristika der kurzwirksamen Insulinanaloga gerade in der Klinik von Vorteil sein. In Bezug auf die langwirksamen Insulinanaloga steht eine endgültige Entscheidung des IQWiG noch aus.

In der klinischen Routine werden die Vorteile der Insulinanaloga, bedingt durch die veränderte Pharmakokinetik, von der Mehrzahl der Ärzte wie auch von Patienten [42] geschätzt und können in der klinischen Anwendung bei einer ausgewählten Patientenklientel von Vorteil sein (Tab. 1) [43]. Langwirksame Insulinanaloga (Insulinglargin [Lantus®], Insulindetemir [Levemir®]) zeigen im Vergleich zu einem traditionellen Verzögerungsinsulin vom NPH-Typ (z. B. Neutrales Protamin Hagedorn) neben der längeren

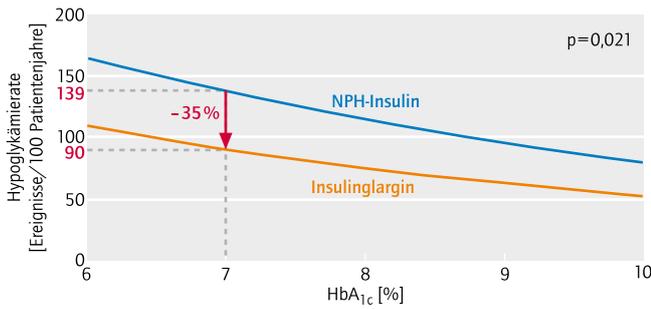


Abb. 2. Zusammenhang zwischen HbA_{1c} und Rate bestätigter Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Bei HbA_{1c} 7 % treten mit Insulinglargin 35 % weniger Hypoglykämien auf [nach 46]

Wirkdauer und dem flacheren Wirkprofil den zusätzlichen Vorteil einer reproduzierbareren Wirkung. Die Insuline zeigen eine geringere intra- und interindividuelle Variabilität im Vergleich zu NPH-Insulin [44]. Dadurch ist eine gleichmäßigere Abdeckung des Insulinbasalbedarfs bei geringerem Hypoglykämierisiko gegeben. Das Hypoglykämierisiko bei der Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga lässt sich im Vergleich zu NPH-Insulin abhängig vom HbA_{1c}-Wert um etwa 30 % senken (Abb. 2) [45, 46].

Die kurzwirksamen Insulinanaloga (Insulinlispro [Humalog®], Insulinaspart [NovoRapid®], Insulinglulisin [Apidra®]) zeigen im Vergleich zu Normalinsulin ein Wirkprofil mit schnellerer Anflutung, höherem Wirkungsmaximum und kürzerer Wirkdauer. Die Insuline können daher direkt zur Mahlzeit injiziert werden, ein Spritz-Ess-Abstand ist meist nicht notwendig. Bei Patienten in der Klinik, bei denen unsicher ist, ob und in welchem Umfang die Mahlzeit gegessen wird, ist die Injektion auch *nach* der Mahlzeit möglich, ohne extreme postprandiale Hyperglykämien zu riskieren [47]. Abhängig davon, wie viel Kohlenhydrate der Patient gegessen hat, kann die Dosis angepasst werden. Beide Punkte eröffnen gerade in der Klinik ein zusätzliches Potenzial zur Vermeidung von Hypoglykämien. Der schnellere Wirkungseintritt führt weiterhin zu einer besseren Kontrolle der postprandialen Blutzuckerspitzen. Die Wirkdauer bei kurzwirksamen Insulinanaloga beträgt etwa 3 bis 4 Stunden, bei Normalinsulin ist von 4 bis 8 Stunden auszugehen. Bei subkutaner Insulingabe ermöglicht dies eine schnellere Beurteilung des Insulineffekts. Die Gefahr von Insulinüberlappungen nach wiederholter Gabe von „Korrekturinsulin“ ist reduziert.

Orale Antidiabetika (Tab. 2)

Prinzipiell ist Insulin das bevorzugte Mittel zur Behandlung stationärer Patienten, da es schnell einsetzbar und in der Dosis dem Ausmaß der Hyperglykämie optimal anpassbar, das heißt titrierbar ist.

Orale Antidiabetika weisen im stationären Bereich gewisse Limitationen auf, die primär durch Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Mangel an Flexibilität bzw. Mangel an möglicher Dosissteigerung gekennzeichnet sind. Bei ausgesuchten Patienten können orale Antidiabetika fortgeführt werden. Dies sind bisher unter bestehender Therapie ausreichend gut eingestellte Patienten, die vermeintlich regelmäßig Nahrung aufnehmen und keine aktuell bedrohliche Erkrankung oder Kontraindikationen gegenüber der oralen Substanz aufweisen.

Metformin

Besonderer Beachtung bedarf die Therapie mit Metformin [z. B. Glucophage®). Relevant sind hier die Kontraindikationen Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min), dekompensierte Herzinsuffizienz und der Einsatz in Zusammenhang mit Röntgenkontrastmitteln (Einnahmepause von mindestens 48 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe) oder im Rahmen elektiver Operationen. Hier besteht die Gefahr der Entwicklung einer Laktazidose.

Glitazone

Eine Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazone) muss beendet werden bei Herzinsuffizienz. Vor und gelegentlich im Verlauf der Therapie empfiehlt sich eine Kontrolle der Leberparameter. Der Beginn einer Thiazolidindion-Therapie in der Klinik zur Blutzuckeroptimierung ist aufgrund der erst nach wenigen Wochen voll einsetzenden blutzuckersenkenden Wirkung in der Regel nicht indiziert bzw. für den stationären Aufenthalt zur Blutzuckersenkung nicht effektiv.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe sind aufgrund der Hypoglykämiegefahr ungünstig bei Patienten, die nicht oder unregelmäßig essen, sowie bei fortgeschrittener Nierenin-

Tab. 1. Insulinpräparate (Auswahl)

	Insulinart	Handelsname	Wirkungseintritt nach [ca. min]	Wirkdauer [h]
Langwirksame Insulinanaloga	Insulinglargin	Lantus®	90-180	24
	Insulindetemir	Levemir®	60	Bis 24
Kurzwirksame Insulinanaloga	Insulinglulisin	Apidra®	5-10	3-4
	Insulinlispro	Humalog®	10-15	3-4
	Insulinaspart	NovoRapid®	10-15	3-4
Normalinsulin (Altinsulin)		Actrapid®	30	4-8
Intermediär wirksame Insuline	NPH-Insulin	Huminsulin Basal (NPH)	30-60	10-14
	Mischinsulin	Actraphane®	30	10-14

Tab. 2. Orale Antidiabetika

Arzneistoffgruppe	Wirkstoff	Handelsname
Biguanide	Metformin	z. B. Glucophage®
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid	z. B. Euglucon®
	Gliclazid	z. B. Diamicon Uno®
	Glimepirid	z. B. Amaryl®
	Gliquidon	Glurenorm®
Thiazolidindione	Pioglitazon	z. B. Actos®
	Rosiglitazon	z. B. Avandia®
Glinide	Nateglinid	z. B. Starlix®
	Repaglinid	z. B. NovoNorm®
Alpha-Glucosidasehemmer	Acarbose	z. B. Glucobay®
	Miglitol	z. B. Diastabol®
Inkretine	Sitagliptin	Januvia®

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

suffizienz. Der Einsatz von Gliniden ist besser steuerbar, da die Substanz bei Nahrungskarenz jeweils pausiert werden kann. Für Repaglinid ist der Einsatz auch bei Niereninsuffizienz bis zu einer GFR von 30 ml/min möglich.

Alpha-Glucosidasehemmer

Alpha-Glucosidasehemmer sind aufgrund ihrer nur mäßigen Effektivität in der Klinik meist nicht hilfreich.

Inkretine

Zu den Inkretinen zählen neuere Substanzen wie GLP-1-Mimetika (Glucagon-like Peptide 1) oder DPP4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase 4). Bisher liegen für diese Arzneimittel keine Daten für ein klinisches Setting vor. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass sie für eine rasch notwendige Normalisierung der Stoffwechselkontrolle von Vorteil sind.

Ökonomischer Nutzen

Der Anteil an Patienten in der Klinik, die eine Glucosestoffwechselstörung aufweisen, ist beträchtlich. In verschiedenen Publikationen wird von einem Anteil von über 10 % bis 38 % der Gesamtpatientenzahl ausgegangen [7, 48]. Insgesamt ist in den nächsten Jahren von einer weiteren Steigerung der Zahl an Patienten mit Glucosestoffwechselstörungen auszugehen.

Ein strukturiertes Hyperglykämie-management, ein gezielter Einsatz der richtigen Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip und Vermeidung einer reinen Anwendung von Korrekturinsulin erbringen an erster Stelle, wie oben aufgeführt, dem betroffenen Patienten erhebliche gesundheitliche Vorteile [49]. Ganz besonders profitieren schwer kranke Patienten auf den Intensivstationen, zunehmend finden sich in der Literatur Hinweise für einen beträchtlichen Benefit der erheblich größeren Anzahl an Patienten auf Normalstation.

Auch der Kostenaspekt wird in einem Gesundheitssystem mit knapper werdenden Ressourcen zunehmend relevant. Noch immer liegen in nur sehr wenigen Kliniken in Deutschland optimierte Strukturen für ein Hyperglykämie-management vor. Vereinzelt findet man innovative Ansätze. Ideal scheint die Etablierung interdisziplinärer Teams, die auf der Basis eines strukturierten, in der Gesamtklinik etablierten Vorgehens den größtmöglichen Nutzen ermöglichen. Diese interdisziplinären Teams aus Diabetologen, Diabetesberatern und Ernährungsberatern sind einem Vorgehen nur mit Diabetologen überlegen [50]. Sie bieten hinsichtlich Komplikationsraten und Prognose optimale Möglichkeiten. Zunächst müssen notwendige Voraussetzungen geschaffen, das heißt, Investitionen in personelle wie strukturelle Anpassungen vorgenommen werden. Die möglichen Einsparungen übertreffen die notwendigen Investitionen jedoch erheblich. So summieren sich je nach Schweregrad der Erkrankung die Einsparungen sehr schnell auf bis zu mehrere Tausend Euro pro Patient. Die Einsparungen entstehen zum Großteil durch geringeren Ressourcenverbrauch. Außerdem kommt eine verkürzte Krankenhausverweildauer zum Tragen. Die Etablierung eines interdisziplinären Diabetesteams führt durchschnittlich zu einer Verkürzung der Verweildauer von mindestens

5 % bis maximal 56 % des stationären Aufenthalts [50, 51]. Diese Reduktion erfolgt zusätzlich zur üblichen Reduktion der Verweildauer durch anderweitige Prozessoptimierung. Weiterhin lassen sich ein geringerer Verbrauch an Medikamenten (Antibiotika) und anderer Verbrauchsmaterialien, zum Beispiel Katheter, Wundverbände sowie eine geringere Zahl an notwendiger erneuter oder zusätzlicher Diagnostik (insbesondere Bildgebung), an Eingriffen oder Prozeduren nachweisen. Hierzu gehören erneute Operationen, kürzere Beatmungsdauer, Dialysen und Transfusionen. Der wirtschaftliche Nutzen lässt sich sowohl für Intensivstationen [52] als auch für das Gesamtklinikum nachweisen. In einer detaillierten Analyse eines Maximalversorgerklinikums kam es nach Etablierung eines an aktuellen Leitlinien orientierten, strukturierten interdisziplinären Hyperglykämie-managementkonzepts mit konsekutiver Verbesserung der Blutzuckerwerte zu einer Kosteneinsparung im Bereich von Intensiv- und Normalstationen in Höhe von 2 Mio. US-Dollar pro Jahr. Dies entsprach einem „Return of Investment“ von sage und schreibe 476 % [53].

Neben den umfangreichen medizinischen Vorteilen während des stationären Aufenthalts und eines zusätzlich schwer zu beziffernden Vorteils im weiteren ambulanten Verlauf nach Entlassung bestehen somit auch erhebliche wirtschaftliche Vorteile. Nebenbei eröffnet ein solches Konzept durch Maßnahmen im Bereich Public Relations eine zusätzliche Imageförderung des Klinikums und einen möglichen Gewinn an zusätzlichen Patienten, wenn ein solches Konzept bei betroffenen Patienten und Zuweisern kommuniziert wird.

Leitlinien und Zielwerte

Von deutschen Fachgesellschaften gibt es keine aktuell verfügbare spezifische Leitlinie für die Therapie des Diabetes mellitus im stationären Bereich, so dass sich hier eine Orientierung an der Leitlinie der amerikanischen Fachgesellschaft (American Diabetes Association), publiziert zu Beginn des Jahres 2008, lohnt [54].

Bei schwerstkranken Patienten auf Intensivstationen galt bis vor Kurzem formal ein normoglykämischer Blutzuckerbereich von 80 bis 110 mg/dl (4,4–6,1 mmol/l) als Idealbereich [9, 22], jedoch zeigt sich in verschiedenen neueren vorliegenden Studien die begleitende Rate an schweren Hypoglykämien als der limitierende Faktor [55–57], so dass moderatere Blutzuckerziele angestrebt werden sollten. Bei zu strenger Blutzuckereinstellung kann der erzielte Vorteil sogar durch die zunehmende Rate an schweren Hypoglykämien verloren gehen [58–60]. Das heißt, dass neben der Glucoseoptimierung der Hypoglykämievermeidung eine gleichwertige Rolle zukommt. Entscheidend scheint eine optimierte Glucosekontrolle unter Vermeidung schwerer Hypoglykämien. Solange eine ausreichend gute Blutzuckerkontrolle mit einer subkutanen Insulintherapie möglich ist, ist der Insulinperfusor nicht zwingend vonnöten.

Die Qualität eines Insulinprotokolls ist zu einem großen Teil durch die Sicherheit hinsichtlich der Hypoglykämierate gekennzeichnet. Das konsequente Umsetzen des Protokolls, insbesondere die Frequenz und Kontinuität der Blutzuckerkontrollen ist von entscheidender Bedeutung [61].

Tab. 3. Durchschnittliche Blutzucker-Zielwerte auf verschiedenen Stationen in der Klinik

Station	Durchschnittliche Blutzucker-Zielwerte
Kardiologische Intensivstation	< 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l), besser < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) [62]
Chirurgische oder internistische Intensivstation	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
Herzchirurgische Intensivstation	< 150 mg/dl (< 8,3 mmol/l)
Normalstationen (chirurgisch/konservativ)	Nüchtern: < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) Präprandial: 90 bis 150 mg/dl (5,6-8,3 mmol/l) Postprandial: < 180-200 mg/dl (< 10,0-11,1 mmol/l)

Die Definition der Blutzucker-Zielwerte für die verschiedenen Bereiche in der Klinik sind **Tabelle 3** zu entnehmen. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Vermeidung schwerer Hypoglykämien, so dass gegebenenfalls die Blutzucker-Zielwerte angehoben werden müssen.

Zusammenfassung

Wenngleich die idealen Blutzuckerzielbereiche für Patienten in Kliniken noch immer nicht definitiv geklärt und weitere Studien notwendig sind, basieren die aktuellen Empfehlungen auf einer mittlerweile guten Datenlage. Ein aktueller Blick in die Kliniken hinsichtlich eines strukturierten Blutzucker-Managements offenbart oft einen umfassenden Handlungsbedarf. Kliniken, die ein strukturiertes, idealerweise interdisziplinäres Hyperglykämie-Management betreiben, verbessern nicht nur die medizinische Prognose ihrer Patienten, sondern erwerben sich zusätzlich einen nicht unerheblichen ökonomischen Vorteil in Form einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer und Reduktion des Ressourcenverbrauchs.

Ein strukturiertes Vorgehen umfasst neben der Überprüfung der Notwendigkeit einer Insulintherapie auch die gegebenenfalls notwendigen täglichen Insulindosisanpassungen, die die Rate an Hyper- und Hypoglykämien als relevanten Sicherheitsfaktor beherrschbar machen. Ein Vorgehen nur mit Insulinkorrekturschemata ist nicht zielführend; bei Notwendigkeit einer Insulintherapie bedarf es sehr oft einer basalen und prandialen Abdeckung des Insulinbedarfs.

Inpatient management of hyperglycemia

Only a few years ago a normal blood glucose homeostasis during an inpatient treatment period was not considered relevant. Hyperglycemia was just seen as a consequence of acute illness, more or less the consequence of different kinds of medical stress. Even though it was known that infections, septicemia or any other kind of an acute illness could exacerbate hyperglycemia and could result in an impaired healing process or in a worsening of the prognosis, a structured hyperglycemia management was rarely performed in many hospitals mainly because of a lack of medical training or fear of hypoglycemia.

In the meantime current studies revised the opinion of many people involved in the medical process of inpatients with hyperglycemia. Starting on intensive care units but now also on general wards we see an increasing number of hospitals practicing a structured hyperglycemia management,

ideally supported by an interdisciplinary team of a diabetologist, diabetes nurse and nutritionist. A standardized hyperglycemia management for inpatients improves short and long term medical prognosis and additionally reduces consumption of resources which finally leads to a reduction in costs.

The purpose of this article is to review relevant and current studies as well as to give practical help in implementing a standardized hyperglycemia management in hospitals.

Literatur

- Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
- Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-11.
- Asudani D, Calles-Escamdon J. Inpatient hyperglycemia: Slide through the scale but cover the bases first. *Hosp Med* 2007;2:S23-32.
- Michota F. What are the disadvantages of sliding-scale insulin? *Hosp Med* 2007;2:S21-3.
- Alexiewicz J, Kumar D, Smogorzewski M, et al. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995;123:919-24.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-8.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-86.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219-26.
- Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45:924-30.
- Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004;239:553-60.
- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:1179-85.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
- Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-502.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
- Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.
- Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
- Hirsch IB. Inpatient diabetes: review of data from the cardiac care unit. *Endocr Pract* 2006;12(Suppl 3):27-34.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

23. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):46–52.
24. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992–1000.
25. Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland diabetic project. *Endocr Pract* 2006;12(Suppl 3):22–6.
26. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004;35:122–6.
27. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–32.
28. Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:99–116.
29. Thomas M, Mathew T, Russ G, Rao M, et al. Early perioperative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001;72:1321–4.
30. Vriesendorp TM, Morelis QJ, DeVries JH, Legemate DA, et al. Early post-operative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. A retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;5:520–5.
31. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510–3.
32. McMahon MM, Bistrian BR. Host defences and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1–9.
33. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974;23:9–15.
34. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care. A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007;30:1005–11.
35. Jensen J, Thomas T, Mueller-Ziehmler J, Worthmann W, et al. Management of diabetes mellitus and hospital-related hyperglycemia in patients of a medical ICU, with the use of two „down-to-earth“ protocols: a feasibility study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:577–83.
36. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188–91.
37. Meijering S, Corstjens A, Tulleken JE, Meertens JHJM, et al. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10:R19.
38. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomanager – a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005;28:2418–23.
39. Hawkins JB, et al. Insulin requirements in 242 patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 1995;1:385–9.
40. Wulffele MG, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2133–40.
41. http://www.iqwig.de/download/A0504_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf
42. Hartmann I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res* 2008;6:54–67.
43. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174–83.
44. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614–20.
45. Siegmund T, Weber S, Blankenfeld H, et al. Comparison of insulin glargine versus NPH insulin in people with type 2 diabetes mellitus under outpatient-clinic conditions for 18 months using a basal-bolus regimen with a rapid-acting insulin analogue as mealtime insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:349–53.
46. Mullins P, Sharplin P, Yki-Yarvinnen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607–19.
47. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1812–7.
48. Levatan CS, Passaro M, Jablonski K, et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21:246–9.
49. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181–6.
50. Levatan CS, Salas JR, Wilets IF, et al. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* 1995;99:22–8.
51. Flanagan D, Moore E, Baker S, et al. Diabetes care in hospital – the impact of a dedicated inpatient care team. *Diabet Med* 2008;25:147–51.
52. Sadhu AR, Ang AC, Ingram-Drake LA, et al. Economic benefits of intensive insulin therapy in critically ill patients. The targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. *Diabetes Care* 2008;31:1556–61.
53. Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract* 2006;12: S43–8.
54. American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12–54.
55. Krinsley J. Glycemic control in critically ill patients: Leuven and beyond. *Chest* 2007;132:1–2.
56. Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006;354:516–8.
57. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management: a premature call to arms? *Diabetes Care* 2005;28:976–9.
58. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2008;35:2262–7.
59. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;12:1–10.
60. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
61. Nasraway SA. Sitting on the horns of a dilemma: Avoiding severe hypoglycaemia while practicing tight glycemic control. *Crit Care Med* 2007;35:2435–7.
62. Hirsch IB. Inpatient diabetes: review of data from the cardiac care unit. *Endocr Pract* 2006;12(Suppl 3):27–34.

Thromboseprophylaxe marcumarisierter Patienten mit Enoxaparin – ein Off-Label-Use?

Dieter Lünstroth, Singen

Einem marcumarisierten Patienten mit einem INR von 4,0 soll eine neue Hüfte eingesetzt werden. Der Hausarzt sagt ihm, er solle 5 Tage vor der Operation die orale Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) absetzen und sich einmal täglich 40 mg Enoxaparin (Clexane) spritzen. Bei der Vorbesprechung mit dem Chirurgen erfährt der Patient, dass die Dosierung von Enoxaparin nicht ausreichend für einen thromboembolischen Schutz sei.

- Wie sieht eine ausreichende Antikoagulation marcumarisierter Patienten mit niedermolekularen Heparinen, zum Beispiel mit Enoxaparin, vor einer geplanten Operation aus?
- Darf der Arzt die von manchen Herstellern empfohlenen Dosierungen übernehmen, obwohl dafür keine Zulassung *expressis verbis* besteht und daher das niedermolekulare Heparin im Off-Label-Use verabreicht werden würde?
- Wer haftet für Schäden?
- Gelten diese Dosierungen auch für andere Eingriffe, beispielsweise in der Endoskopie?

? „Bridging“ zur Thromboseprophylaxe marcumarisierter Patienten?

Für Patienten unter einer oralen Antikoagulationstherapie, die sich beispielsweise einer Hüftgelenkersatzoperation unterziehen müssen, besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Verschiedene Hersteller niedermolekularer Heparine empfehlen, das orale Antikoagulans abzusetzen und bei Erreichen eines INR < 2,0 gewichtsadaptiert ein niedermolekulares Heparin zu applizieren. Postoperativ wird dann die orale Antikoagulation wieder eingeleitet. Heparin wird so lange gegeben, bis wieder ein ausreichender Schutz durch den Vitamin-K-Antagonisten gewährleistet ist.

Im Gegensatz zu unfraktionierten Heparinen hat bis dato kein niedermolekulares Heparin die Zulassung für das Bridging. Die gemeinsamen Leitlinien der europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen für Patienten mit Vorhofflimmern eine überbrückende Antikoagulation, wenn die Unterbrechung der oralen Antikoagulation länger als 7 Tage dauert. Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin werden gleichermaßen empfohlen. Eine Dosierung wird nicht angegeben (www.guideline.gov).

Hintergrund

Patienten mit künstlichen Herzklappen, nach Herzinfarkten, nach Lungembolien oder nach schweren venösen Thrombosen erhalten in der Regel drei bis sechs Monate oder auch lebenslang eine Therapie mit Phenprocoumon. Früher wurde die Dosierung dieses Medikaments auf einen sogenannten Quick-Wert eingestellt, heute bezieht man sich eher auf den INR-Wert (international normalized ratio). Bei hochgradig thrombosegefährdeten Patienten wird der Quick-Wert auf etwa 15 bis 25% eingestellt, was in etwa einem INR von 3,0 bis 4,5 entspricht.

Antikoagulation bei bevorstehender Operation

Sollen diese Patienten nun operiert werden, kann es je nach Art der Operation unter der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten zu unkontrollierbaren Blutungen kommen. Werden Vitamin-K-Antagonisten abgesetzt, entsteht eine antikoagulatorische Lücke mit dem Risiko thromboembolischer Komplikationen. Der Operateur geht dieses Blutungsrisiko in der Regel

nicht ein und rät den Patienten zu einem sogenannten Bridging, das heißt einem rechtzeitigen Absetzen des Vitamin-K-Antagonisten und der Gabe eines Antikoagulans mit einer wesentlich kürzeren Halbwertszeit, mit dem eine kurzfristige Steuerung der Blutgerinnung ermöglicht wird. Der Vitamin-K-Antagonist wird etwa eine Woche vor der Operation abgesetzt. Der INR sinkt dann allmählich. Damit kommt es zu einem verminderten antikoagulatorischen Schutz. Eine gerinnungshemmende Überbrückung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin wird notwendig, sobald der therapeutische Bereich der oralen Antikoagulation verlassen wird. Die Operation wird dann während einer kurzen Heparin-Pause durchgeführt. Die orale Antikoagulation wird postoperativ wieder eingeleitet. Dabei wird die Überbrückung mit Heparin so lange fortgeführt, bis ein Schutz durch die orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten wieder sichergestellt ist (Abb. 1).

Dieter Lünstroth, Ltd. Apotheker, Apotheke der HBH-Kliniken, Virchowstr. 10, 78224 Singen, E-Mail: dieter.luenstroth@hbh-kliniken.de

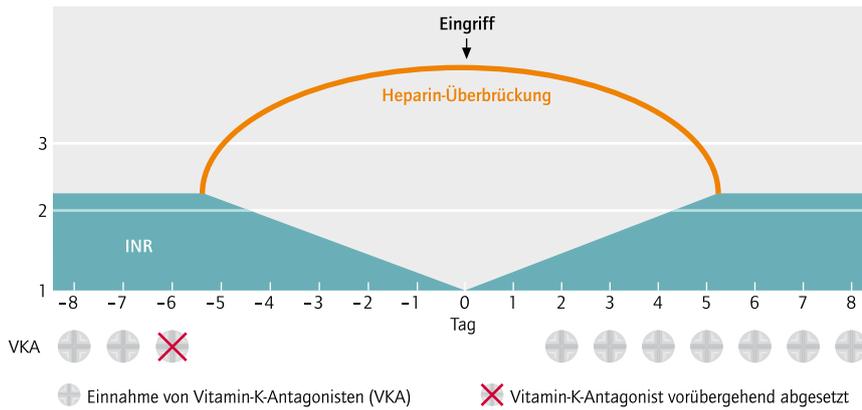


Abb. 1. Überbrückung („Bridging“) einer langfristigen Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten für eine geplante Operation

Der Vitamin-K-Antagonist (z. B. Phenprocoumon) wird eine Woche vor der geplanten Operation abgesetzt, es kommt zu einem allmählichen Absinken des INR und damit des antikoagulatorischen Schutzes. Eine gerinnungshemmende Überbrückung („Bridging“) mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin erfolgt, sobald der therapeutische Bereich der oralen Antikoagulation verlassen wird. Während einer kurzen Unterbrechung der Heparin-Therapie wird die Operation durchgeführt. Postoperativ wird die orale Antikoagulation wieder fortgeführt. Dabei erfolgt die Therapie mit Heparin so lange, bis ein Schutz durch das orale Antikoagulans wieder sichergestellt ist.

Wie sieht Bridging konkret aus?

Die Einstellung eines Patienten mit Phenprocoumon bedarf einiger Tage mit täglichen Kontrollen des INR, da Phenprocoumon erst nach etwa 3 bis 4 Tagen seinen maximalen Wirkspiegel erreicht hat. Die für einen bestimmten INR erforderliche Dosis kann von Patient zu Patient stark differieren und hängt unter anderem von Nahrungsmitteln, täglichen Alkoholmengen oder von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ab.

Leider geht die Wirkung und damit die Blutungsgefahr bei Operationen nach Absetzen von Phenprocoumon auch erst langsam zurück, so dass verschiedene Hersteller niedermolekularer Heparine folgendes Schema empfehlen:

- Absetzen von Phenprocoumon, bis der INR unter 2,0 fällt (tägliche Kontrollen notwendig). Dies kann etwa 5 bis 7 Tage dauern und könnte ggf. durch Vitamin K (z. B. Konaktion®) unterstützt werden.
- Wenn der INR unter 2,0 gefallen ist, wird täglich gewichtsadaptiert ein niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) gespritzt, und zwar einmal täglich, wenn der INR vor dem Absetzen von Phenprocoumon bei 2,0 bis 3,0 gelegen hat, zweimal täglich bei einem vorherigen INR von 3,0 bis 4,5 [1].

- In der Regel kann bei einem Quick-Wert von 50 bis 60% (INR 1,5–1,7) operiert werden.
- Den genauen postoperativen Tag zur ersten Wiedereinnahme von Phenprocoumon bestimmt der Arzt je nach Blutungsrisiko der Operation. Solange wird mit der Applikation der gleichen Dosis des niedermolekularen Heparins fortgefahren wie vor der Operation.
- Das niedermolekulare Heparin wird wieder abgesetzt, wenn der INR wieder den konstanten präoperativen Bereich erreicht hat.

Da das Schema des Bridgings bisher für kein niedermolekulares Heparin in Deutschland zugelassen ist, ergibt sich die Frage, ob der Arzt sich strafbar macht, wenn er beispielsweise Enoxaparin in dieser Weise verabreicht. Und ferner: Wer haftet, wenn es bei diesem Verfahren zu Schäden kommt?

Dazu ein Ausschnitt eines Schreibens der Firma Sanofi-Aventis vom 21. November 2007 an die Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein:

„... Es ist zutreffend, dass der pharmazeutische Unternehmer für einen sogenannten Off-Label-Use nicht haftet, d. h. für eine nicht zugelassene Anwendung eines Fertigarzneimittels. Eine Ausnahme hiervon besteht jedoch dann, wenn der Off-Label-Use dem Stand der medizinischen Wissenschaft nachweisbar entspricht und der pharmazeutische

Bridging mit niedermolekularen Heparinen

Im Gegensatz zu niedermolekularen Heparinen besitzt unfractioniertes Heparin eine Zulassung zum sogenannten *Bridging*.

Warum sollte man trotzdem niedermolekulare Heparine bei diesem Verfahren wählen?

Omran et al. [1] sowie die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zur Thromboseprophylaxe [2] geben hier Auskunft:

- Niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin) haben eine bessere Bioverfügbarkeit, eine längere Halbwertszeit und eine geringere Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen.
- Niedermolekulare Heparine sind bei Hochrisikopatienten, zum Beispiel nach Hüft- oder Knie-TEP (Totalendoprothese), in den meisten Krankenhäusern mittlerweile Standard, nicht aber unfractioniertes Heparin.
- Für den Patienten bieten niedermolekulare Heparine außerdem den Vorteil, sich von zu Hause vor der Operation maximal zweimal – und nicht dreimal, wie beim unfractionierten Heparin – spritzen zu müssen. Vor allem angesichts stumpfer Kanülen bei jeder Art von Fertigspritzen erhöhen niedermolekulare Heparine die Compliance des Patienten beim Bridging deutlich.
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei niedermolekularen Heparinen mit großem Molekulargewicht (z. B. Dalteparin oder Tinzaparin) keine relevante Kumulationen zu erwarten [3].

Unternehmer zustimmt, dass dieser Off-Label-Use einem bestimmungsmäßigen Gebrauch entspricht. Dann haftet der pharmazeutische Unternehmer nach §§ 84 ff. AMG für den Off-Label-Use genauso wie für die zugelassene Indikation. Wir möchten Sie darüber unterrichten, dass wir für unser Produkt Clexane (Enoxaparin) beim sogenannten Bridging, d. h. dem Überbrücken des Pausierens einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten (z. B. Phenprocoumon – Marcumar) bei interventionellen Eingriffen durch die Gabe von halbtherapeutischen oder therapeutischen Dosierungen von Enoxaparin, dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zustimmen. Damit haften wir in solchen Fällen nach §§ 84 AMG genauso, wie bei der Anwendung

innerhalb zugelassener Indikationen. Da wir dies dem Versicherer gemeldet haben, besteht auch die nach § 94 AMG geforderte Versicherungsdecke im Schadensfall.“

Inzwischen haben auch andere Hersteller niedermolekularer Heparine ähnliche Schreiben herausgegeben.

In Baden-Württemberg akzeptieren mittlerweile viele Krankenkassen die Verordnung von Enoxaparin in dieser Indikationsstellung und stellen keine Prüfanträge aufgrund des Off-Label-Use.

Bridging in der Endoskopie

Abschließend stellt sich die Frage, ob dieses Schema des Bridgings auch in der Endoskopie sinnvoll ist und durchgeführt wird. Bei einer Koloskopie werden in der Regel Gewebeproben entnommen, um sie einem Pathologen zur histologischen Beurteilung zuzu-

senden. Außerdem werden bei diesen Untersuchungen oft Polypen abgetragen. Bei beiden Entnahmen kommt es zu Blutungen, die unter der Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten sehr heftig sein können. Daher haben sehr viele Gastroenterologen das Schema des Bridgings übernommen.

Zusammenfassung

Bei Operationen oder endoskopischen Eingriffen von Patienten unter einer Therapie mit Phenprocoumon muss einerseits erreicht werden, dass es nicht zu unkontrollierbaren Blutungen kommt, andererseits müssen diese Patienten aber auch vor erneuten thromboembolischen Ereignissen geschützt werden. Verschiedene Firmen haben für diese Fälle ein sogenanntes *Bridging* mit niedermolekularen Heparinen entwickelt, welches zurzeit zwar noch nicht offiziell zugelassen ist, aber

nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft die beste Möglichkeit darstellt, beiden oben genannten Forderungen gerecht zu werden (siehe **Kasten**). Viele pharmazeutische Hersteller niedermolekularer Heparine übernehmen inzwischen die Haftung im Schadensfall bei diesem Vorgehen, und auch Krankenkassen haben dieses Verfahren mittlerweile anerkannt.

Literatur

1. Omran H, et al. Niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin bei der Umstellung dauerhaft oral antikoagulierter Patienten vor interventionellen Eingriffen. *Med Welt* 2001;52:259–63.
2. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zur stationären und ambulanten Thromboseprophylaxe: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001.
3. Schnizel H. Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz. *Vascular Care* 2007;1:18–31.

— Bücherforum —

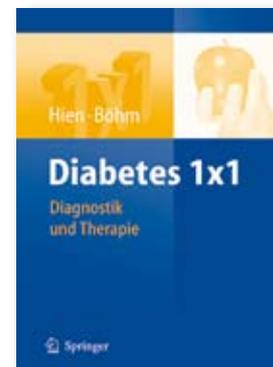
Diabetes 1 x 1 Diagnostik – Therapie – Verlaufskontrolle

Von Peter Hien und Bernhard O. Böhm. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg 2008. 218 Seiten, 15 Abbildungen, 26 Tabellen. Broschiert. 19,95 Euro.

Der Titel „Diabetes 1 x 1“ suggeriert dem Leser bereits, dass es sich bei diesem Buch um eine Darstellung der wichtigsten Grundlagen in Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus handelt. Nun gibt es bereits viele Lehrbücher, die dieses Thema hinreichend und ausführlich behandeln; dennoch zeichnet sich dieses handliche Büchlein im Taschenformat durch eine besonders konkrete und praxisorientierte Darstellung der wichtigsten Fakten zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Volkskrankheit Diabetes mellitus aus. Trotz des knappen Formats fehlen weder ein ausführliches Inhalts- und Abkürzungsverzeichnis noch ein alphabetisch geordnetes Stichwortverzeichnis, welches gerade dem vielbeschäftigten Arzt ein schnelles Nachschlagen der gesuchten Information ermöglicht. Darüber hinaus sind in sämtlichen

Kapiteln wichtige Informationen und Merksätze farbig hervorgehoben, so dass man das Wesentliche auf einen Blick erfassen kann.

Das erste Kapitel beinhaltet eine kurze Darstellung der Leitsymptome des Diabetes mellitus, gefolgt von dem Kapitel Labordiagnostik, in dem tabellarisch alle wichtigen Normwerte aufgeführt werden. In den weiteren Kapiteln werden Pathogenese und Pathophysiologie des Diabetes mellitus sowie die wichtigsten Folgeerkrankungen wie beispielsweise Makro- und Mikroangiopathie dargestellt. Sehr hilfreich für den Klinikalltag sind hierbei die praxisnahen Tipps für den Umgang mit akuten Diabetes-spezifischen Notfallsituationen, mit denen jeder klinisch tätige Arzt täglich konfrontiert werden kann. Die Pharmakotherapie des Diabetes mellitus bildet einen weiteren Schwerpunkt, wobei sich hier nützliche und wichtige Angaben sowohl zur Insulintherapie als auch zur Therapie mit oralen Antidiabetika finden. Darüber hinaus erläutern die Autoren zusätzlich die Grundzüge der Diabesekost und geben auch praktische Ratschläge für das Verhalten von Dia-



betikern im Straßenverkehr und auf Reisen.

Das vorliegende Büchlein ist für den Klinikalltag bestens geeignet, da es aufgrund des handlichen Formats sehr leicht auch in vollen Kitteltaschen Platz findet. Aufgrund der komprimierten Darstellung der Fakten und Schemata ist es jedoch eher für Ärzte zu empfehlen, die bereits erste Kenntnisse in der Diabetologie besitzen. Insgesamt ist es den Autoren jedoch sehr gut gelungen, die wesentlichen Grundzüge der Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus auf informative, übersichtliche und anschauliche Art darzustellen.

Dr. Barbara Grün,
Heidelberg

Klinische Studie

Akuter ischämischer Schlaganfall

ECASS-III-Studie: Alteplase auch bei Gabe nach 3 bis 4,5 Stunden wirksam und sicher

Die ECASS-III-Studie konnte belegen, dass eine intravenöse thrombolytische Therapie mit Alteplase innerhalb eines Zeitfensters von 3 bis 4,5 Stunden nach Einsetzen des ischämischen Schlaganfalls zu besseren Ergebnissen im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe führte. Intrazerebrale Blutungen wurden unter Alteplase häufiger beobachtet als unter Placebo, die Sterblichkeit war dadurch aber nicht erhöht.

Hintergrund

Weltweit sterben jährlich mehr als 10 Mio. Menschen an einem Schlaganfall. Inzwischen hat der Schlaganfall Krebserkrankungen als zweithäufigste Todesursache überholt. Für die Zukunft wird mit einer weiteren deutlichen Zunahme der Schlaganfälle gerechnet, nicht zuletzt aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung.

Zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls ist derzeit nur der rekombinante Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) Alteplase (Actilyse®) zugelassen. Er wird intravenös innerhalb von drei Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome appliziert.

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien, darunter die NINDS-Studie des National Institute of Neurological Disorders and Stroke, die ATLANTIS-Studie (Alteplase thrombolysis for acute non-interventional therapy in ischemic stroke) sowie die ECASS-I (European cooperative acute stroke study) und ECASS-II belegen den therapeutischen Nutzen von Alteplase beim ischämischen Schlaganfall bei einem raschen Behandlungseintritt. Daten aus der SITS-MOST (Safe implementation of thrombolysis in stroke monitoring study), dem weltweit größten Schlaganfall-Register, haben gezeigt, dass eine breite Anwendung der thrombolytischen Therapie mit Alteplase bei der Behandlung des akuten Schlaganfalls in der klinischen Routine ebenso sicher und wirksam

ist, wie im Rahmen randomisierter klinischer Studien nachgewiesen wurde.

Studienziel und -design

In der ECASS-III wurde untersucht, ob Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Thrombolyse mit Alteplase auch noch in einem breiteren Behandlungsfenster gewährleistet sind. Dafür wurde der bisherige Zeitrahmen von bis zu 3 Stunden nach dem Auftreten der Schlaganfallsymptome auf 3 bis 4,5 Stunden ausgedehnt.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign wurden 821 Patienten aus 130 teilnehmenden Zentren in 19 europäischen Ländern aufgenommen. Bei allen Patienten, die zwischen 18 und 80 Jahre alt waren, lag die klinische Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls vor. Ausgeschlossen waren Patienten, bei denen computertomographisch eine Hirnblutung oder ein größerer Infarkt nachgewiesen wurde.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in folgende zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt:

- Alteplase (0,9 mg/kg Körpergewicht i. v.); n = 418
- Placebo; n = 403

Primärer Studienendpunkt war die Invalidität 90 Tage nach Behandlungsbeginn. Sie wurde erfasst mithilfe der dichotomisierten, modifizierten Rankin-Skala. Diese Skala umfasst einen Bereich zwischen 0 und 6, wobei 0 keinerlei Symptome und 6 Tod bedeutet.

Eine Punktzahl von 0 oder 1 wurde als günstiges Ergebnis definiert, eine Punktzahl von 2 bis 6 als ungünstiges. Der sekundäre Endpunkt bestand aus einer Analyse von vier neurologischen und Invaliditäts-Punkteskalen. Die Sicherheitsendpunkte umfassten Tod, symptomatische intrakranielle Blutungen sowie andere schwerwiegende Nebenwirkungen.

Studienergebnis

Die durchschnittliche Zeit, nach der die thrombolytische Therapie mit Alteplase nach dem Einsetzen der Schlaganfallsymptome begonnen wurde, lag bei 3 Stunden und 59 Minuten. Aufgeschlüsselt nach halbstündigen Intervallen wurden 10% der Patienten zwischen 3 und 3,5 Stunden, 46,8% zwischen 3,5 und 4 Stunden sowie 39,2% zwischen 4 und 4,5 Stunden behandelt (in der Summe ungleich 100%, da bei 17 Patienten die Zeit des Behandlungsbegins nicht verfügbar war).

Der primäre Studienendpunkt fiel unter Alteplase signifikant besser aus als unter Placebo. So ergab sich für 219 der 418 Probanden (52,4%) im Alteplase-Arm ein günstiges Ergebnis, im Vergleich zu 182 von 403 Patienten (45,2%) in der Placebo-Gruppe. Dies bedeutet eine absolute Verbesserung von 7,2 Prozentpunkten (Odds-Ratio [OR] 1,34; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,02–1,76; p = 0,04).

Die Behandlung mit Alteplase resultierte auch im sekundären Endpunkt in einem besseren Ergebnis als die Behandlung mit Placebo (OR 1,28; 95%-KI 1,00–1,65; p < 0,05); damit liegt die Chance, nach dem Schlaganfall zu einem selbstständigen Lebensstil zurückzufinden, mit Alteplase 28% höher als mit Placebo.

In der Alteplase-Gruppe wurden häufiger intrakranielle Blutungen beobachtet als im Placebo-Arm (27,0% vs. 17,6%; p = 0,001). Symptomatische intrakranielle Blutungen unter Alteplase kamen in weniger als drei Fällen pro 100 Patienten (10 von 418 Patienten [2,4%]) allerdings deutlich häufiger als

Es stand in der AMT

Systemische Thrombolyse beim ischämischen Insult jenseits von drei Stunden [Editorial].
Arzneimitteltherapie 2009;27:1-2.

unter Plazebo (1 von 403 [0,3%]) vor (OR 9,85; 95%-KI 1,26-77,32; p = 0,008). Die Sterblichkeit differierte zwischen Alteplase- und Plazebo-Gruppe nicht wesentlich (7,7% vs. 8,4%; p = 0,68). Auch beim Auftreten anderer schwerer Nebenwirkungen, beispielsweise symptomatische Ödeme, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Fazit

In der vorliegenden randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie profitierten Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall signifikant von der Behandlung mit Alteplase, die in einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden nach Eintreten der Schlaganfallsym-

ptome verabreicht wurde. Damit ist die ECASS-III nach der NINDS-Studie erst die zweite randomisierte Akutstudie überhaupt, die beim Schlaganfall ein eindeutig erfolgreiches Resultat erzielen konnte. Die signifikante Verbesserung der klinischen Ergebnisse ging zwar im Vergleich zu Plazebo mit einer höheren Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen einher; diese fiel allerdings nicht höher aus als die Rate, die bei einem Behandlungszeitraum innerhalb von 3 Stunden beobachtet wurde.

Die ECASS-III-Daten belegen, dass das Zeitfenster für eine thrombolytische Therapie mit Alteplase beim akuten Schlaganfall breiter ist, als es die heutigen Therapieleitlinien empfehlen. Bestätigt werden sie auch durch die Ergebnisse der SITS-ISTR (Safe implementation of treatment in stroke – international stroke treatment registry), einer Beobachtungsstu-

die, die sich auf Daten aus dem internationalen Schlaganfallregister stützt. Angesichts der Größe der Problematik und um nicht noch mehr Zeit zu verlieren, sollte dieses Wissen rasch Eingang in die klinische Praxis finden. Dafür müssen medizinisches Personal geschult und Kliniken, insbesondere Schlaganfallzentren, gut ausgestattet werden. Mehr Zeit zu haben, bedeutet allerdings nicht, sich auch mehr Zeit zu nehmen. Nach wie vor sollte ein Schlaganfall so schnell wie möglich behandelt werden.

Quelle

Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.

Lyden P. Thrombolytic therapy for acute stroke – not a moment to lose. *N Engl J Med* 2008;359:1393-5.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

— **Bücherforum** —

Hypertriglyceridämie

Ein klinischer Leitfaden

Von Werner O. Richter. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. VIII, 207 Seiten, 17 Abbildungen, 29 Tabellen. Kunststoff flexibel 14,80 Euro.*

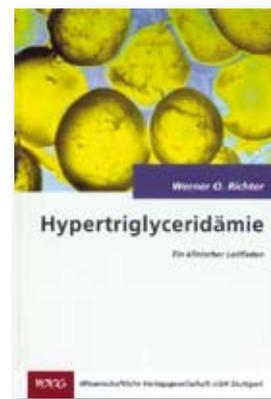
Bei nahezu zwei Dritteln aller Männer im mittleren Lebensalter ist eine Hypertriglyceridämie diagnostizierbar, aber nicht in allen Fällen geht dies auch mit einem erhöhten KHK-Risiko einher. Vielmehr scheint die Zusammensetzung triglyceridreicher Lipoproteine im Blut das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen.

Wie unterscheidet man in der Praxis atherogene von nichtatherogenen Formen und welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich daraus? In seinem Leitfaden „Hypertriglyceridämie“ führt W.O. Richter kurz, aber umfassend in die Risikobeurteilung der Hypertriglyceridämie und die

Differenzierung von atherogenen und nichtatherogenen Formen ein. Schaubilder, Tabellen und Abbildungen untermauern den Inhalt und tragen zur Vertiefung und Verbesserung der Anschaulichkeit bei.

Im Kapitel Diagnostik der Hypertriglyceridämien werden anschaulich und umfassend die einzelnen diagnostischen Schritte und die Interpretation der Ergebnisse dargestellt. Die weiteren Kapitel sind der Therapie, der Erstellung eines Behandlungskonzepts und speziellen Behandlungssituationen, wie beispielsweise HIV-Infektion und AIDS oder Fettleber und NASH (nicht-alkoholische Steatohepatitis), gewidmet. In Kapitel 8 und 9 wird anhand von klinischen Beispielen nochmals ein sehr guter Bezug zur Praxis hergestellt.

Das letzte Buchkapitel besteht aus einem kleinen Glossar zum Fettstoffwechsel, hier wird in Kürze die



(Patho-)Physiologie des Fettstoffwechsels sowie des endo- und exogenen Fettabbaus beschrieben.

Insgesamt ist dem Autor die schwierige Aufgabe, die komplexe Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Hypertriglyceridämie kurz und sehr einprägsam darzustellen und gleichzeitig einen alltagstauglichen Leitfaden zu schaffen, sehr gut gelungen.

Dr. med. Pia Clemens, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Fibromyalgie

Pregabalin geeignet für Langzeitbehandlung

Die Zeit bis zum Wirkungsverlust einer Behandlung mit Pregabalin bei Patienten mit Fibromyalgie ist verglichen mit Placebo signifikant länger, so das Ergebnis einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie.

Hintergrund

Bei der Fibromyalgie handelt es sich um ein Syndrom mit chronischen Muskel- und Gelenkschmerzen, dessen Pathophysiologie noch nicht geklärt ist. Unter der Annahme, dass bei dieser Krankheit auch eine zentrale Sensitivierung eine wichtige Rolle spielt, wurden mehrere Studien zum Einsatz und zur Wirksamkeit von Pregabalin (Lyrica®, keine Zulassung in Europa für diese Indikation) bei Patienten mit Fibromyalgie durchgeführt.

Studiendesign und -ziel

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Wirksamkeit einer Behandlung mit Pregabalin. Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine offene Behandlung mit Pregabalin über 6 Wochen, gefolgt von einer 26-wöchigen doppelblinden Behandlung mit Placebo oder Pregabalin. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Fibromyalgie und ein Wert der Beschwerden von über 40 mm auf einer visuellen Analogskala, die von 0 bis 100 mm reichte (je höher der Wert, desto stärker die Beschwerden). In den ersten drei Wochen der offenen Behandlungsphase wurden die Patienten langsam auf die individuell wirksamste Dosis von 300, 450 und 600 mg Pregabalin pro Tag eindosiert, in den letzten drei Wochen erhielten sie diese als fixe Dosierung. Es wurden nur Patienten randomisiert, bei denen es zu einer über 50%igen Abnahme des Schmerzes auf der visuellen Analogskala kam und die die Therapie am Ende der offenen Behandlungsphase als gut oder sehr gut wirksam einschätzten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum

Verlust des Therapieeffekts, definiert als eine weniger als 30%ige Reduktion der Schmerzen oder eine Verschlechterung der Fibromyalgie.

Studienergebnisse

1 150 Patienten wurden in die offene Behandlungsphase aufgenommen, 287 wurden anschließend in die Placebo-Gruppe und 279 in die Pregabalin-Gruppe eingeschlossen. Die Zeit bis zum Verlust der Wirkung der Behandlung war für Pregabalin signifikant länger als für Placebo ($p < 0,0001$). Kaplan-Meier-Kurven zeigten, dass es bei der Hälfte der Patienten in der Placebo-Gruppe 19 Tage dauerte, bis die Wirkung verloren gegangen war. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Pregabalin-Gruppe hatte auch am Ende der Studie das Ansprechen auf die Therapie nicht verloren (Abb. 1). Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase hatten 174 Patienten (61%) in der Placebo-Gruppe einen Wirkungsverlust verglichen mit 90 Patienten (32%) in der Pregabalin-Gruppe. 17% der Patienten brachen die Behandlung mit Pregabalin in der offenen Behandlungsphase ab. Die Abbruchrate war auch in der doppelblinden Behandlungsphase bei Pregabalin höher als bei Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Übelkeit.

Kommentar

Es handelt sich hier um ein ungewöhnliches Studiendesign, da die Behandlung zunächst offen erfolgte und dann die Langzeitwirksamkeit in einem randomisierten Design im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Zunächst

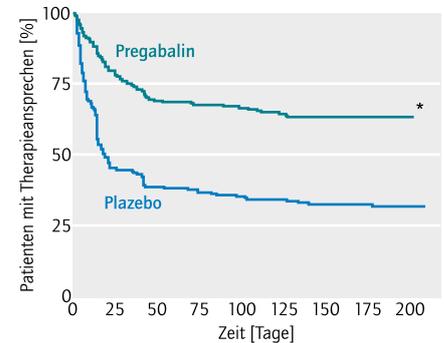


Abb. 1. Die Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven zeigt, dass die Zeit bis zum Wirkungsverlust der Therapie unter Pregabalin signifikant länger ist als unter Placebo (* $p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Nach 19 Tagen Therapie war bei der Hälfte der Patienten in der Placebo-Gruppe die Wirkung verloren gegangen [nach Crofford et al.]

ist bemerkenswert, dass über die Hälfte der Patienten, die die offene Behandlungsphase absolvierten, einen Behandlungseffekt zeigten und damit randomisiert werden konnten. Bei Patienten, die fortgesetzt mit Pregabalin behandelt wurden, zeigte sich dann aber auch in zwei Drittel der Fälle ein anhaltender Therapieerfolg. Die Placebo-Erfolgsrate lag in dem üblicherweise zu erwartenden Bereich. Nicht überraschend ist die Beobachtung, dass Pregabalin mehr Nebenwirkungen hatte als Placebo. Interessant ist die Beobachtung, dass es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den drei Dosen von 300, 450 und 600 mg Pregabalin pro Tag gab.

Quelle

Crofford LJ, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Operationen bei Herzkranken

Perioperative Metoprolol-Gabe: weniger Herzinfarkte, aber mehr Todesfälle

Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben bei nichtkardialen Operationen ein höheres Risiko als Herzgesunde, während oder nach der Operation ein kardiales Ereignis zu erleiden. Ob durch eine perioperative Betablocker-Gabe dieses Risiko reduziert werden kann, wurde in einer großen randomisierten Studie geprüft – mit dem Ergebnis, dass kardiale Ereignisse tatsächlich signifikant reduziert werden, allerdings bei gleichzeitiger Erhöhung der Sterberate und der Schlaganfallhäufigkeit.

Chirurgische Eingriffe bedeuten immer einen gewissen Stress für den Organismus. Es kommt zu einem Catecholamin-Anstieg und damit zur Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Außerdem nimmt die Konzentration an freien Fettsäuren zu – insgesamt steigt der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Daraus resultiert ein erhöhtes kardiales Risiko während oder nach größeren chirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Patienten, die bereits eine koronare Herzkrankheit haben. Ein möglicher Ansatz, dieses Risiko bei kardial vorgeschädigten Patienten zu vermindern, ist die perioperative Gabe von Betablockern, denn diese dämpfen den Effekt vermehrt freigesetzter Catecholamine.

In kleineren Studien wurde bereits gezeigt, dass eine perioperative Betablocker-Therapie das kardiale Risiko reduzieren kann, allerdings waren die Studien klein und die Aussagekraft limitiert. Nun liegen die Ergebnisse einer großen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie zu dieser Fragestellung vor, der POISE-Studie (Perioperative ischemic evaluation trial).

Studienziel und -design

An der POISE-Studie nahmen 8351 Patienten (Durchschnittsalter: 69 Jahre), die sich einem nichtkardialen chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, teil. Bei den Teilnehmern war innerhalb der letzten drei Jahre eine Koronarsklerose, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Schlaganfall oder eine Herzinsuffizienz diagnostiziert oder ein Gefäßeingriff vorgenommen worden. Sie erhielten randomisiert Metoprololsuccinat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (n=4174) oder Plazebo (n=4177).

Die erste Metoprolol-Einnahme (100 mg) erfolgte 2 bis 4 Stunden vor dem Eingriff, wenn die Herzfrequenz über 50 Schläge pro Minute und der systolische Blutdruck über 100 mmHg betrug. Die nächste Gabe war bis zu 6 Stunden nach dem Eingriff vorgesehen, wenn in diesem Zeitraum die Herzfrequenz über 80 Schläge pro Minute und der systolische Blutdruck über 100 mmHg betrug. 12 Stunden nach der Operation begann dann über 30 Tage die Einnahme von einmal täglich 200 mg retardiertem Metoprolol oder Plazebo. Bei Patienten, deren Herzfrequenz niedriger als 45 Schläge pro Minute war oder die einen systolischen Blutdruck unter 100 mmHg hatten, wurde die Studienmedikation erst wieder nach dem Erreichen ausreichender Werte verabreicht (Beginn mit 100 mg täglich). War eine orale Einnahme nicht möglich, wurde eine wirkungsäquivalente Menge intravenös gegeben.

Primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und

nichttödlichem Herzstillstand innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

Studienergebnis

Der primäre Endpunkt, also das kardiale Risiko, wurde in der Metoprolol-Gruppe signifikant gesenkt (5,8% vs. 6,9%), insbesondere traten weniger Myokardinfarkte auf (Tab. 1). In der Gruppe mit Betablocker-Therapie wurden 176 (4,2%) Herzinfarkte und in der Plazebo-Gruppe 239 (5,7%) Herzinfarkte registriert. Gleichzeitig wurden durch die Metoprolol-Gabe aber andere Risiken erhöht, so dass in der Verum-Gruppe insgesamt signifikant mehr Todesfälle auftraten (129 [3,1%] versus 97 [2,3%]). Vor allem traten bei den Patienten mit der Betablocker-Therapie mehr Schlaganfälle auf (41 [1,0%] vs. 19 [0,5%]). Dabei hatten die Patienten mit einer signifikanten Hypotension das größte Risiko, während oder nach der Operation einen Schlaganfall zu erleiden (Odds-Ratio 2,14; 95%-Konfidenzintervall 1,15–3,96).

Fazit

Die Studie zeigt, dass Metoprolol, vor und nach der Operation gegeben, zwar akute kardiale Ereignisse verhindern kann, gleichzeitig aber das Risiko für Tod und Schlaganfall steigt.

Bei 1000 kardialen Risikopatienten, die sich einem nichtkardialen chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, könnte mit einer perioperativen Betablocker-Therapie bei 22 Patienten ein größeres kardiales Ereignis (Herzinfarkt, kardiale Revaskularisierung, Vorhofflimmern) verhindert

Tab. 1. Einfluss der Studienmedikation auf verschiedene Studienendpunkte (Auswahl)

	Metoprolol-Gruppe (n = 4174) [n (%)]	Plazebo-Gruppe (n = 4177) [n (%)]	HR (95%-KI)	p-Wert
Kardiovaskulär bedingter Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Herzstillstand ¹	244 (5,8)	290 (6,9)	0,84 (0,70–0,99)	0,0399
Kardiovaskulär bedingter Tod	75 (1,8)	58 (1,4)	1,3 (0,92–1,83)	0,1368
Nichttödlicher Herzinfarkt	152 (3,6)	215 (5,1)	0,7 (0,57–0,86)	0,0008
Nichttödlicher Herzstillstand	21 (0,5)	19 (0,5)	1,11 (0,60–2,06)	0,7436
Gesamt-Sterblichkeit	129 (3,1)	97 (2,3)	1,33 (1,03–1,74)	0,0317
Herzinfarkt	176 (4,2)	239 (5,7)	0,73 (0,60–0,89)	0,0017
Schlaganfall	41 (1,0)	19 (0,5)	2,17 (1,26–3,74)	0,0053
Nichttödlicher Schlaganfall	27 (0,6)	14 (0,3)	1,94 (1,01–3,69)	0,0450

¹ Primärer Studienendpunkt; HR: Hazard-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

werden. Gleichzeitig würden aber 8 Todesfälle und 5 Schlaganfälle zusätzlich auftreten.

Die Autoren fordern daher, teilweise existierende Empfehlungen zur perioperativen Gabe eines Betablockers bei kardialen Risikopatienten zu überdenken. Bei Patienten, die bereits längere Zeit auf eine Betablocker-Therapie eingestellt sind, kann und soll die Therapie nach wie vor bestehen bleiben.

Eine mögliche Ursache für das schlechte Abschneiden der Beta-

blocker-Therapie könnte das Dosierungsschema sein: Während eine Metoprolol-Therapie normalerweise zunächst mit einer niedrigeren Dosis begonnen wird, wurde in der POISE-Studie von Beginn an eine relativ hohe Dosis eingesetzt.

Die Vielzahl chirurgischer Eingriffe, die tagtäglich bei kardialen Risikopatienten durchgeführt werden (müssen), und das auch in dieser Studie deutlich gewordene erhöhte Risiko dieser Patienten für kardiovaskuläre Komplika-

tionen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien in diesem Feld.

Quellen

Poise Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery. *Lancet* 2008;371:1839–47.

Fleisher LA, et al. Perioperative β -blockade: where do we go from here? *Lancet* 2008;371:1813–4.

Bettina Christine Martini,
Legau

ST-Hebungsinfarkt

Tirofiban verbessert ST-Segment-Abweichung nach perkutaner Koronarintervention

Bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und Indikation zur perkutanen Koronarintervention (PCI) verbessert die prähospital Hochdosis-Bolusgabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Tirofiban, zusätzlich appliziert zu Acetylsalicylsäure, Heparin und Clopidogrel, die ST-Segment-Abweichung und das klinische Ergebnis im Vergleich zu Placebo.

Hintergrund

Bei Myokardinfarkt-Patienten ist eine rasche und komplette Wiederherstellung des Blutflusses in den vom Infarkt betroffenen Gebieten mit einem verbesserten klinischen Ergebnis verknüpft. Bei den zur Verfügung stehenden Interventionen ist die kurz- und langfristige Prognose nach einer primären perkutanen Koronarintervention (PCI) besser als nach einer fibrinolytischen Behandlung. Zurückgeführt wird das bessere Abschneiden der perkutanen Koronarintervention bei Myokardinfarkt-Patienten auf die beschleunigte und umfassendere Reperfusion des Myokardgewebes.

Die Plättchen-Aktivierung und -Aggregation spielt eine entscheidende Rolle in der Ereigniskaskade, die sich im klinischen Endstadium als Myokardinfarkt präsentiert. Plättchen-Aktivierung und -Aggregation sind auch für Komplikationen verantwortlich, die im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention auftreten können. Dementsprechend ist eine unzureichende Hemmung der Plättchenaggregation zum Zeitpunkt der Koronarintervention mit einem erhöhten Risiko für

schwere kardiovaskuläre Ereignisse nach einem solchen Eingriff verbunden.

Empfohlen wird für Hochrisiko-Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt eine Antiplättchen-Tripeltherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) i. v. (z. B. Aspirin® i. v.), einem Thienopyridin und einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor. Für Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren liegen positive Ergebnisse bisher nur für die Gabe unmittelbar vor perkutaner Koronarintervention vor; noch nicht gut untersucht ist der zusätzliche Nutzen einer frühen prähospitalen IIb/IIIa-Blockade in Kombination mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel (z. B. Iscover®, Plavix®) vor perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Diese Fragestellung wurde jetzt in einer multizentrischen Studie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor Tirofiban (Aggrastat®) näher untersucht.

Methodik

An der prospektiven doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie On-TIME 2 (Ongoing tiro-

fiban in myocardial evaluation 2) nahmen 984 Patienten mit einem akuten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und Indikation zur perkutanen Koronarintervention teil. Sie erhielten in der prähospitalen Phase randomisiert entweder Tirofiban (25 μ g/kg als hoch dosierten i.v.-Bolus) (n = 491) oder Placebo (n = 493) zusätzlich zu ASS (500 mg), unfractioniertem Heparin (5000 I.U.) und Clopidogrel (600 mg). Primärer Endpunkt war das Ausmaß der Residual-ST-Strecken-Abweichung (mehr als 3 mm große ST-Segment-Abweichung) 1 Stunde nach perkutaner Koronarintervention. Die Auswertung erfolgte in der Intention-to-treat-Analyse.

Ergebnisse

936 (95%) der Patienten konnten nach der prähospitalen Diagnosestellung in der Ambulanz randomisiert den beiden Studienarmen zugewiesen werden. Die mediane Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Diagnosestellung betrug 76 Minuten, die mediane Zeit zwischen dem Beginn der antithrombotischen Behandlung (Heparin/ASS/Clopidogrel) plus der verblindeten Studienmedikation (Tirofiban oder Placebo) und dem Beginn der Angiographie 55 Minuten. Nach Eintreffen der Patienten im PCI-Zentrum wurde im Median nach 31 Minuten ein zweites EKG zur Feststellung der Residual-ST-Strecken-Abweichung vor der perkutanen Koronarintervention durchgeführt. Die mittlere residuale ST-Abweichung vor und eine Stunde nach perkutaner Koronarintervention war bei den mit Tirofiban vorbehandelten Patienten signifikant geringer als bei den Patien-

ten unter Placebo (vor PCI: 10,9 mm vs. 12,1 mm; $p = 0,028$; 1 Stunde nach PCI 3,6 mm vs. 4,8 mm; $p = 0,003$). Die Rate schwerer klinischer Blutungen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (19 von 473 Patienten [4%] vs. 14 von 477 Patienten [3%], $p = 0,36$). Das klinische Ergebnis (Tod, rezidivierender Myokardinfarkt, Revaskularisierung im Zielgefäß, notfallmäßiger Einsatz von Tirofiban) 30 Tage nach dem Eingriff trat in der Tirofiban-Gruppe bei 123 von 473 Patienten (26,0%) und bei 157 von 477 Patienten (32,9%) in der Placebo-Gruppe auf ($p = 0,02$).

Zusammenfassung und Diskussion

Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt profitieren von einer routinemäßigen prähospitalen Gabe von Ti-

rofiban als Hochdosis-Bolusinjektion. So zeigte sich eine verbesserte Rückbildung der ST-Segment-Hebung und ein verbessertes klinisches Ergebnis nach perkutaner Koronarintervention. Dies unterstreicht die Bedeutung einer Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zur Gabe von Clopidogrel in hoher Dosierung bei STEMI-Patienten mit Indikation zur perkutanen Koronarintervention. Die Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors sollte daher nicht mehr nur wie bisher üblich bei Komplikationen bei/nach perkutaner Koronarintervention erfolgen, sondern routinemäßig prähospital zusammen mit hoch dosiertem Clopidogrel. Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor muss ebenfalls ausreichend hoch dosiert sein, im Falle von Tirofiban ist ein Bolus

von 25 µg/kg sinnvoll. Die Prognose ist dabei umso besser, je früher die antithrombotische Behandlung eingeleitet wird. Dass die Diagnose eines Myokardinfarkts heute mit einem computergesteuerten EKG-Algorithmus tatsächlich auch schon in der prähospitalen Phase zuverlässig gestellt werden kann, zeigen die lediglich 6% falsch-positiven Diagnosen, die in der vorliegenden On-TIME-2-Studie gestellt wurden.

Quelle

van't Hof AWJ, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-46.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Postpartale Anämie

Therapie mit neuem intravenösem Eisenpräparat

Eine Eisenmangelanämie ist in der Schwangerschaft mit Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind verbunden. Es kann zu fetalen Entwicklungsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen kommen. In den Leitlinien der deutschen Fachgesellschaften fehlt bisher eine Therapiestrategie für die Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft, die Eisensupplementierung erfolgte meist in Form oraler Eisenpräparate. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Anämie in der Schwangerschaft, in der auch neue Therapieformen der Eisensubstitution berücksichtigt werden sollen, wird derzeit entwickelt. So das Fazit eines Lunch-Symposiums zum Thema „Risiko Anämie – Prävention und Therapie“, veranstaltet von Vifor Pharma im Rahmen des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in Stuttgart am 16. September 2008.

Hintergrund

In der Schwangerschaft kommt es zu einer negativen Eisenbilanz, weil der Bedarf des wachsenden Kindes die mögliche Eisenaufnahme übersteigt. Eine Schwangerschaftsanämie liegt vor, wenn die Hämoglobin(Hb)-Werte im 1. und 3. Trimenon < 11 g/dl und im 2. Trimenon $< 10,5$ g/dl liegen (Defi-

inition der Centers for Disease Control and Prevention [CDC], USA). Laut den Ergebnissen einer europäischen Metaanalyse liegt die Prävalenz einer Anämie bei Schwangeren bei 30% [2]. Zu den schwerwiegendsten Risiken einer Anämie (Hb-Wert < 9 g/dl) während der Schwangerschaft gehören eine erhöhte Frühgeburtenrate, eine zuneh-

mende Rate von intrauteriner Wachstumsstörung und intrauterinem fetalem Fruchttod sowie Abort. Auch das Risiko einer postpartalen Depression ist bei einer Anämie erhöht [3].

Die Bestimmung des Hb-Werts allein ist nicht ausreichend, um eine Eisenmangelanämie rechtzeitig zu diagnostizieren. Derzeit ist die Bestimmung der Serumferritin-Konzentration der Goldstandard zur Bestimmung einer Eisenmangelanämie: Bei einem Serumferritin-Wert unterhalb 15 µg/l wird von einem absoluten Eisenmangel gesprochen, der meist mit einer Eisenmangelanämie einhergeht.

Therapie

Bisher gehen die gynäkologischen Fachgesellschaften in ihren Leitlinien nicht auf die Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft ein. Die Therapie erfolgt meist in Form oraler Eisenpräparate.

In einer kürzlich publizierten randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie [4] wurde die intravenöse Gabe von Eisen mit der oralen Eisengabe verglichen. Intravenös wurde Eisen[III]-hydroxid-Polymaltose-Komplex (Ferin-

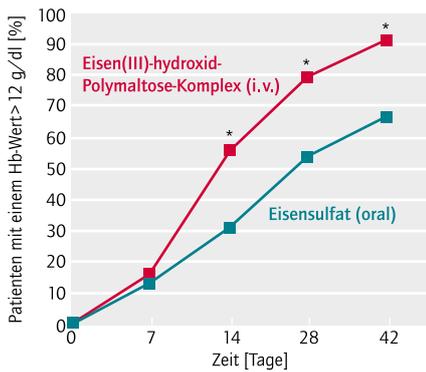


Abb. 1. Der Prozentsatz der Patientinnen mit postpartaler Anämie, die einen Hämoglobin(Hb)-Wert über 12 g/dl erreichten (primärer Endpunkt), war in der Gruppe, die mit intravenösem Eisen[III]-hydroxid-Polymaltose-Komplex therapiert wurde, zu allen Messzeitpunkten nach Tag 7 signifikant höher als in der Gruppe, die orales Eisensulfat erhielt [nach Seid MH, 2008]. * $p < 0,0001$

ject[®]) in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht wöchentlich (maximal 1000 mg/Dosis) bis zum Erreichen der individuell berechneten Gesamtdosis (siehe Fachinformation) oder bis zu einer maximalen Dosierung von 2500 mg appliziert (n=148). Die orale Eisentherapie erfolgte mit 325 mg Eisensulfat 3-mal täglich über 6 Wochen bei Patientinnen mit postpartaler Anämie (n=143). Der Hb-Ausgangswert betrug in beiden Gruppen knapp 9 g/dl.

EORTC-Studie

Caspofungin bei invasiver Aspergillose

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas[®]) war in einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit mykologisch dokumentierter invasiver Aspergillose als Erstlinientherapie wirksam. Die Substanz war sehr gut verträglich.

Eine invasive Aspergillose entwickelt sich bei 5 bis 10% der Erwachsenen mit akuter Leukämie, die chemotherapeutisch behandelt werden, und bei bis zu 30% der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Sterblichkeit ist hoch.

In der EORTC-Studie Nr. 65041, einer multizentrischen, offenen Phase-II-Studie, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Caspofungin als Erstlinientherapie bei wahrscheinlicher oder bewiesener invasiver Aspergillose bei 24 schwer kranken Patienten (Karnofsky-Index > 20) mit Blutkrebs-

Es konnte gezeigt werden, dass der Prozentsatz der Patientinnen, die einen Hb-Wert > 12 g/dl erreichten (primärer Endpunkt), mit einer i.v.-Eisentherapie signifikant höher war als bei oraler Eisentherapie (91,4% vs. 66,7%; $p < 0,0001$; Abb. 1). Auch in mehreren sekundären Endpunkten waren die Ergebnisse in der i.v.-Therapie-Gruppe signifikant besser als in der Gruppe, die oral therapiert wurde (Anstieg des Hb-Werts um 3 g/dl oder mehr zu jedem Studienzeitpunkt ausgehend vom Hb-Wert am Anfang der Studie; durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Werts > 12 g/dl; durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Wert-Anstiegs von 3 g/dl oder mehr; Änderungen des Ferritin-Werts und des Werts für die Serumtransferrin-Sättigung gegenüber dem Ausgangswert).

Dass sich eine parenterale Eisenbehandlung für Patienten mit hohem Eisenbedarf, beispielsweise bei Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, chronischer Niereninsuffizienz oder einer Chemotherapie-induzierten Anämie, gut eignet, konnte bereits gezeigt werden und wurde in die entsprechenden Therapieleitlinien aufgenommen [Krankenhauspharmazie 2008;9:413–4]. Für den Fachbereich der Gynäkologie stehen

aktualisierte Empfehlungen für die Behandlung von Patientinnen mit Eisenmangelzuständen noch aus.

Ausblick

Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Anämie in der Schwangerschaft, in der auch neue Therapieformen der Eisensubstitution berücksichtigt werden sollen, wird derzeit von einer Expertengruppe unter der Leitung von Prof. Joachim Dudenhausen entwickelt. Mit der Fertigstellung und Publikation der Leitlinie ist 2009 zu rechnen.

Quelle

1. Prof. Dr. Joachim Dudenhausen, Berlin, Prof. Dr. Franz Kainer, München, Dr. Jochen Christian Ennen, Essen, und Prof. Dr. Klaus Vetter, Berlin. Lunch-Symposium zum Thema „Risiko Anämie – Prävention und Therapie“, veranstaltet von Vifor Pharma im Rahmen des 57. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Stuttgart, 16. September 2008.
2. Hercberg S. et al. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 2001;4:537–45.
3. Corwin EJ, et al. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. J Nutr 2003;133:4139–42.
4. Seid MH, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2008;199:435. e1–e7.

Dr. Tanja Liebing,
Stuttgart

(EORTC/MSG) definiert war. Die 8 Männer und 16 Frauen wurden im Mittel 24 Tage (2–85 Tage) mit Caspofungin behandelt. Am Ende der Therapie hatten 10 der 24 Patienten (42%) komplett oder teilweise angesprochen. Bei einem Patienten konnte eine stabile Erkrankung erreicht werden, bei 12 Patienten verschlechterte sich die Krankheit. An Tag 84 betrug die Ansprechrate 33%. Die Überlebensrate an Tag 84 betrug 50%. Die Therapie war gut verträglich. Bei keinem Patienten kam es zu schweren Nebenwirkungen und in keinem Fall musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Quelle

Herbrecht R, et al. Caspofungin as first-line-therapy of invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a study of the EORTC-Infectious Diseases Group. ICAAC/IDSA 2008, Washington, D. C. 25. bis 28. Oktober 2008, Poster M 2167.

sh

Bakterielle Infektionen

Immunmodulation als Therapieprinzip

Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infektionen können von der therapeutischen Impfung mit autogenen Vakzinen profitieren, so das Fazit auf einer von Pohl-Boskamp veranstalteten Pressekonferenz in Hamburg am 5. September 2008.

Antibiotika-Resistenz und inadäquate Immunantwort können die Ursachen chronischer bzw. wiederkehrender Infektionen sein. Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotika-Resistenz gewinnt die Suche nach alternativen Behandlungsansätzen zur Therapie von Infektionen neue Bedeutung. Vielversprechend sind immunmodulato-

rische Therapieansätze. Zu diesen Therapieansätzen zählt die therapeutische Impfung mit autogenen Vakzinen, mit der eine spezifische Immunantwort stimuliert werden soll. Autogene Vakzine enthalten die inaktivierten infektiösauslösenden, vom Patienten isolierten Erreger. Das Wirkprinzip ist bislang noch unklar. Es wird vermutet,

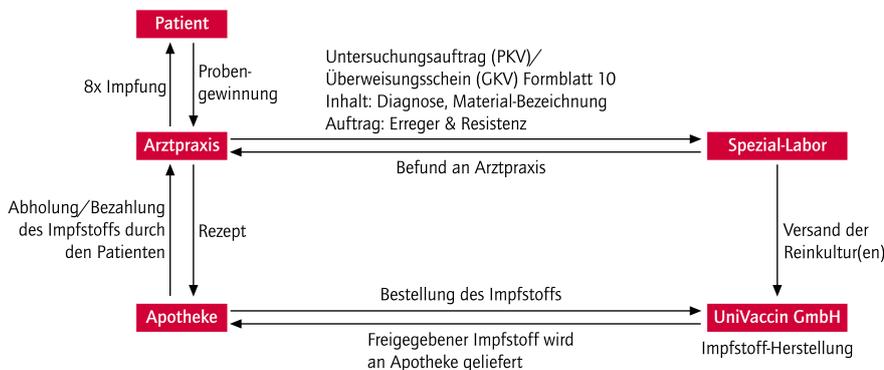


Abb. 1. Therapeutische Impfung mit autogener Vakzine bei Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infektionen: Vereinbaren Arzt und Patient die therapeutische Impfung als Behandlungsoption der Wahl und ist der Patient zur Kostenübernahme der Behandlung bereit, erfolgt die Herstellung der patientenindividuellen und erregerspezifischen Vakzine bei der UniVaccin GmbH.

In der Arztpraxis wird zunächst geeignetes Probenmaterial (z. B. Abstrich, Urinprobe) gewonnen und an ein medizinisch-mikrobiologisches Speziallabor geschickt (über UniVaccin GmbH). Hier erfolgt die mikrobiologische Diagnostik. Über die Apotheke wird nach Vorlage eines Rezepts die Herstellung des Impfstoffs beantragt. Nach etwa 3 Wochen wird der fertige Impfstoff an die Apotheke geliefert. Die Impfung erfolgt in der Arztpraxis.

Glaukomtherapie

Gleiche Wirksamkeit von Latanoprost und Dorzolamid-Timolol-Kombination

In einer Anfang 2008 veröffentlichten Cross-over-Studie mit Glaukom-Patienten wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost mit einer Dorzolamid-Timolol-Fixkombination verglichen, wobei sich eine Gleichwertigkeit beider Behandlungen ergab. Diese Ergebnisse wurden am 3. Juni 2008 auf einem Symposium der Firma MSD im Rahmen des 8. Kongresses der European Glaucoma Society vorgestellt.

Das Prostaglandin-F_{2α}-Analogon Latanoprost (Xalatan®) und die Fixkombination aus dem Carboanhydrase-Hem-

mer Dorzolamid und dem Betablocker Timolol (Cosopt®) sind zwei Behandlungsoptionen, die sich in der Thera-

Tipp zum Weiterlesen

Nolte O. Die autogene Vakzination als Verfahren bei therapieresistenten bakteriellen Infektionen. Bedeutung als alternative Behandlungsoption in Zeiten zunehmender antimikrobieller Resistenzproblematik. Chemother J 2009;17:17-22.

dass die in der Vakzine enthaltenen Ganzzellantigene eine spezifische humorale und zelluläre Immunreaktion induzieren.

UniVaccin® ist eine solche Vakzine (Abb. 1). Die Vakzine ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe chronischer bzw. wiederkehrender Infektionen des Urogenitaltrakts, der Haut und Grenzflächen, des Nasen-Rachen-Raums und der Atemwege sowie Infektionen mit multiresistenten Erregern.

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Vakzine liegen bislang nicht vor; Aussagen zur Wirksamkeit beruhen auf zahlreichen Einzelfallbeobachtungen. Nach Expertenmeinung ist der Einsatz patientenindividueller Vakzine eine Option bei Patienten, die trotz adäquater Standardtherapie an chronischen bzw. wiederkehrenden Infektionen, das heißt beispielsweise an drei oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres, ausgelöst durch den gleichen Erreger, leiden.

Quelle

Prof. Dr. med. Pramod M. Shah, Frankfurt, Priv.-Doz. Dr. Oliver Nolte, Nußloch, Dr. Ralf Thrull, Itzehoe. Pressekonferenz „Der individuelle Impfstoff UniVaccin® hilft, wenn Antibiotika versagen“, Hamburg, 5. September 2008, veranstaltet von Pohl-Boskamp.

am

pie des Glaukoms und der okulären Hypertension bewährt haben. Bisher gab es jedoch nur begrenzte Daten aus Studien mit geringen Fallzahlen und kurzer Nachbeobachtungszeit, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser beiden Therapieregime verglichen wurden.

Studienziel und -design

Aus diesem Grund wurde eine randomisierte, prospektive Cross-over-Studie mit 53 Patienten (Alter über 39 Jahre), von denen 39 Patienten an einem Offenwinkelglaukom und 14 Patienten an okulärer Hypertension litten, konzipiert. Die meisten Patienten waren

vor Studienbeginn bereits mit einem Glaukom-Mittel behandelt worden. Nach einer Auswaschphase von sechs Wochen wurden die Patienten randomisiert wie folgt behandelt:

- Latanoprost 0,005% einmal täglich abends und einmal täglich Placebo morgens oder
- Kombination aus Dorzolamid 20 mg/ml und Timolol 5 mg/ml morgens und abends

Nach sechs Monaten erfolgte das Cross-over ohne vorherige Auswaschphase mit einer Behandlung von weiteren sechs Monaten. Zu Studienbeginn und nach zwei und sechs Monaten jeder Behandlungsperiode verbrachten die Patienten einen Tag in der Klinik, wo

– beginnend um 10 Uhr morgens – mit 4-stündlichen Messungen an einem Auge der Augeninnendruck (24-hour-IOP, intraocular pressure) bestimmt wurde.

Studienergebnis

Zu Studienbeginn wurde ein mittlerer 24-Stunden-IOP von $25,2 \pm 2,3$ mm Hg bestimmt. Nach sechs Monaten Behandlungsdauer war dieser Wert mit Latanoprost auf $18,3 \pm 1,9$ mm Hg und mit der Fixkombination auf $18,1 \pm 1,9$ mm Hg gesunken. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Bei den Nebenwirkungen traten mit Latanoprost signifikant ($p = 0,02$)

häufiger Hypertrichosen der Wimpern, mit der Fixkombination signifikant häufiger Augenbrennen ($p < 0,001$) und bitterer Geschmack ($p = 0,01$) auf.

Quellen

- Prof. Roger Hitchings, London, Prof. Anastasios Konstas, Thessaloniki, Prof. Josef Flammer, Basel, Clive Migdal, London. Satellitensymposium veranstaltet von MSD Ophthalmics im Rahmen des 8. Kongresses der European Glaucoma Society „Comprehensive care for the glaucoma patient“, Berlin, 3. Juni 2008.
- Konstas AGP, et al. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment. *Ophthalmology* 2008;115:99–103.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölln

Aktualisierte S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“

Therapieoption orientiert sich am Therapieziel

Die medikamentöse antitumorale Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom hat in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erfahren. Eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens in der adjuvanten und in der palliativen Situation konnte zunächst durch Kombination neuer Chemotherapeutika und schließlich durch Integration molekularer Substanzen erreicht werden. Diese optimierten Therapiestrategien wurden in die aktualisierte S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ aufgenommen, die im Rahmen eines von der Fa. Pfizer veranstalteten Satellitensymposiums anlässlich der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Berlin im Oktober 2008 diskutiert wurde.

Das kolorektales Karzinom ist mit über 70 000 Neuerkrankungen und etwa 30 000 Todesfällen pro Jahr heute der häufigste maligne Tumor. Er entsteht meist über Adenome, die endoskopisch detektiert und abgetragen werden können, und ist somit für gezielte Vorsorgemaßnahmen sehr gut geeignet.

Adjuvante Chemotherapie nach Operation

Seit den 1990er Jahren gilt eine adjuvante Therapie als Standardbehandlung im Stadium III. Voraussetzung dafür ist die R0-Resektion des Primärtumors. Für die Stadienbestimmung sollen 12 oder mehr regionäre Lymphknoten untersucht werden. Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht. Doch müssen allgemeine Kontraindikationen (schlechter All-

gemeinzustand, Leberzirrhose Child B und C, schwere koronare Herzkrankheit bzw. Herzinsuffizienz, präterminale und terminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarksfunktion, Unvermögen an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen) berücksichtigt werden.

Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III sollte eine Oxaliplatin-haltige Therapie (FOLFOX: Fluorouracil/Folinsäure [VoriNa[®]] plus Oxaliplatin [z. B. Eloxatin[®]]) eingesetzt werden. Hintergrund für diese Empfehlung ist die MOSAIC-Studie (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer), in der die FOLFOX-Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der Fluorouracil/Folinsäure-Chemotherapie

(73,3% vs. 67,4%; $p = 0,003$) führte. Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin-haltige Regime wird eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen, wobei orale Substanzen Infusionsschemata vorzuziehen sind. Bolusregime sollten wegen der höheren Toxizität nicht mehr verwendet werden.

Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden, wobei Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden können.

Palliative Chemotherapie

Die Prognose von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Stadium IV hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Ohne spezifische systemische Chemotherapie überleben diese Patienten im Mittel nur 5 bis 7,5 Monate. Durch Kombination moderner Chemotherapeutika wie Oxaliplatin, Irinotecan (Campto[®]) und Capecitabin (Xeloda[®]) sowie Einführung neuer molekularer Substanzen wie Bevacizumab (Avastin[®]) und Cetuximab (Erbix[®]) können heute mittlere Überlebenszeiten von über 24 Monaten erreicht werden. Durch den Einsatz von Topoisomerasehemmern wie Irinotecan und Oxaliplatin zusätzlich zu Fluorouracil/Folinsäure werden die Ansprechraten deutlich verbessert und das mediane Überleben signifikant verlängert. Ein weiterer

Fortschritt gelang durch sogenannte „targeted therapies“, die eine gezielte Hemmung der zellulären Signaltransduktion ermöglichen. Die Hemmung des EGF-Rezeptors durch Cetuximab und die Inhibition der Angiogenese durch Bevacizumab eröffnen vielfältige neue kombinierte Therapieoptionen. Die Therapiestrategie mit solchen innovativen Kombinationen muss in Abhängigkeit vom Therapieziel und der individuellen Patientensituation gewählt werden. Durch Einteilung der Patienten in Subgruppen wird die Entscheidungsfindung erleichtert:

- Patienten mit primär resektablen Leber- oder Lungenmetastasen
- Patienten mit Indikation für eine intensiviertere systemische Therapie:
 - Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie, klinisch operable Patienten
 - Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen und raschem Progress
- Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie, d. h. mit multiplen Metastasen ohne Option für eine Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder mit schwerer Komorbidität

Resektable Lungen-/Lebermetastasen bzw. tumorbedingte Symptome, Organkomplikationen, rascher Progress

Resektable Lungen- oder Lebermetastasen sollten reseziert werden. Eine neoadjuvante systemische Therapie resektabler Lebermetastasen kann in begründeten Ausnahmefällen ebenso erwogen werden, wie eine adjuvante Chemotherapie nach einer R0-Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass trotz R0-Resektion von Lebermetastasen nur etwa 30% der Patienten langfristig rezidivfrei bleiben.

Das Prinzip einer systemisch adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion basiert auf indirekter Evidenz, es ist abgeleitet von Studien, die die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen im Stadium III belegen. Zur sys-

temischen adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion gibt es dagegen keine Placebo-kontrollierten Studien, auch nicht zur neoadjuvanten Fragestellung. Bei Patienten mit potenziell resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen sollte immer eine systemische Chemotherapie begonnen werden mit dem Ziel, durch regelmäßige Evaluation eine mögliche sekundäre Resektabilität nach Remissionsinduktion zu erfassen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für die effektivste verfügbare systemische Kombinationstherapie. Nach einer retrospektiven Analyse kann auch bei solchen Patienten eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von etwa 50% nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender Resektion erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Langzeitergebnissen nach primärer Resektion von Lebermetastasen.

Nach vorliegenden Studienergebnissen dürfte in dieser Situation FOLFOX-IRI (Fluorouracil/Folinsäure plus Oxaliplatin plus Irinotecan) wirksamer sein als FOLFIRI (Ansprechrate 60% vs. 34%, $p < 0,001$; R0-Resektionsrate 15% vs. 6%; $p = 0,033$). Auch die Kombination aus FOLFIRI und Cetuximab ist wirksamer als FOLFIRI allein (R0-Resektion 4,3% vs. 1,5%). Den größten Nutzen erreichen Patienten mit K-ras-Wildtyp-exprimierendem Tumor.

Bei Patienten mit potenziell resektablen Lebermetastasen müssen aber auch die Chemotherapiefolgen auf das gesunde Lebergewebe bedacht werden. Nach neueren Untersuchungen korreliert die postoperative Morbidität mit der Dauer der präoperativen Chemotherapie. Die Therapie mit Oxaliplatin führt häufiger zu sinusoidaler Obstruktion im nicht befallenen Lebergewebe, ohne dass dadurch die Mortalität wesentlich erhöht wird. Eine Irinotecan-haltige Therapie ist häufiger mit einer Steatohepatitis assoziiert, was mit einer höheren 90-Tage-Mortalität einhergeht.

Aber nicht nur Patienten mit potenziell resektablen Lebermetastasen, sondern alle Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten.

Multiple Metastasen ohne Option zur Resektion

Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für eine Resektion nach Metastasenrückbildung und ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität erfordern eine weniger intensive Therapie.

Primäres Therapieziel ist weniger die Remissionsinduktion als eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität. Ob in solchen Situationen zunächst nur eine Monotherapie oder primär eine Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte, muss individuell entschieden werden. Grundsätzlich sollte als Erstlinienbehandlung zwar eine möglichst aktive Therapie durchgeführt werden, eine Fluorouracil-Monotherapie mit nachfolgender Kombinationstherapie kann aber in bestimmten Fällen eine vertretbare Alternative sein. Eine sequenzielle Monotherapie kann jedoch nicht empfohlen werden. Falls eine Fluoropyrimidin-Monotherapie gegeben wird, sollte eine orale oder intravenöse Fluorouracil-Gabe vorgezogen werden.

Wird eine Kombinationstherapie gewählt, so sind Oxaliplatin plus Fluorouracil/Folinsäure und Irinotecan plus Fluorouracil/Folinsäure gleichwertige Alternativen, so dass für die Wahl der Substanz das Toxizitätsspektrum entscheidend sein dürfte.

Für Patienten, bei denen ein Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiges Protokoll nicht in Frage kommt, ist die Kombination Fluorouracil/Folinsäure plus Bevacizumab eine geeignete Kombination. Die Ergebnisse einer vergleichenden Studie zeigten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu einer reinen Fluorouracil/Folinsäure-Monotherapie (9,2 Monate vs. 5,5 Monate; $p = 0,002$). Eine Kombination mit Cetuximab ist nur bei Patienten mit K-ras-Wildtyp-exprimierenden Tumoren sinnvoll. Es gibt bisher keine ausreichende Evidenz, dass ein Absetzen einer einmal begonnenen medikamentösen Therapie bis zum erneuten Progress gerechtfertigt ist. Nach dokumentiertem Progress sollten die eingesetzten Sub-

stanzen nicht weiter appliziert werden, mit Ausnahme von Fluoropyrimidinen oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab.

Fazit

- Das Standardregime für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III ist FOLFOX (Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin), soweit keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Oxaliplatin besteht.
- Im Stadium II sollte bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren eine adjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.
- Primär resektable Metastasen sollten operiert werden; eine neo-adjuvante oder adjuvante Chemotherapie ist bisher nicht evidenzba-

siert, kann jedoch in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

- Bei potenziell resektablen Metastasen besteht die Indikation für eine hochaktive Kombinationstherapie, wobei aus Gründen der Verträglichkeit eine Kombination aus Oxaliplatin, Irinotecan und einer niedermolekularen Substanz eingesetzt werden sollte.
- Die Gabe von Cetuximab ist nur bei K-ras-Wildtyp sinnvoll.
- Eine hochaktive Antikörper-basierte Kombination sollte auch bei Patienten mit hoher Tumorlast, vielen Metastasen, einer raschen Tumorprogression oder tumorbedingten Symptomen angewendet werden.
- Bei Patienten mit wenig aggressiver Tumorbiologie, fehlender Option auf Resektion und erhöhten Ko-

morbiditäten ist eine sequenzielle Therapie nach dem FOLFOX- oder FOLFIRI-Schema sinnvoll. In Einzelfällen ist auch eine Monotherapie mit Fluorouracil bzw. einem oralen Fluoropyrimidin vertretbar.

Quellen

- Schmiegel W, et al. S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“. Z Gastroenterol 2008;46:799–840.
- Prof. A. Reinacher-Schick, Bochum. Vortrag zum Thema „Update der S3-Leitlinien – Neue Behandlungsoptionen für das kolorektale Karzinom“, anlässlich des Pfizer Oncology Symposiums „Individualisierte Konzepte zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH, im Rahmen der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, 2. Oktober 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Medikamente und Leber

Eine unheilvolle Allianz

Auf der Liste möglicher Nebenwirkungen eines Medikaments steht die Lebertoxizität meist an erster Stelle. Dies zeigt, welche große Bedeutung der medikamentös-toxischen Hepatopathie im klinischen Alltag zukommt. Auch bei der 59. Jahrestagung der American Association of Liver Diseases (AALD), die vom 31. Oktober bis 5. November 2008 in San Francisco stattfand, fand dieser Themenkomplex große Aufmerksamkeit.

In den USA ist die Arzneimittel-induzierte Hepatopathie für über 50% der Fälle eines akuten Leberversagens verantwortlich und somit die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation, wobei das Paracetamol-induzierte akute Leberversagen mit Abstand dominiert. Auch wenn wir uns an die Rücknahme bereits zugelassener Medikamente vom Markt in den letzten Jahren erinnern, so erfolgte dies meist aufgrund Arzneimittel-induzierter Leberschäden. Dabei drängte sich immer die Frage auf, warum die Hepatopathie nicht bereits im Rahmen der präklinischen Testung in Tiermodellen und bei Probanden erfasst wurde. In internationalen Studien zur Inzidenz einer Arzneimittel-bedingten Hepatopathie werden sehr unterschiedliche Häufigkeiten von 0,014% bis 1,4% angegeben, wobei die hohe Inzidenz vorwiegend für hospitalisierte Patienten gilt.

Unterschiedliche Mechanismen

Bei der Arzneimitteltoxizität im engeren Sinne müssen zwei Formen unterschieden werden. Zum einen die obligate Form, die dosisabhängig und somit auch vorhersehbar auftritt. Typisches Beispiel dafür ist die Paracetamol-induzierte Hepatopathie. Die andere, idiosynkratische Form tritt bei Personen auf, die bei entsprechender genetischer Prädisposition bzw. bei Vorliegen von bestimmten Umweltfaktoren eine höhere Suszeptibilität für das Arzneimittel oder seinen Metaboliten zeigen.

Verantwortlich für die medikamentös induzierte Leberschädigung sind verschiedene pathogenetische Mechanismen:

- Mitochondriale Toxizität, die zu einer mikrovesikalen Steatose führt

- Immunvermittelte Hepatotoxizität, die zu einer Autoantikörper-vermittelten inflammatorischen Reaktion führt
- Direkte hepatische Schädigung durch reaktive Metaboliten, Bindung an intrazelluläre Proteine oder Inaktivierung intrazellulärer Enzyme
- Direkte cholangioläre Schädigung, wobei toxische Metaboliten zu einer Cholestase führen
- Sinusoidale Toxizität, die über eine primäre Schädigung der Endothelzellen zu einer sinusoidalen Fibrose oder Obstruktion führt
- Aktivierung der Apoptose
- Interferenz mit Transporterpumpen, was zur Akkumulation von Bilirubin bzw. Gallensäuren führt

Hepatitis und/oder Cholestase

Entsprechend variiert das histologische Bild eines medikamentös induzierten Leberschadens, wobei folgende pathologisch anatomische Befunde erhoben werden können:

- Mikrovesikuläre Steatose, zum Beispiel bei Valproinsäure oder Tetracyclinen
- Akute Hepatitis, zum Beispiel bei Isoniazid
- Cholestatische Hepatitis, zum Beispiel bei Chlorpromazin oder Amoxicillin/Clavulansäure

- Infiltration mit Eosinophilen, zum Beispiel bei Phenytoin
- Zentrolobuläre Nekrose, zum Beispiel bei Paracetamol
- Zirrhose, zum Beispiel bei Methotrexat

Bei der Differenzierung der Arzneimittel-induzierten Hepatopathie werden entsprechend der Laborkonstellation eine hepatozelluläre und eine cholestatische Schädigungsform unterschieden, nicht selten findet sich jedoch auch eine Kombination aus beidem in Form einer cholestatisch-hepatozellulären Schädigung.

Aber auch das klinische Bild ist sehr unterschiedlich. Es reicht von milden Symptomen wie Nausea, Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Abgeschlagenheit bis hin zu schweren Komplikationen mit Ikterus, hepatischer Enzephalopathie, Koma und Multiorganversagen. Bei immunologischen Mechanismen können zusätzliche Symptome der systemischen Hypersensitivität wie Fieber, Ausschlag, Lymphadenopathie und Eosinophilie dazu kommen.

Bevor die Diagnose eines medikamentösen Leberschadens gestellt wird, müssen andere Hepatopathien ausgeschlossen sein. Darüber hinaus darf ein

bestimmtes Intervall zwischen Beginn der Medikamenteneinnahme und Auftreten der klinischen Symptome nicht überschritten sein. Mehr oder weniger beweisend für einen medikamentösen Leberschaden ist die Rückbildung der Symptome nach Weglassen des Medikaments und das Wiederauftreten der Symptome nach akzidenteller Reexposition.

Auch die Prognose der medikamentös toxischen Leberschädigung ist unterschiedlich. Doch bei einer schweren Hepatopathie mit Ikterus liegt die Letalität bei rund 10%, wobei von den laborchemischen Parametern dem Gesamtbilirubin die größte prognostische Aussagekraft zukommt. Auch dürften Patienten mit einem hepatozellulären Schädigungsmuster eine ungünstigere Prognose haben als solche mit einer cholestatischen Verlaufsform. Während beispielsweise eine Hepatopathie durch Halothan mit einer Letalität von etwa 40% assoziiert ist, beträgt diese bei Erythromycin 0%.

Kritische Paracetamol-Dosis

Zurück zum Paracetamol, welches über die Cytochrom-P450-Metabolisierung zu einem toxischen Metaboliten umgewandelt wird, der sich an Zellpro-

teine bindet und dosisabhängig Glutathion verbraucht; Bei Überdosierung kommt es zu einem akuten Leberversagen. Bei der Hälfte der betroffenen Patienten mit einer Paracetamol-Vergiftung liegt eine akzidentelle Überdosierung bei akuten oder chronischen Schmerzen vor, bei der anderen Hälfte der Patienten wird die Überdosis in suizidaler Absicht eingenommen. Bisher galt als vertretbare Höchstdosis 4 g Paracetamol/Tag. Doch schon gesunde Probanden können unter dieser Dosierung über zwei Wochen eine Hepatopathie mit signifikantem Anstieg der Transaminasen entwickeln. Deshalb empfehlen die Experten, eine maximale tägliche Dosierung von 3 g nicht zu überschreiten. Bei Vorliegen einer Paracetamol-Überdosierung sollte unverzüglich mit einer entsprechenden Therapie mit N-Acetylcystein, das über die Wiederbereitstellung von Glutathion als Antidot wirkt, begonnen werden.

Quelle

59. Jahrestagung der American Association of Liver Diseases (AALD), San Francisco, CA (USA), 31. Oktober bis 5. November 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Natalizumab

Remissionsinduktion bei multipler Sklerose?

Neue Daten belegen, dass bei Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) die Krankheitsaktivität der multiplen Sklerose (MS) so moduliert wird, dass es möglicherweise gelingt, einen Teil der Patienten in Remission zu bringen. Diese Daten wurden beim World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Montreal (Kanada) im September 2008 vorgestellt. Intensiv wurden auch die Sicherheitsdaten von Natalizumab diskutiert, wobei die Experten der Meinung waren, dass die Vorteile der Behandlung eine weitere Anwendung der Substanz rechtfertigen, jedoch eine erhöhte Aufmerksamkeit wichtig ist.

Zwei im Juli 2008 in Europa aufgetretene Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wurden im Rahmen des Kongresses intensiv diskutiert. Die Experten waren sich jedoch einig, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Natalizumab als positiv angesehen werden kann. Bei der Anwendung von Natalizumab wird trotzdem eine erhöhte klinische

Wachsamkeit gefordert. Sie ist der wichtigste Faktor für die Erkennung einer PML. Eine sorgfältige neurologische Untersuchung muss beim ersten Auftreten von neuen Symptomen und einer Verschlechterung der Symptome erfolgen. Kann eine PML durch die neurologische Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden, muss eine Kernspintomographie (MRT) durch-

geführt werden. Sind die klinischen Symptome oder die MRT-Ergebnisse verdächtig für eine PML, ist eine PCR-Analyse des Liquors auf JC-Viren erforderlich (siehe auch Stellungnahme der DMSG unter www.dmsg.de) [1].

Programme zur Überwachung

Bis Ende Juni 2008 wurden weltweit etwa 43 300 Patienten mit Natalizumab behandelt, und zwar rund 13 900 über mindestens 1 Jahr und 6 600 über mindestens 18 Monate. Weltweit erhalten derzeit circa 31 800 Patienten den Antikörper [2].

In den USA müssen alle Patienten in das TOUCH™-Programm (Tysabri® outreach: unified commitment to health) eingeschlossen werden, um die Anwendung und Verträglichkeit zu erfassen. Darüber hinaus wird in TYGRIS (Tysabri® global observation program in safety), einer weltweiten Beobachtungsstudie, die Langzeitverträglichkeit in der klinischen Praxis erfasst [2, 3].

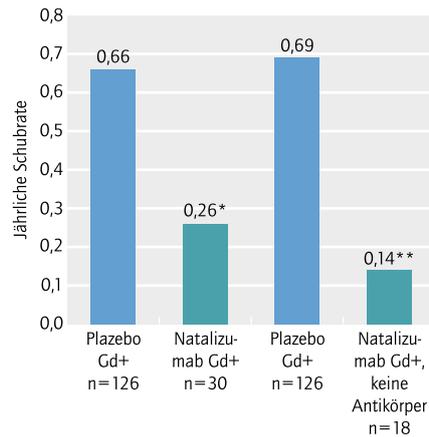
STRATA (Safety of Tysabri® redosing and treatment) ist eine offene, multinationale, derzeit noch laufende Studie, in der die Langzeitverträglichkeit bei Patienten aus anderen Tysabri®-Studien (AFFIRM, SENTINEL, GLANCE) über vier Jahre weiter beobachtet wird. Derzeit vorliegende Daten geben keinen Hinweis auf ungewöhnliche schwere Nebenwirkungen [4].

Verminderte Krankheitsaktivität bis hin zur Remission

In der für die Zulassung entscheidenden Phase-III-Studie konnte für Natalizumab eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt werden. Die jährliche Schubrate sank um 68% (relative Risikoreduktion), bei Patienten mit hoch aktiver Erkrankung sogar um 81%. Natalizumab reduzierte das relative Risiko für eine anhaltende Behinderungsprogression um 42 bis 54%, bei den schwerer kranken Patienten um 53 bis 64%. Die Anzahl der Gd+ Läsionen sank um relativ 92% [5].

Die Wirkung von Natalizumab auf die funktionelle Besserung der Behinderung bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS-Score ≥ 2 wurde in einer Post-hoc-Analyse untersucht [6]. Mit dem Antikörper betrug die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Besserung der funktionellen Behinderung 29,6% und war damit signifikant höher ($p = 0,006$) als in der Placebo-Gruppe mit 18,7%. Die Wirkung war bei den Patienten mit hoch aktiver Erkrankung noch besser, hier betrug die Chance auf anhaltende Besserung 35,5% (Placebo 15,4%; $p = 0,045$).

In einer weiteren Post-hoc-Auswertung der AFFIRM-Studie konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit Natalizumab nach zwei Jahren noch 36,7% der Patienten klinisch und im MRT frei von jeder Krankheitsaktivität waren; in der Placebo-Gruppe waren es 7% [7]. Weil die Schubrate bei Patienten der AFFIRM- und SENTINEL-Studie, bei denen noch Gd+ Läsionen nachweisbar waren, ebenfalls signifikant verringert wurde (Abb. 1), wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Natalizumab die klinische Krankheitsaktivität modulieren kann. Natalizumab kann die Krankheitsaktivität in einen weniger aktiven oder weniger schweren Zustand verschieben und eine Remission induzieren [8].



* $p = 0,004$ versus Placebo; ** $p = 0,002$ versus Placebo

Abb. 1. Jährliche Schubrate bei Patienten der AFFIRM-Studie mit Gd+ Läsion [nach 8]

Quellen

1. Gold R. Treatment of PML unfolding during monotherapy with natalizumab. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 19. September, 2008, Montreal, Kanada
2. Panzara MA, Balinetti F, Belcher G, Bozic C, et al. Natalizumab utilization and safety in patients with relapsing MS: updated results from TOUCH™ and TYGRIS. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 488.
3. Stangel M, Soelberg-Sorensen P, Petersen T, Vermersch P, et al. Natalizumab utilization

and safety in the TYGRIS program in the European Union and Canada. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 516.

4. Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD, et al. Safety and efficacy of natalizumab re-dosing and treatment in the STRATA study. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 494.
5. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899-910.
6. Munschauer F, Giovannoni G, Lublin F, O'Connor PW, et al. Natalizumab significantly increases the cumulative probability of sustained improvement in physical disability. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 474.
7. Havrdova E, Bates D, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Natalizumab increases the proportion of disease-free patients in relapsing multiple sclerosis. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 62; Multiple Sclerosis 2008;14(Suppl 1):S47.
8. Bates D, Bartholomé E, Pace A, Hyde R, et al. Effect of natalizumab on relapses in patients with relapsing MS who experience MRI activity during treatment. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 8.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Myelodysplastische Syndrome

Neue Substanzen verbessern die Prognose

Die Klassifikation myelodysplastischer Syndrome aufgrund ihrer molekulargenetischen Besonderheiten schafft die Grundlage für eine spezifische Therapie innerhalb der jeweiligen Subgruppen. Darauf fußend konnten in den vergangenen Jahren neue therapeutische Strategien entwickelt werden, die sich in verbesserten Behandlungsergebnissen niederschlagen. So das Fazit einer von Celgene im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der DGHO veranstalteten Pressekonferenz im Oktober 2008 in Wien.

Hintergrund

Ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) ist eine erworbene klonale Knochenmarkerkrankung, die von einer pluripotenten Stammzelle ausgeht. Sie ist durch eine unzureichende Hämatopoese gekennzeichnet und geht mit Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien einher. Die vorwiegend im höheren Lebensalter auftretende Erkrankung weist eine Tendenz zur leukämischen Transformation auf. Anhand zytomorphologischer Kriterien werden die myelodysplastischen Syndrome in fünf (FAB-Klassifikation;

Einteilung der French-American-British Cooperative Group) bzw. acht Subgruppen (WHO-Klassifikation) unterteilt. Die Therapie richtet sich nach der individuellen Patientenprognose und dem Risikoprofil. Hier unterscheidet man Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Subgruppen (Abb. 1). Bestimmte molekulare Veränderungen können teilweise spezifisch behandelt werden.

Demethylierende Substanzen

Bei MDS-Patienten liegt eine vermehrte DNS-Methylierung im Promotorbereich von Tumorsuppressorgenen und

Zellzyklusgenen vor. Dadurch sind Expression und Funktion dieser Gene beeinträchtigt. Um eine verbesserte Genexpression – und dadurch eine bessere Differenzierung hämatopoetischer Zellen – zu erreichen, werden Inhibitoren der DNS-Methyltransferasen eingesetzt. Dieser Therapieansatz wird auch als epigenetische Behandlung bezeichnet. Ein Wirkstoff, der zu einer Hypomethylierung der DNS führt, ist Azacitidin.

In einer randomisierten Phase-III-Studie (AZA-001-Studie) wurde gezeigt, dass sich eine Therapie mit Azacitidin im Vergleich zur konventionellen Behandlung in einem erhöhten Gesamtüberleben niederschlägt. Dies trifft auch für Patienten mit einem höheren Risiko zu. Die auf dem ASCO-Kongress 2008 (Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie) vorgestellten 2-Jahres-Daten bestätigen diese Aussage. So lag das mediane Gesamtüberleben unter Azacitidin bei 24,4 Monaten, verglichen mit 15,0 Monaten unter einer konventionellen Behandlung (beste Supportivtherapie, niedrig dosiertes Arabinosyl-Cytosin oder Standard-Chemotherapie). Ferner wurde unter Azacitidin auch bei zytogenetisch ungünstigen Befunden (komplex veränderter Karyotyp oder Veränderungen des Chromosoms 7) ein Benefit erzielt (Tab. 1).

Azacitidin ist in den USA unter dem Handelsnamen Vidaza™ zur Behandlung aller Subtypen des MDS zugelassen. Ende Dezember 2008 wurde es in Europa als Orphan-Drug zugelassen, und zwar zur Behandlung des MDS mit

Tab. 1. 2-Jahres-Gesamtüberleben in der AZA-001-Studie (ASCO 2008)

Gesamtüberleben	Azacitidin-Arm (n=179)	Konventionelle Therapie (n=179)	p-Wert
Gesamtpopulation	24,4 Monate	15,0 Monate	p = 0,0001
Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden	50,8 %	26,2 %	p < 0,0001
Subgruppe (7q-Deletion) (n=57)	13,1 Monate	4,6 Monate	p < 0,003

intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach IPSS sowie bestimmter Subgruppen der chronischen myelomonozytären Leukämie und der akuten myeloischen Leukämie. Der Wirkstoff wird parenteral appliziert, eine orale Darreichungsform ist in der Entwicklung. Im Allgemeinen müssen mindestens vier Behandlungszyklen (75 mg/m²/Tag x 7 Tage, alle 28 Tage) durchgeführt werden, um die Wirksamkeit zu beurteilen.

Histon-Deacetylase-Inhibitoren

Eine weitere epigenetische Veränderung betrifft die Modifikation von Histon-Proteinen. Die DNS ist in der Zelle um Histone gewickelt. Im nicht acetylierten Zustand bilden Histone eine enge Verbindung mit dem Phosphatgerüst der DNS. In dieser Modifikation können Transkriptionsfaktoren nicht an die DNS binden. Im acetylierten Zustand lockert sich diese Bindung. Die Regulierung der Histonacetylierung erfolgt über Histon-Acetyltransferasen (HAT) und Histon-Deacetylasen (HDAC). Bei Neoplasien kann eine gestörte Regulation der Histonacetylierung vorliegen, so dass Tumorsuppressorgene über eine verminderte Histonacetylierung supprimiert werden.

Um eine pathologische Blockierung der Gentranskription rückgängig zu machen, werden Inhibitoren der Histon-Deacetylasen eingesetzt. Zurzeit sind vier verschiedene Gruppen von HDAC-Inhibitoren bekannt. Die meisten klinischen Erfahrungen liegen mit dem Antiepileptikum Valproinsäure (z.B. Ergenyl®) vor. In-vitro-Daten haben gezeigt, dass die Substanz in klinisch angewandter Dosierung zu einer Loslösung der DNS von Histonen führt, so dass stumm geschaltete DNS-Abschnitte abgelesen und Gene wieder angeschaltet werden können. Valproinsäure wird vor allem bei MDS-Patienten mit einem niedrigen Risiko eingesetzt.

Immunmodulatoren

Der Immunmodulator Lenalidomid (Revlimid®) wird ebenfalls bei bestimmten Subtypen eines MDS eingesetzt, um die Transfusionshäufigkeit zu verringern. Weniger Bluttransfusionen bedeuten eine verringerte Eisenüberladung, eine verbesserte Lebensqualität und möglicherweise eine Verlängerung der Überlebenszeit.

In der Lenalidomid-MDS-003-Studie bei Patienten mit del(5q) zytogenetischer Anomalie erreichten 67% der Patienten eine komplette Transfusionsfreiheit und bei 9% konnte der Transfusionsbedarf um wenigstens 50% gesenkt werden. Die mediane Ansprechdauer betrug 116 Wochen. Mehr als 70% erreichten ein zytogenetisches Ansprechen. Dabei sprachen Patienten mit isolierter del(5q)-Anomalie ebenso gut auf die Lenalidomid-Behandlung an wie Patienten mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen.

In den USA, Kanada und Argentinien ist Lenalidomid bereits zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund myelodysplastischer Syndrome mit niedrigem oder intermediärem Risiko in Verbindung mit einer zytogenetischen Deletion 5q-Anomalie mit und ohne weitere zytogenetische Aberrationen zugelassen.

Quellen

- Prof. Wolf-Karsten Hofmann, Berlin, Prof. Norbert Gattermann, Düsseldorf, und Dr. Aristoteles Giagounidis, Duisburg. Satellitensymposium „Neue Substanzen in der Therapie myelodysplastischer Syndrome“, veranstaltet von Celgene, anlässlich der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Wien, 10. Oktober 2008.
- Haferlach T. Myelodysplastische Syndrome von A bis Z. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2008.

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

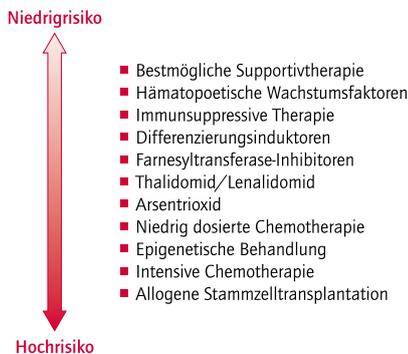


Abb. 1. Therapieoptionen bei myelodysplastischen Syndromen (teilweise noch im experimentellen Stadium)

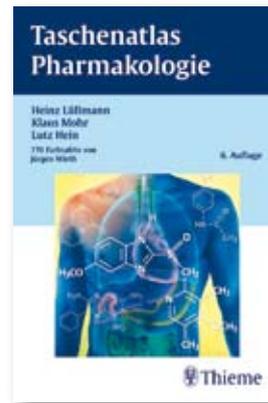
Die Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Schweregrad der Erkrankung; die Therapie richtet sich nach der individuellen Patientenprognose und dem Risikoprofil.

Taschenatlas Pharmakologie

Von Heinz Lüllmann, Klaus Mohr und Lutz Hein. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. 420 Seiten, 175 Farbtafeln von Jürgen Wirth. Kartoniert. 29,95 Euro.

Der Taschenatlas Pharmakologie stellt, so die Aussage auf der Umschlagseite 4, das „Wesentliche und Wissenswertes der Pharmakologie“ in Wort und Bild dar. Kompakte Texte werden durch 175 Bildtafeln veranschaulicht. Das Buch ist in vier Teile gegliedert, die anhand eines Farbleitsystems rasch gefunden werden können: Allgemeine Pharmakologie, spezielle Pharmakologie, Therapie spezieller Erkrankungen sowie ein Arzneimittelverzeichnis. Neu ist ein Glossar mit den wichtigsten pharmakologischen Begriffen. Abgerundet

wird der Taschenatlas durch ein ausführliches Stichwortverzeichnis. Der „Trend zum Bild“ in allen Medien scheint ein solches Werk erforderlich und auch erfolgreich zu machen. Das Buch ist zwar schön anzusehen, ob es sich allerdings dazu eignet, pharmakologische Zusammenhänge wirklich zu verstehen und richtig lernen zu können, ist für mich bei der Betrachtung immer wieder die Frage. Das Doppelseitenprinzip beim Aufbau des Buchs erfordert eine graphische Darstellung zu jedem dargestellten Thema, dass dies mal besser und mal weniger gut gelingt, liegt in der Natur der Sache. Die festgefügte Form des Atlas engt natürlich die Wissensvermittlung teilweise erheblich ein. Insofern erhebt sich die Frage, ob der Nutzer nicht mit einem aktuellen Lehrbuch, das an den dafür geeig-



neten Stellen entsprechend bebildert ist, besser bedient wird. Nichtsdestotrotz belebt diese andere Darstellung des Fachs die dazu vorhandene Literatur und stellt eine schöne Ergänzung dar.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. 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 Erftstadt
 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 (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen 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 Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
 StraÙe 722, 70329 Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart