

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2004

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Wir kommen an!

Ergebnisse der LA-Med 2004

289

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Jürgen K. Rockstroh und Martin Vogel, Bonn

Therapie der Hepatitis C bei HIV-Patienten

290

Übersichten

Hans Christoph Diener, Elmar Busch und Christian Weimar, Essen

Schlaganfall

Diagnostische und therapeutische Fortschritte 2003 und 2004

294

Klaus Mann, Essen

Hypothyreose – wann, wie behandeln?

301

Roland Zell und Peter Wutzler, Jena

Das West-Nil-Virus

304

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

Homocystein: Senkung erhöhter Spiegel kann vaskuläre Ereignisse nicht verhindern

Kardiovaskuläre Sekundärprävention: Vorteile für die intensive LDL-Senkung

Alzheimer-Demenz: Rofecoxib nicht wirksam

Myokardinfarkt: Fibrinolyse und PTCA effektiver als alleinige Fibrinolyse

Antithrombotische Therapie bei Herzinsuffizienz: Orale Antikoagulation oder Thrombozyten-
funktionshemmer?

309

Aus Forschung & Entwicklung

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – Erfolgsversprechende Therapie mit Eculizumab

COX-2-Hemmer: Etoricoxib bei Spondylarthritis

312

Therapiehinweise

Synergy-Studie: Akutes Koronarsyndrom: Enoxaparin gleich wirksam wie UFH

Therapieresistente Ödeme: Wie lässt sich die Diuretika-Wirkung optimieren?

Gastroenterologie: Standardtherapie bei Morbus Crohn 2004

Enteropathische Arthropathie: COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit Darmerkrankungen günstig

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose: Frakturprophylaxe bei Glucocorticoid-Therapie und
geringer Knochendichte

Juvenile rheumatoide Arthritis: Rofecoxib – wirksame und verträgliche Option

Interstitielle Lungenerkrankungen: Glucocorticoide beeinflussen langfristigen Verlauf kaum

314

Impressum

320

Wir kommen an!

Ergebnisse der LA-Med 2004

Die Arbeitsgemeinschaft „LA-Med“ ist ein eingetragener Verein, der sich der Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen, speziell der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie widmet. Sie wird von Mitgliedern aus Industrie, Agenturen und Verlagen getragen. Die LA-Med-Studien mit quantitativen und qualitativen Daten zum Lese- und Nutzungsverhalten von Ärzten, Zahnärzten und Apothekern ermöglichen eine objektive und neutrale Mediaplanung auf professionellem Niveau für Entscheider in Agenturen und Industrie, denn auch für diese sind nur Zeitschriften, die beim Leser ankommen, wertvoll. Die LA-Med führt in regelmäßigen Abständen verschiedene Studien mit quantitativen und qualitativen Daten zum Lese- und Nutzungsverhalten von Ärzten, Zahnärzten und Apothekern durch.

In der so genannten Kliniker-Studie wurden Kliniker nach der Nutzung verschiedener Fachtitel schriftlich in zwei Erhebungszeiträumen 2003 und 2004 befragt. Zu den abgefragten Titeln gehörte auch die Arzneimitteltherapie, deren erklärte Zielgruppe Chef- und Oberärzte und damit auch die Mitglieder von Arzneimittelkommissionen in Krankenhäusern sind.

Das Anfang August veröffentlichte Ergebnis zeigt (Tab.): die Arzneimitteltherapie hat nach dem Deutschen Ärzteblatt (Klinikausgabe) bei den 37 828 Chef- und Oberärzten:

- Den weitesten Leserkreis (WLK) – wir erreichten 27 150 Chef- und Oberärzte. Der WLK ist definiert als die Leserschaft innerhalb der letzten 12 Erscheinungsintervalle.
- Den höchsten Leser-pro-Ausgabe(LpA)-Wert: – 16 640 Chef- und Oberärzte lesen eine durchschnittliche Ausgabe der Arzneimitteltherapie
- Die höchste durchschnittliche Leser-Blatt-Bindung mit 2,9, gemessen mit Hilfe einer Skala, auf der 5 = sehr stark vermissen und 1 = überhaupt nicht vermissen bedeutet.

Die Bekanntheit ist mit 93,3 % bei Chef- und Oberärzten und mit 86,5 % bei allen Klinikern erfreulich hoch. Das bedeutet, dass 93 920 der 108 580 Kliniker zumindest den Namen der Zeitschrift kennen (der Bekanntheitsgrad definiert das Ausmaß, in dem eine bestimmte Marke, ein Name oder ein Produkt „bekannt“ ist).

Die LA-Med-Daten ermöglichen primär eine quantitative Analyse, Aussagen zur Qualität einer Zeitschrift sind daraus nicht direkt abzuleiten. Wir erlauben uns dennoch die Schlussfolgerung, wir kommen bei Ihnen an, weil wir mit unseren Inhalten Ihre Interessen treffen. Denn Sie, unsere Leser, nutzen das, was Ihnen nützt.

Diese erfreulichen Ergebnisse zu Verbreitung und Bekanntheit der AMT sind Ansporn für uns, Ihnen Monat für Monat noch bessere Informationen für eine optimale Arzneimitteltherapie zur Verfügung zu stellen.

Susanne Heinzl

Ergebnisse der LA-Med-Kliniker-Studie 2004 (*Bei Klinikern verbreitete Auflage nach Angaben der Verlage)

	Auflage* n (Hefte/Jahr)	Bekanntheit [%]	WLK [%]	LpA [%]	Die letzten 6 Ausgaben gesehen [%]	Leser-Blatt- Bindung
Arzneimitteltherapie (AMT)	12 449 (12)	93,3	71,8	44,0	32,2	2,9
Arzt und Krankenhaus	5 615 (12)	65,3	33,8	15,8		
Ärzte-Zeitung Klinikreport	25 620 (8)	88,1	65,1	29,0	11,4	2,1
Klinikarzt	23 229 (11)	88,9	67,9	33,8	25,7	2,5
Marburger Bund Zeitung	65 000 (19)	71,7	46,6	36,0		
Medical Tribune	14 450 (10)	95,1	69,7	34,2	18,5	2,3
Dt. Ärzteblatt, Klinikausgabe	130 392 (47)	100,0	99,6	86,8	78,5	4,0

Therapie der Hepatitis C bei HIV-Patienten

Jürgen K. Rockstroh und Martin Vogel, Bonn

Ein Drittel aller europäischen und amerikanischen HIV-Patienten weisen gleichzeitig eine Hepatitis C zusätzlich zur HIV-Infektion auf. Im Rahmen der HIV-assoziierten Immundefizienz kommt es zu einem deutlich beschleunigten Verlauf der Hepatitis C und die Leberzirrhoserate liegt mehr als fünfmal höher bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten als bei HCV-monoinfizierten Patienten. Mit Einführung der Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin haben sich auch für HIV/HCV-koinfizierte Patienten deutlich verbesserte anhaltende Therapieansprechraten von bis zu 40 % erzielen lassen. Zusätzlich konnten Kohortenanalysen aufzeigen, dass mit Hilfe der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sich auch ein verbesserter Verlauf der Hepatitis C und eine Reduktion der durch die Lebererkrankung bedingten Letalität erreichen lässt. Unter Berücksichtigung der verstärkten Hepatotoxizität der gegenwärtig verfügbaren antiretroviralen Therapieregime bei Patienten mit Hepatitis-C-Koinfektion bleibt jedoch die Entwicklung von Therapiestrategien und Richtlinien zur Betreuung der Koinfektion von großer Bedeutung. *Arzneimitteltherapie 2004;22:290-3.*

Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 ist es zu einem dramatischen Rückgang HIV-assoziiierter Morbidität und Letalität gekommen. Parallel zeichnet sich eine deutliche Zunahme an Todesfällen durch fortgeschrittene Lebererkrankungen bei HIV-infizierten Patienten ab [1]. Unter Berücksichtigung der hohen Zahl an Hepatitis-Koinfektionen bei HIV-Patienten wird rasch die Bedeutung dieser Begleiterkrankung klar. So weisen 30 % aller europäischen und amerikanischen HIV-Patienten eine Hepatitis-C-Koinfektion auf [9]. Damit ist die Entwicklung von Therapiestrategien zur Behandlung der Hepatitis-Koinfektion bei HIV-Patienten zu einer vordringlichen klinischen Aufgabe geworden. Durch die Einführung verbesserter Interferone, haben sich die Therapiemöglichkeiten auch für die koinfizierten Patienten erheblich verbessert. In der nachfolgenden Übersicht soll auf die aktuellen Aspekte bei der Behandlung der Hepatitis C bei HIV-doppelt-infizierten Patienten eingegangen werden.

Therapie der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten

Die chronische Hepatitis C führt nach einer Infektionszeit von 10 bis 20 Jahren bei etwa 20 % aller (HIV-negativen) Patienten zur Leberzirrhose und stellt in den USA derzeit die häufigste Indikation für die Lebertransplantation dar. Primäres Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist es, eine langfristige Viruseradikation zu erreichen. Nach zunächst unbefriedigenden Langzeit-Therapieerfolgen unter der Interferon-Monotherapie entwickelte sich mit Bekanntwerden der höheren Ansprechraten von Hepatitis-C-Patienten unter einer Interferon/Ribavirin-Kombinationsbehandlung (um 40 %) die entsprechende Kombinationsbehandlung als Standardtherapie der Hepatitis C. Der Einsatz der Interferon/Ribavirin-Behandlung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten war insgesamt jedoch enttäuschend, da die anhaltenden virologischen Ansprechraten 24 Wochen nach Therapieende (sustained response) im Mittel nicht mehr als 25 % betragen und für Genotyp 1 sogar noch

deutlich niedriger lagen [4, 10]. Gleichzeitig zeigte sich eine vermehrte Toxizität unter der Kombinationsbehandlung. Die Einführung von pegylierten Interferonen weckte neue Hoffnungen für eine verbesserte Therapiemöglichkeit auch für den koinfizierten Patienten. Mit Hilfe der Bindung von Interferon alfa an Polyethylenglykol (PEG) gelang eine Optimierung der Pharmakokinetik. Hierbei wird das Interferon-alfa-Protein durch Polyethylenglykol vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich die Halbwertszeit erheblich verlängert und eine einmal wöchentliche subkutane Injektion ermöglicht wird. Untersuchungen zum Einsatz von pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin bei HCV-monoinfizierten Patienten konnten ein deutlich besseres langfristiges Therapieansprechen gegenüber der Standard-Interferon/Ribavirin-Kombinationsbehandlung zeigen [3, 5].

Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh, Dr. med. Martin Vogel, Medizinische Universitätsklinik I, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: rockstroh@uni-bonn.de

Tab. 1. Ergebnisse aus Therapiestudien zur Behandlung der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion (n. a. = nicht angegeben)

Autor	Jahr	Behandlungsdauer und verwandte Ribavirin-Dosis	Primäres Therapieansprechen bei Therapieende	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (negative HCV-RNS 24 Wochen nach Therapieende)	Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen
Perez-Olmeda [6]	2003	48 Wochen für Genotyp 1, 24 Wochen für Genotyp 2 und 3 Ribavirin-Dosis 800 mg/Tag	27 von 68 (40 %)	19 von 68 (28 %)	10 von 68 (15 %)
Voigt [13]	2003	48 Wochen für Genotyp 1, 24 Wochen für Genotyp 2 und 3 Ribavirin-Dosis 800 mg/Tag	33 von 72 (46 %)	19 von 72 (26 %)	12 von 72 (17 %)
Perronne [7]	2004	48 Wochen für alle Genotypen Ribavirin-Dosis 800 mg/Tag	n. a.	55 von 205 (27 %)	77 von 205 (38 %)
Chung [2]	2004	48 Wochen für alle Genotypen Ribavirin-Dosis beginnt mit 600 mg/Tag und dann Steigerung auf 1 000 mg/Tag	27 von 66 (41 %)	18 von 66 (27 %)	8 von 66 (12 %)
Torriani [12]	2004	48 Wochen für alle Genotypen Ribavirin-Dosis 800 mg/Tag	n. a.	115 von 289 (40 %)	12 %

Inzwischen liegen auch erste Daten zum Einsatz der Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten vor (Tab. 1).

Im Rahmen des amerikanischen AIDS-Kongresses in San Francisco (CROI) 2004 wurden erstmals Daten der APRICOT-Studie vorgestellt, der bisher größten Studie zur Behandlung der HCV-Koinfektion bei HIV-Patienten [12]. Innerhalb dieser internationalen Studie wurden in drei Armen PEG-Interferon alfa-2a (Pegasys®) ± Ribavirin versus Interferon alfa-2a + Ribavirin zur Behandlung der Hepatitis C bei HIV/HCV-Koinfektion untersucht. Insgesamt konnten 880 Patienten aus 95 Zentren in 19 Ländern eingeschlossen werden. In die Studie wurden nur HIV/HCV-koinfizierte Patienten eingeschlossen, die bislang keine Behandlung für ihre He-

patitis C erhalten hatten und eine quantifizierbare HCV-RNS aufwiesen. Zusätzlich mussten die Leberwerte erhöht sein und eine Leberbiopsie Zeichen einer Hepatitis-C-Infektion aufweisen. Von Seiten der HIV-Infektion mussten entweder stabile Helferzellen > 200/µl oder aber Helferzellen zwischen 100 und 200/µl bei niedriger HI-Virämie < 5 000 Kopien/ml vorliegen. Patienten mit stabiler HIV-Infektion konnten mit oder ohne antiretrovirale Behandlung in die Studie eingeschlossen werden.

Gut 80 % der Patienten in allen drei Armen waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 40 Jahren, der Anteil der Patienten mit Leberzirrhose lag um die 15 % in allen drei Armen. Die HCV-RNS lag zwischen 5,2 und 6,3 I. E./ml x 10⁶ zu Beginn. Gut zwei Drittel der Patienten wiesen einen HCV-Genotyp 1 oder 4 auf. Über 84 % der Patienten erhielten bereits eine HIV-spezifische antiretrovirale Therapie bei hierunter gut eingestellter HIV-Infektion mit einer durchschnittlichen Viruskonzentration von 2,3 ± 1,0 log₁₀ Kopien/ml. 60 % der Patienten lagen mit ihrer HIV-RNS unterhalb von 50 Kopien/ml, die mittlere Helferzellzahl lag zwischen 520 und 542/µl in allen drei Armen.

Die dauerhaften virologischen Ansprechraten für alle drei Studienarme sind in der Abbildung 1 wiedergegeben. In einer weitergehenden Subanalyse zeigte sich für Genotyp 1 zum Ende der Behandlung ein Ansprechen von 38 % im PEG-Interferon alfa-2a + Ri-

bavirin-Arm und von 29 % 24 Wochen nach Therapieende. Deutlich günstigere Ansprechraten konnten für die Genotypen 2 und 3 mit 64 % Ansprechraten bei Therapieende und 62 % 24 Wochen nach Therapieende festgestellt werden. In der ebenfalls beim CROI vorgestellten amerikanischen Untersuchung zur Therapie der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion zeigte sich ein deutlich geringeres anhaltendes Therapieansprechen nach 48 Wochen Behandlung im Studienarm mit pegyliertem Interferon und Ribavirin von nur 27 %, für Patienten mit Genotyp 1 ergab sich sogar eine dauerhafte Ansprechraten von nur 14 % [2]. Hierbei ist anzumerken, dass innerhalb dieser Untersuchung eine geringere Ribavirin-Dosis als üblich, nämlich initial 600 mg/Tag eingesetzt wurde, die dann später erst auf 1 000 mg/Tag gesteigert wurde.

In der beim CROI vorgestellten französischen Studie RIBAVIC wurde ein anhaltendes virologisches Ansprechen in dem Studienarm mit pegyliertem Interferon und Ribavirin von 27 % beobachtet. Das Ansprechen für Genotyp 1 oder 4 lag bei nur 15 % [7]. Das schlechtere Abschneiden bei RIBAVIC erklärt sich im Wesentlichen aus der deutlich höheren Studienabbruchrate auf Grund von Nebenwirkungen von fast 40 %.

Unter Berücksichtigung der ausgesprochen geringen Rückfallrate in der Patientengruppe Genotyp 2 und 3 innerhalb der APRICOT-Studie wird klar, dass offensichtlich eine längere Behand-

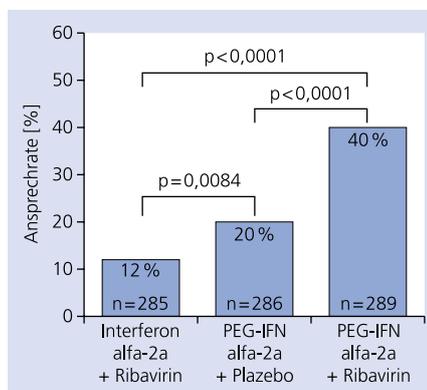


Abb. 1. Dauerhafte virologische Ansprechraten in der APRICOT-Studie (definiert als HCV-RNS < 60 IU/ml in Woche 72) in allen drei Studienarmen [12]

lungsdauer von 48 Wochen mit einem wesentlich günstigeren Therapieansprechen auf lange Zeit verbunden ist, als die bei der Monoinfektion verwandte kurze Behandlungsdauer von nur 24 Wochen bei Genotyp 2 und 3. Innerhalb der spanischen und deutschen Untersuchung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit einer Behandlungszeit von nur 24 Wochen zeigte sich im Gegensatz zur APRICOT-Studie eine fast 50%ige Rückfallrate [6, 13]. Hieraus kann geschlossen werden, dass eine längere Behandlungsdauer als Standard bei der Behandlung von HIV/HCV-koinfizierten Patienten anzusehen ist und unabhängig vom Genotyp alle Patienten 48 Wochen Therapie erhalten sollten.

Bei allen in **Tabelle 1** aufgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass die Bestimmung der HCV-RNS nach zwölf Wochen einen ausgesprochen hohen negativen prädiktiven Wert zur Vorhersage des nachfolgenden Therapieansprechens aufwies. Hieraus kann geschlossen werden, dass bei Patienten, die nach zwölf Wochen keine negative HCV-RNS oder nicht zumindest eine 2 log-Stufen umfassende Abnahme der HCV-RNS erreicht haben, die Therapie abgebrochen werden kann, da keine größeren Erfolgsaussichten mehr auf eine dauerhafte HCV-RNS-Elimination bestehen.

Begleitende HAART-Therapie/ Ribavirin-Therapie bei HIV/ HCV-koinfizierten Patienten

Die deutlich höheren Abbruchraten bei der Behandlung der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten, insbesondere in der oben dargestellten RIBAVIC-Studie von fast 40 % in beiden Studienarmen, deuten auf die Komplexität und Schwierigkeiten des Managements der Behandlung von HIV/HCV-koinfizierten Patienten hin. Hierbei scheint die Auswahl des jeweiligen HAART-Regimes von größter Bedeutung. So konnten in verschiedenen Studien erhöhte Raten von Laktatazidosen und Pankreatitiden unter vornehmlich DDI-haltigen Regimes beschrieben werden [7, 11]. Die Kombination von Didanosin (Videx®) und Ribavirin gilt inzwischen als kontraindiziert.

Auch bei der Kombination von Stavudin (Zerit®) und Ribavirin sollte größte Vorsicht geübt werden, da auch hier in allen Untersuchungen ein vermehrtes Risiko für Laktatazidosen beschrieben worden ist. Zudem weisen neuere Daten auf eine vermehrte Lebersteatose unter Stavudin hin. Die Kombination von Zidovudin (Retrovir®) und Ribavirin ist ebenfalls nur unter engmaschiger Überwachung möglich, da bei dieser Kombination häufig Anämien auftreten.

Erste Daten zur supportiven Gabe von *Erythropoetin* zur Vermeidung von hämatologischen Komplikationen zeigen signifikant höhere Hämoglobin-Werte bei den mit Erythropoetin behandelten Patienten, so dass hier individuell bei entsprechend erhöhtem Risiko oder auftretenden Komplikationen auch über den supportiven Einsatz von Erythropoetin nachzudenken ist.

Den vor Einsatz von Ribavirin in Kombination mit verschiedenen für die HIV-Therapie häufig verwandten Nucleosidanaloga geäußerten Bedenken zu möglichen Interaktionen von Ribavirin und der intrazellulären Phosphorylierung von Zidovudin und Stavudin kommt in vivo keine Bedeutung zu, so dass sich Bedenken wegen eines Verlusts der antiviralen Wirkung nicht bestätigt haben.

Behandlungsleitlinien für die Behandlung der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten

In **Tabelle 2** sind die verschiedenen Leitlinien zur Initiierung einer Hepatitis-C-spezifischen Therapie bei HIV-koinfizierten Patienten zusammengefasst.

Verlauf der Hepatitis C unter antiretroviraler Therapie

Wenngleich eine HAART-Therapie keinen unmittelbaren Einfluss auf die HCV-RNS-Spiegel bei HIV/HCV-doppeltinfizierten Patienten aufweist, sind zumindest in Einzelfällen nach längeren Beobachtungszeiten und erreichter Immunrestitution Ausheilungen der Hepatitis C kasuistisch beschrieben

worden. Interessante Daten kommen auch aus einer französischen Untersuchung zum Einfluss einer hochaktiven antiretroviralen Therapie auf die Fibroseprogression von HIV/HCV-koinfizierten Patienten. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Proteasehemmern mit einer signifikant geringeren Fibroseprogression verbunden war. Die Beobachtung wird auch durch Daten aus der eigenen Kohortenanalyse bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten unterstützt. Innerhalb dieser Untersuchung konnte für Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion, die eine HAART erhielten, eine deutlich geringere Sterblichkeit durch Lebererkrankung-assoziierte Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit Koinfektion und ohne HAART oder ungenügender antiretroviraler Therapie (Monotherapie oder Doppelnucleosid-Therapie) im selben Beobachtungs-

Tab. 2. Leitlinien zur Therapie der Hepatitis C bei HIV-Infizierten

- Eine Indikation zur Hepatitis-C-Behandlung sollte primär auf der Basis einer Fibrose (Fibrostadium F1–F4) in Verbindung mit erhöhten Transaminasen und einer positiven HCV-RNS gestellt werden.
- Ideale Kandidaten für eine HCV-Therapie sind Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ml und mit einem relativ niedrigen Plasma-HCV-RNS Spiegel von < 50 000 Kopien/ml mit oder ohne HAART.
- Die Initiierung einer Behandlung bei Patienten mit einer Helferzellzahl < 350/μl sollte mit Vorsicht erfolgen.
- Patienten mit einer Helferzellzahl < 100–200/μl sollten zunächst eine HAART-Therapie erhalten bevor die Durchführung einer HCV-spezifischen Therapie diskutiert werden kann. Therapie der Wahl für die Behandlung der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten ist die Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin.
- Die Behandlungsdauer sollte für alle Genotypen 48 Wochen betragen.
- Bei Nichterreichen einer negativen HCV-RNS oder Abfall der HCV-Viruskonzentration um 2 log-Stufen nach 12 Wochen kann die HCV-Therapie abgebrochen werden.
- Die gleichzeitige Gabe von Didanosin und Ribavirin ist kontraindiziert.
- Bei der Kombination von Zidovudin oder Stavudin mit Ribavirin sollte auf eine vermehrte Toxizität geachtet werden. Bei gleichzeitiger Gabe ist ein enges klinisches und laborchemisches Überwachungsprogramm angezeigt.

zeitraum festgestellt werden [8]. Es ist jedoch auf eine vermehrte Hepatotoxizität unter HAART bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten hinzuweisen, so dass eine Kontrolle der Leberwerte und der Leberfunktionsparameter (zunächst in 2- bis 4-wöchentlichen Abständen) bei Einleitung einer HAART empfohlen werden muss.

Fazit für die Praxis

Unter Berücksichtigung des schnelleren Verlaufs der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten und des damit verbundenen erhöhten Risikos einer Zirrhoseentwicklung ist die adäquate Therapie der Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten entscheidend. Mit Einführung der Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin und den damit erzielten deutlich verbesserten dauerhaften Therapieansprechraten von bis zu 40 % kann eine entsprechende Behandlung insbesondere bei vorliegenden günstigen Ansprechfaktoren wie niedrige Hepatitis-C-Viruskonzentration, Genotyp 2 oder 3 oder kurze Dauer der HCV-Infektion, verstärkt empfohlen werden. Hierbei sollten die Patienten im Wesentlichen eine Helferzellzahl > 350/µl mit einer mäßigen HIV-Replikation von < 50 000 Kopien mit oder ohne HAART aufweisen. Bei Patienten mit bereits fortgeschrittenem Immundefekt (Zellzahl < 100–200/µl) sollte zunächst eine antiretrovirale Therapie etabliert

werden, um dann einen entsprechenden Behandlungsversuch bei inzwischen erholtem Immunsystem zu beginnen. Bei der Auswahl der HAART-Medikamente sollte auf Didanosin verzichtet werden. Auch bei der Gabe von Stavudin oder Zidovudin muss erhöhte Vorsicht gewahrt werden. Insgesamt zeichnet sich jedoch ab, dass die mit einer HAART erreichbare Immunrekonstitution einen günstigen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Hepatitis C aufweist.

Literatur

1. Bica I, McGovern B, Dahr R, et al. Increasing mortality due to instant liver disease in patients with HIV-infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492–7.
2. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. A randomized controlled trial of PEG-interferon alfa-2a + ribavirin versus interferon alfa-2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-coinfected persons: follow-up results of ACTG A5071. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004:110.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, et al. and the PEGASYS International Study Group. Peg-interferon alpha2a and ribavirin in combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
4. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon alfa-2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15:2149–55.
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, et al. PEG-interferon alfa-2b + ribavirin compared with interferon alfa-2b + ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
6. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated interferon alfa-2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:1023–8.
7. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, et al. Final results of ANRS HCO2-Ribavirin: a randomized controlled trial of pegylated interferon alfa-2b + ribavirin versus interferon alfa-2b + ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004:117LB.
8. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet* 2003;362:1708–13.
9. Rockstroh J, Konopnicki D, Soriano V, et al. Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS, progression and response to HAART. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004:799.
10. Rockstroh JK, Mannah M, Lichtenfeld M, et al. Pilot study of interferon alfa high dose induction therapy in combination with ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *AIDS* 2002;16:2083–5.
11. Smith DM, Puoti M, Sulkowski M, et al. Symptomatic hyperlactatemia during a large hepatitis C treatment trial in HIV/HCV-coinfected participants on stable antiretroviral therapy. 14th International AIDS Conference, Barcelona, 2002:MorB1059.
12. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic Hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.
13. Voigt E, Schulz C, Mauss S, et al. Factors related to outcome of treatment with pegylated interferon alfa-2a + ribavirin in HCV/HIV-coinfected patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003:976.

**Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>**

Schlaganfall

Diagnostische und therapeutische Fortschritte 2003 und 2004

Hans Christoph Diener, Elmar Busch und Christian Weimar, Essen*

Im Folgenden werden die wichtigsten neuen Erkenntnisse zur Prävention und Behandlung des Schlaganfalls aus den Jahren 2003 und 2004 referiert. In der Primärprävention zeigt sich, dass eine Estrogen-Substitution nach der Menopause zu einem erhöhten Schlaganfall-Risiko führt. Die wichtigste präventive Maßnahme ist die Behandlung einer Hypertonie und eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Beim akuten Schlaganfall hat sich in der Zwischenzeit die systemische und lokale Fibrinolyse bei Patienten, die rechtzeitig auf eine Stroke-Unit kommen, etabliert. Randomisierte Studien zeigen, dass intravenös verabreichtes Magnesiumsalz beim akuten Schlaganfall nicht wirksam ist. In der Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern wurden Untergruppen von Patienten identifiziert, die von Clopidogrel mehr profitieren als von Acetylsalicylsäure. Die Wirkung von Dipyridamol in der Schlaganfallprävention hängt nicht mit der potenziell blutdrucksenkenden Wirkung der Substanz zusammen. Bei vaskulärer Demenz sind Cholinesterasehemmer wie Donepezil und wahrscheinlich auch Galantamin wirksam. Bei der Behandlung von Aneurysmen im Rahmen von Subarachnoidalblutungen setzt sich immer mehr die endovaskuläre Embolisation (Coiling) gegenüber der operativen Therapie durch.

Arzneimitteltherapie 2004;22:294-300.

Der Schlaganfall ist immer noch eine der verheerendsten Erkrankungen in der Medizin. In der Todesursachenstatistik liegt er an dritter Stelle nach Herzinfarkt und malignen Tumoren und als Ursache permanenter Behinderung rangiert er an erster Stelle. 85 % aller Schlaganfälle sind durch Ischämien bedingt, 10 bis 12 % durch zerebrale Blutungen, der Rest durch Subarachnoidalblutungen, meist durch die Ruptur eines Aneurysmas. In den letzten zwei Jahren wurden wieder eine Reihe diagnostischer und therapeutischer Fortschritte bei der Prävention und Behandlung des Schlaganfalls erzielt. Diese sollen im Folgenden referiert werden.

Primärprävention

Unter Primärprävention versteht man die Verhütung eines erstmaligen Schlaganfalls. Die wichtigsten Faktoren hierbei sind die Identifizierung und Behandlung der wichtigsten vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus,

Rauchen, Alkoholmissbrauch, Adipositas und Hypercholesterolämie [1].

Geschlechtshormone

Eine Reihe von Fall-Kontroll-Studien hat in der Vergangenheit nahegelegt, dass eine *Hormonsubstitution* nach der Menopause möglicherweise das Schlaganfall-Risiko reduziert [2, 3]. Dies konnte jetzt durch mehrere prospektive Studien widerlegt werden. Die wichtigste Studie ist die Women's Health Initiative der Weltgesundheitsorganisation. Dies ist die bisher größte randomisierte prospektive Studie mit Frauen jenseits der Menopause, um Nutzen und Risiko einer Substitutionstherapie mit Estrogen und Progesteron zu untersuchen [4, 5]. In die Studie wurden 6608 Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren aufgenommen. Im Beobachtungszeitraum von 5,6 Jahren erlitten 151 Patientinnen in der Hormonersatz-Gruppe einen Schlaganfall gegenüber 107 in der Placebo-Gruppe. Dies resultiert in einer relativen Risikoerhöhung von 31 % un-

ter Hormonersatz einen Schlaganfall zu erleiden. Das Risiko war allerdings nur für ischämische Schlaganfälle, nicht für Blutungen erhöht. Eine weitere Studie mit 13 122 Frauen nach der Menopause im Rahmen eines Krankenhausregisters in Dänemark [6] zeigte, dass die Einnahme von Geschlechtshormonen nach den Wechseljahren in Kombination mit erhöhtem Blutdruck zu einem erhöhten Schlaganfall-Risiko führt. Beide Studien zusammen und eine Sekundärpräventionsstudie, die negativ ausging [7], belegen, dass Hormonersatz nach der Menopause numerisch das Schlaganfall-Risiko erhöht und sich daher nicht zur Prävention ischämischer Ereignisse eignet.

**Dieser Artikel erscheint in leicht modifizierten Versionen in den Zeitschriften Arzneimitteltherapie und Aktuelle Neurologie*

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Priv.-Doz. Dr. med. Elmar Busch, Priv.-Doz. Dr. med. Christian Weimar, Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de

Arterielle Hypertonie und Schlaganfall

Die arterielle Hypertonie ist der *wichtigste Risikofaktor* für den Schlaganfall. Dies gilt sowohl für zerebrale Ischämien, wie für intrazerebrale Blutungen. Eine große Metaanalyse von über 40 randomisierten Studien zum Einsatz von Antihypertensiva mit 188 000 Teilnehmern zeigte, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg das Schlaganfall-Risiko um 1/3 senkt [8]. Dieser therapeutische Effekt ist unabhängig von der Art des Antihypertensivums und umso ausgeprägter, je niedriger der Blutdruck ist. Die amerikanische Gesellschaft zur Behandlung des erhöhten Blutdrucks hat daher folgende Empfehlungen formuliert [9]:

- Für Personen im Alter über 50 Jahre ist ein systolischer Blutdruck von über 140 mmHg ein wesentlicher und wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verdoppelt sich mit jedem Blutdruckanstieg von 20/10 mmHg.
- Personen mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 120 und 139 mmHg oder diastolischen Blutdruckwerten zwischen 80 und 89 mmHg sollten als prähypertensiv betrachtet werden. Bei ihnen sollten Verhaltensmodifikationen wie Gewichtsreduktion, Einschränkung des Salzkonsums, Ernährung mit reichlich Gemüse und Obst, regelmäßige Bewegung und Einschränkung des Alkoholkonsums erwogen werden.

Eine andere Metaanalyse mit Daten von 162 341 Patienten zeigte, dass *alle blutdrucksenkenden Medikamente* das Schlaganfall-Risiko reduzieren [10]. Die relative Risikoreduktion liegt zwischen 25 und 40 %. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten scheinen in der Schlaganfallprävention wirksamer zu sein als andere blutdrucksenkende Medikamente [11, 12].

Homocystein und Vitamine

In zahlreichen prospektiven und retrospektiven Studien konnte ein erhöhter Homocystein-Spiegel als Risikofaktor für den Schlaganfall identifiziert wer-

den [13–16]. Eine holländische populationsbezogene Studie ergab auch, dass Patienten, die hohe Dosierungen von Vitamin C und E zu sich nahmen, ein vermindertes Schlaganfall-Risiko hatten [17]. Randomisierte prospektive Therapiestudien konnten dies allerdings nicht belegen. So zeigt eine Metaanalyse aus 7 randomisierten Studien zum Einsatz von Vitamin E und Betacarotin mit insgesamt 81 788 Patienten, dass durch diese Substanzen das Schlaganfall-Risiko nicht reduziert werden kann [18]. Die erste große Studie zum Einsatz von Vitamin B₆, Folsäure und Vitamin B₁₂ zur Reduktion von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit erhöhten Homocystein-Spiegeln (VISP Studie) im Vergleich zu Placebo bei 3 680 Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, verlief ebenfalls negativ [19], obwohl eine moderate Reduktion der Homocystein-Spiegel erreicht werden konnte. Damit ist im Moment weder im Rahmen der Primär- noch der Sekundärprävention der Nutzen einer Vitamin-substitution erwiesen.

Hypercholesterolämie und CSE-Hemmer

Erhöhte Cholesterol-Werte sind im Gegensatz zum Herzinfarkt kein eigenständiger Risikofaktor für ischämische Insulte [20, 21]. Es gibt allerdings einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterol-Spiegel und Stenosen der hirnversorgenden Arterien [22]. Eine Reihe von Studien zum Einsatz von CSE-Hemmern (Cholesterol-Synthese-Enzym-Hemmern) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigte interessanterweise, dass durch CSE-Hemmer auch das Schlaganfall-Risiko reduziert wird [23]. Im Jahr 2003 wurden zwei große Studien publiziert, die dies bestätigten. Die ASCOT-Studie schloss 19 342 Patienten mit arterieller Hypertonie im Alter zwischen 40 und 79 Jahre ein, Einschlusskriterien waren weitere vaskuläre Risikofaktoren. Die Patienten erhielten entweder 10 mg Atorvastatin (Sortis®) oder Placebo [24]. Der primäre Endpunkt der Studie waren nichttödliche Myokardinfarkte und tödliche koronare Ereignisse. Für diesen

Endpunkt ergab sich eine Risikoreduktion von 36 % zugunsten von Atorvastatin. Für den Endpunkt tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle ergab sich eine 27%ige Risikoreduktion zugunsten von Atorvastatin. Interessanterweise bestand keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Cholesterol-Senkung und der Schlaganfall-vorbeugenden Wirkung. In einer Subgruppenanalyse der MRC-Heart-Protection-Studie [25] wurden Patienten mit Diabetes mellitus untersucht [26]. In die Studien wurden 5 963 Diabetiker und 14 573 Patienten mit Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit aufgenommen. Die eine Hälfte der Patienten wurde mit 40 mg Simvastatin (z. B. Zocor®), die andere Hälfte mit Placebo behandelt. Simvastatin führte nicht nur zu einer signifikanten Reduktion von Herzinfarkten sondern auch zu einer 22%igen Reduktion von Schlaganfällen. Wie in der ASCOT-Studie war auch hier die Risikoreduktion für einen Schlaganfall unabhängig vom initialen Cholesterol-Spiegel und vom Ausmaß der Cholesterol-Senkung. Nimmt man diese Studien zusammen, sollten die Patienten mit einem CSE-Hemmer behandelt werden, die bereits ein vaskuläres Ereignis erlitten haben, unabhängig davon ob es sich um einen Herzinfarkt, eine Angina pectoris oder einen Schlaganfall handelt.

Schlaganfall und Alkohol

Es gibt einen interessanten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Schlaganfall-Risiko. Menschen, die *kleine Mengen* Alkohol zu sich nehmen, haben ein um 15 % reduziertes Risiko für ischämische Insulte. *Hoher Alkoholkonsum*, also mehr als 60 g Alkohol pro Tag, geht allerdings mit einem signifikant erhöhten Schlaganfall-Risiko einher. Dies zeigt eine Metaanalyse von 35 Studien [27].

Vorhofflimmern und Schlaganfall

Die Prävalenz von Vorhofflimmern nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach höheres Schlaganfall-Risiko im Vergleich zu Menschen mit Si-

nusrhythmus [28, 29]. Weitere Prädiktoren für einen Schlaganfall sind Alter über 75 Jahre, arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Insuffizienz und vorausgegangene transiente ischämische Attacken (TIA) oder ein ischämischer Insult. Eine Metaanalyse aus fünf Placebo-kontrollierten Studien zeigte, dass eine *orale Antikoagulation* mit Vitamin-K-Antagonisten zu einer 72%igen Risikoreduktion für Schlaganfälle im Vergleich zu Placebo führt [30]. Patienten, die keine oralen Antikoagulanzen einnehmen können, profitieren, wenn auch deutlich geringer, von Acetylsalicylsäure. Hier liegt die relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo bei 22 % [31]. Das beste Verhältnis zwischen Wirkung und Blutungsrisiko einer Antikoagulation findet sich für INR-Werte zwischen 2,0 und 3,0. Niedrigere INR-Werte führen zu einem erhöhten Schlaganfall-Risiko, höhere Werte zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Minidosen von Warfarin, beispielsweise 1 mg pro Tag, oder die Kombination niedriger Dosen von Warfarin mit Acetylsalicylsäure sind nicht ausreichend wirksam [32]. Eine große Kohortenstudie mit Patienten einer amerikanischen Krankenversicherung an 13 559 Erwachsenen mit Vorhofflimmern zeigte, dass auch im klinischen Alltag durch orale Antikoagulation eine Risikoreduktion für Schlaganfälle von 51 % erreicht werden kann [33]. Interessant ist die Beobachtung, dass eine orale Antikoagulation mit Warfarin nicht nur die Schlaganfall-Häufigkeit reduziert, sondern auch die Schwere und die Letalität eines Schlaganfalls, wenn er eintritt [34]. *Melagatran* ist ein neuer direkter Thrombin-Antagonist der oral eingenommen wird und im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten hat [35, 36]. Der besondere Vorteil von *Melagatran* ist, dass es sehr schnell wirkt und dass 48 Stunden nach der letzten Einnahme die Gerinnung wieder normalisiert ist. Dieser neue orale Thrombin-Antagonist wurde in zwei großen randomisierten Studien mit über 7 000 Patienten im Vergleich zu Warfarin untersucht (SPORTIF III und

SPORTIF V). Dabei zeigte sich, dass *Melagatran* genauso wirksam ist wie Warfarin, insgesamt aber weniger Blutungskomplikationen hat [37]. *Melagatran* wird sich nach der Zulassung insbesondere für Patienten eignen, bei denen die INR-Werte stark schwanken, und für Personen, die viel auf Reisen sind und damit Schwierigkeiten haben, die INR-Werte regelmäßig kontrollieren zu lassen. Ob die Substanz auch ausreichend sicher ist, um sehr früh nach einem ischämischen Insult gegeben zu werden, ist derzeit noch nicht abzusehen.

Schlaganfall als Nebenwirkung einer Therapie oder von Substanzgebrauch

Eine Reihe von Medikamenten kann das Schlaganfall-Risiko erhöhen. Zu diesen gehört interessanterweise die hochdosierte Gabe von *intravenösen Immunglobulinen* zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen [38]. In Ballungsgebieten sind häufig *Drogenmissbrauch*, insbesondere von Cocain und Heroin, eine Ursache für Schlaganfälle bei jungen Menschen.

Akuter ischämischer Insult

Deutsche Schlaganfalldatenbanken

Die deutsche Schlaganfalldatenbank, die durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert wird, hat Zahlen darüber vorgelegt wie die Charakteristik von Patienten ist, die mit einem ischämischen Insult in einer deutschen Stroke-Unit aufgenommen werden [39]. Berichtet werden Daten von 3 440 Patienten, die in 14 verschiedenen Stroke-Units behandelt wurden. 26 % der Patienten wurden innerhalb von 3 Stunden nach dem Ereignis aufgenommen. Nach 3 Monaten waren 10,5 % der Patienten verstorben und 56,2 % funktionell unabhängig. Aus der Datenbank konnte ein *prognostisches Modell* entwickelt werden, mit dessen Hilfe mit 92%iger Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann, welche Schlaganfallpatienten überleben, und mit 83%iger Wahrscheinlichkeit, welche Patienten wieder unabhängig leben können [40].

Behandlung auf einer Stroke-Unit

Eine Schlaganfall-Spezialstation hat sich auf die Akutdiagnostik und Therapie von Patienten mit frischen Schlaganfällen spezialisiert. Kernstück ist ein Monitoring der wesentlichen physiologischen Funktionen und Korrektur derselben, wenn sie sich außerhalb des physiologischen Bereichs bewegen. Dies gilt beispielsweise für die Senkung extrem erhöhter Blutdruckwerte, für die aggressive Senkung erhöhter Blutzuckerspiegel, für den Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts, eine ausreichende Sauerstoffsättigung und aggressive Senkung erhöhter Körpertemperaturen. In einer kleinen holländischen Studie wurde randomisiert untersucht, wie das funktionelle Ergebnis bei Patienten ist, die auf einer Stroke-Unit oder auf einer normalen Überwachungsstation betreut wurden [41]. Die Studie umfasste 44 Patienten. Sieben der Patienten, die auf der Stroke-Unit behandelt worden waren, hatten ein schlechteres Ergebnis verglichen mit 13 in der Patienten-Gruppe, die auf einer Normalstation betreut wurde. Die Sterblichkeit betrug 3,7 % in der Stroke-Unit und 26 % auf der Normalstation. Trotz der kleinen Patientenzahl ergibt sich eine eindeutige und signifikante Überlegenheit der Stroke-Unit. Interessant ist die Tatsache, dass die Ethikkommission in Holland der Studiengruppe eine größere randomisierte Studie angesichts des klaren Ergebnisses dieser kleinen Studie nicht bewilligt hat.

Akuttherapie des ischämischen Insults

Die einzige zugelassene und belegte Therapie des akuten ischämischen Insults ist die systemische Fibrinolyse mit rekombinantem Gewebepelrasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase, Actilyse®) innerhalb eines 3-Stunden-Fensters. Wissenschaftlich belegt und an großen Zentren durchgeführt wird darüber hinaus im Zeitfenster zwischen 3 und 6 Stunden die lokale Fibrinolyse über selektive Katheter durch Neuroradiologen [42]. Angesichts der zahlreichen Kontraindikationen wird die systemische Fibrinolyse in Deutschland noch

zurückhaltend eingesetzt. Eine Analyse der deutschen Schlaganfallregister von 13 440 Patienten mit ischämischem Insult zeigte, dass die Lyserate bei 3 % liegt [43]. Bei Patienten, die auf Stroke-Units behandelt werden, liegt die Rate an systemischen Fibrinolyse bei 4 % [44]. Eine Analyse der deutschen Schlaganfalldatenbank zeigte, dass dabei symptomatische und asymptomatische Blutungskomplikationen des ZNS bei 8,8 % der Patienten auftreten und die Sterblichkeit 17 % beträgt. 35 % der Patienten erholen sich nach Fibrinolyse so gut, dass sie wieder völlig unabhängig werden. Dies zeigte auch eine Metaanalyse von 15 anderen offenen Studien mit 2 639 Patienten. Hier betrug die Rate an zerebralen Blutungen 5,2 % und die Sterblichkeit 13,4 %. Die Patienten mit gutem Ergebnis nach 3 Monaten machten 37,1 % aus [45]. Interessant war die Beobachtung, dass die Komplikationsrate der Fibrinolyse steil steigt, wenn nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien sorgfältig beachtet werden. In der ursprünglichen Zulassung für Alteplase war eine Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure eine Kontraindikation. Nachdem eine retrospektive Analyse einer Kölner Arbeitsgruppe aber gezeigt hatte, dass eine Vormedikation mit Acetylsalicylsäure das Blutungsrisiko nicht signifikant erhöht, wurde diese Kontraindikation in der Zwischenzeit aus der Zulassung entfernt [46].

Die *intraarterielle* Lyse wird im Zeitfenster zwischen 3 und 6 Stunden durchgeführt. Eine prospektive Analyse von 24 konsekutiven Patienten aus Bern zeigte, dass sich Mediaverschlüsse in bis zu drei Vierteln der Fälle rekanalisieren lassen, während T-Verschlüsse, das heißt Verschlüsse der Teilungsstelle zwischen A. carotis interna und A. cerebri media oder A. cerebri anterior, deutlich seltener rekanalisiert werden können [47].

Die Ergebnisse der Abciximab-Studie (ReoPro®) mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten [48] sind in der Zwischenzeit bekannt, wurden aber noch nicht publiziert. Abciximab wurde bei 400 Patienten mit akutem ischämischem Insult eingesetzt und mit

Plazebo verglichen. Symptomatische Blutungen traten in der Verum-Gruppe bei 3,6 % der Patienten und in der Plazebo-Gruppe bei 1 % der Patienten auf. Die Zahl der Todesfälle war statistisch nicht unterschiedlich und betrug 12,5 % in der Plazebo-Gruppe und 9 % in der Verum-Gruppe. Das Ergebnis der Patienten gemessen an der Funktionsfähigkeit im Alltag nach 90 Tagen war allerdings in der Verum-Gruppe besser. Dieses Ergebnis soll in einer derzeit laufenden großen Phase-III-Studie repliziert werden.

Heftig umstritten ist weiterhin, ob *erhöhte Blutdruckwerte* in der *Akutphase* des Schlaganfalls gesenkt werden sollen. Die ACCESS-Studie [49] war eine Sicherheitsstudie an 342 Patienten mit akutem ischämischen Insult und deutlich erhöhten Blutdruckwerten. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit Candesartan (Atacand®, Blopess®) oder Plazebo behandelt. Die Studie zeigte, dass der Angiotensin-Rezeptorantagonist Candesartan in der Frühphase nach Schlaganfall, also ab 24 Stunden nach dem Ereignis, sicher eingesetzt werden kann. Eine Blutdrucksenkung ergab sich gegenüber der Vergleichsgruppe dabei nicht. Interessanterweise ergab sich nach 90 Tagen eine signifikante Reduktion der Mortalität und der Zahl weiterer vaskulärer Ereignisse in der Verum-Gruppe. Die Frage, inwieweit Angiotensin-Rezeptorantagonisten in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam sind, wird im Moment für Telmisartan (Micardis®) in der großen PROFOESS-Studie untersucht.

Neuroprotektiva sind in der Lage Neuronen in der Penumbra des Schlaganfalls, also in der Umgebung des Kerngebiets eines Schlaganfalls zu retten. In der Zwischenzeit sind mehr als 50 Studien mit Neuroprotektiva durchgeführt worden, die alle *negativ* ausgefallen sind [50, 51]. Dies gilt auch für zwei neue Studien mit der intravenösen Gabe von Magnesiumsalz [52, 53] und UK 279,276, einem Hemmer neutrophiler Granulozyten [54].

Verschiedenes

Dissektionen hirnversorgender Arterien sind eine häufige Ursache von Schlaganfällen insbesondere bei jüngeren Menschen [55]. Es kommt dabei zu einem Einriss in die Gefäßwand, und an der Stelle des Einrisses können sich Thromben bilden, die dann ins Gehirn embolisieren. Im Moment wird, ohne dass es dafür einen wissenschaftlichen Beweis gibt, eine Vollheparinisierung empfohlen. Ob dies allerdings angesichts der erstaunlich geringen Schlaganfallrate und insbesondere der geringen Rezidivrate tatsächlich vertretbar ist, müsste in Zukunft durch eine randomisierte Studie untersucht werden, in der eine Vollheparinisierung mit einem Thrombozytenfunktionshemmer verglichen wird [56–59].

Schlaganfallpatienten sind gelegentlich nach einem Schlaganfall psychotisch oder delirant. Angesichts des geringen Nebenwirkungsrisikos wurden für diese Patienten auch atypische *Neuroleptika* eingesetzt. Eine Überprüfung von Sicherheitsdaten zeigt allerdings, dass bei Patienten nach einem Schlaganfall die Gabe atypischer Neuroleptika die *Mortalität* und das Risiko von *Rezidivschlaganfällen* erhöht.

Sekundärprävention

Vaskuläre Risikofaktoren, Hypertonie

Es gibt sehr viel mehr Primärpräventionsstudien zur antihypertensiven Therapie als Sekundärpräventionsstudien. Eine Metaanalyse identifizierte sieben randomisierte Studien nach einem Schlaganfall. Eine antihypertensive Therapie reduzierte dabei das Schlaganfall-Risiko um 24 % [60]. Die überzeugendste Studie war die PROGRESS-Studie, in der 6 105 Patienten mit TIA oder Schlaganfall über 5 Jahre behandelt wurden. Dabei ergab sich eine 20%ige Risikoreduktion zugunsten der Kombination des ACE-Hemmers Perindopril mit dem Diuretikum Indapamid im Vergleich zu Plazebo [61]. Dies galt auch für die Verhinderung von Schlaganfällen, die zu einer permanenten Behinderung führen [62]. Die Risikoreduktion

war höher für Patienten mit zerebralen Blutungen als für Patienten mit zerebraler Ischämie [63].

Thrombozytenfunktionshemmer

Bei Patienten ohne kardiale Emboliequelle erfolgt die Sekundärprävention nach einer TIA oder einem ischämischen Insult mit Thrombozytenfunktionshemmern. Eine Metaanalyse der Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz von Acetylsalicylsäure zeigt allerdings, dass sie nur zu einer 13%igen relativen Risikoreduktion bezüglich weiterer Schlaganfälle führt [64]. Deshalb war es wichtig, wirksamere Alternativen zu finden. Dabei zeigte sich, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure mit *retardiertem Dipyridamol* (Aggrenox®) signifikant wirksamer ist als Acetylsalicylsäure allein [65] und dass *Clopidogrel* (Iscover®, Plavix®) wirksamer ist als Acetylsalicylsäure allein [66]. Da Acetylsalicylsäure in der Monotherapie über alle Dosierungen hinweg gleich wirksam ist, sollten angesichts des höheren Blutungsrisikos bei Dosierungen über 150 mg am Tag Tagesdosen von 50 oder 100 mg verwendet werden. In der Schlaganfallprävention sollten Präparate benutzt werden, die *nicht mikroverkapselt* sind, da hiermit eine höhere Rate an ausreichender Plättchenaggregation erreicht werden kann [67].

Ticlopidin (Tiklid®) ist ein ADP-Antagonist mit einem ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Clopidogrel. Ticlopidin hatte in der Vergangenheit in zwei Studien seine Überlegenheit in der Schlaganfallprävention gegenüber Acetylsalicylsäure belegt [68, 69]. In einer neuen Studie an Amerikanern schwarzer Hautfarbe ließ sich dies allerdings in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht reproduzieren [70].

In der Zwischenzeit wurde in einer Reihe von Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie Patienten identifiziert, bei denen Clopidogrel gegenüber Acetylsalicylsäure in der Schlaganfallprävention eindeutig überlegen ist. Dies sind Patienten mit einem Diabetes mellitus und Patienten, die bereits vor dem Schlaganfall ein anderes vaskuläres Ereignis hatten [71]. Die Kombination von Clo-

pidogrel plus Acetylsalicylsäure war im Vergleich zu Clopidogrel allein in der kürzlich vorgestellten MATCH-Studie bei 7 599 Patienten mit hohem Schlaganfall-Risiko jedoch nicht signifikant überlegen.

Sowohl die europäische Schlaganfallstudie 2 (ESPS2) als auch eine Metaanalyse aller Studien zum Einsatz von Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei der Schlaganfallprävention belegen die Überlegenheit der Kombination [72]. Der Schlaganfallpräventive Effekt von Dipyridamol hat allerdings nichts damit zu tun, dass die Substanz eine leichte vasodilatative Wirkung hat. In einer Subgruppenanalyse der noch laufenden ESPRIT-Studie, in der Acetylsalicylsäure in Tagesdosen zwischen 30 und 325 mg in Kombination mit 400 mg Dipyridamol am Tag verglichen wird, ergab sich kein signifikanter Abfall des Blutdrucks unter Dipyridamol [73].

Interessant ist die Frage, inwieweit sich Patienten und Verschreibungen der Ärzte an die *Empfehlungen* der entlassenden Klinik zur Sekundärprävention des Schlaganfalls mit Thrombozytenfunktionshemmern halten. Eine Analyse der Deutschen Schlaganfalldatenbank zeigte, dass 1 Jahr nach Entlassung immerhin noch 96 % aller Patienten eine Schlaganfallprävention erhalten. 84 % der Patienten, die Acetylsalicylsäure empfohlen bekamen, nahmen diesen Wirkstoff auch noch nach einem Jahr ein, während es nur 61,6 % für Clopidogrel waren und 77,4 % für orale Antikoagulantien [74]. Diese Analyse zeigt, dass bei einer Reihe von Patienten eine eindeutig wirksamere Therapie aus Budgeterwägungen durch eine weniger wirksame Behandlung ersetzt wird.

Ähnlich wie in der Kardiologie sind orale Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auch in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam. In der BRAVO-Studie war *Lotrafiban* bei Patienten mit erhöhtem Schlaganfall-Risiko nicht besser wirksam als Acetylsalicylsäure und hatte ein eindeutig erhöhtes Risiko an Blutungen [75]. In der BRAVO-Studie zeigte sich aber auch, dass es unter der Einnahme von Ace-

tylsalicylsäure-Dosierungen > 150 mg zu vermehrten Blutungskomplikationen kam.

Verschiedenes

Gängige Lehrbuchmeinung ist, dass Patienten mit *Antiphospholipid-Antikörpern* – dies betrifft sowohl Antikardiolipin-Antikörper wie Lupus-Antikoagulans-Antikörper – nach einem ischämischen Ereignis antikoaguliert werden sollten. Dies konnte jetzt in einer großen prospektiven Studie, der Antiphospholipid-Antikörper Studie, widerlegt werden [76]. Es handelte sich hier um eine Studie, in die Patienten ohne kardiale Emboliequelle aufgenommen wurden. Die eine Hälfte der Patienten wurde mit Warfarin oral antikoaguliert, die andere Hälfte mit 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag behandelt [77]. Im Rahmen dieser Studie fanden sich 720 Patienten, die Antiphospholipid-Antikörper hatten, und 1 050 Patienten, die keine Antikörper hatten. Unter Therapie ergab sich zwischen den beiden Gruppen *kein Unterschied* für das Schlaganfall-Risiko. Es ergab sich auch kein Unterschied in der Wirkung einer oralen Antikoagulation im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. Daher müssen Patienten mit einmaligem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern nicht wie bisher antikoaguliert werden. In der Diagnostik des Schlaganfalls ist es daher nur dann sinnvoll, nach diesen Antikörpern zu suchen, wenn der Verdacht auf ein Antiphospholipid-AK-Syndrom besteht.

Vaskuläre Demenz

Memantin (Axura®, Ebixa®) ist ein schwacher, nicht kompetitiver NMDA-Antagonist, der ursprünglich zur Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ entwickelt wurde. Da möglicherweise auch bei der vaskulären Demenz die Freisetzung des exzitotoxischen Neurotransmitters Glutamat eine Bedeutung hat, wurde die Substanz in zwei großen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit leichter und mittelschwerer vasku-

lärer Demenz untersucht. In der ersten Studie (MMM300) wurden 321 Patienten entweder mit 10 mg Memantin pro Tag oder Plazebo über 28 Wochen behandelt [78]. 288 Patienten standen für die Intention-to-treat-Analyse zur Verfügung. Beim Einschluss in die Studie musste der Mini Mental Score zwischen 12 und 20 liegen. Als Messinstrumente wurden Alzheimer-Skalen verwendet, so die Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) und die Global Clinician's Interview based Impression of Change (CIBIC-plus). Bezogen auf den primären Endpunkt kam es in der Plazebo-Gruppe zu einer Abnahme des ADAS-cog um 1,58 und in der Memantin-Gruppe zu einer leichten Zunahme um 1,25 Punkte. Dieser Unterschied war signifikant. Für den CIBIC-plus ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Verträglichkeit war sehr gut. In der zweiten Studie (MMM500) wurden ebenfalls Patienten mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz und Mini-Mental-Werten zwischen 10 und 22 eingeschlossen [79]. 579 Patienten wurden randomisiert und 548 Patienten standen für die Auswertung zur Verfügung. Für die Clinical Global Impression of Change (CGI-C) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo. Der ADAS-cog nahm in der Plazebo-Gruppe um 2,28 Punkte ab und in der Memantin-Gruppe um 0,53 Punkte. Der

Unterschied war statistisch signifikant. Bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Verum und Plazebo. Zusammengefasst ist damit eine moderate Wirkung von Memantin bei Patienten mit leichter und mittelschwerer vaskulärer Demenz belegt, wobei insbesondere die Verträglichkeit gut ist.

Der Cholinesterasehemmer *Donepezil* (Aricept®) wurde in zwei Studien bei Patienten mit vaskulärer Demenz untersucht. In die erste Studie [80] wurden 616 Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren aufgenommen. Sie erhielten entweder 5 oder 10 mg Donepezil pro Tag oder Plazebo. Die Behandlung erstreckte sich über 24 Wochen. Bei beiden Dosierungen von Donepezil kam es zu einer signifikanten Verbesserung kognitiver Funktionen gemessen mit dem ADAS-cog um durchschnittlich 2 Punkte. Dieser Unterschied war ebenso signifikant wie die Verbesserung in der Clinician's Interview based Impression of Change-plus. Bessere Werte zeigten sich bei 25 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe, bei 39 % mit 5 mg Donepezil und bei 32 % mit 10 mg Donepezil. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen betragen 8,8 % mit Plazebo, 10,1 % für 5 mg Donepezil und 16,3 % für 10 mg Donepezil. Die häufigsten Nebenwirkungen von Donepezil sind Appetitlosigkeit, Durchfall, Übelkeit und Alpträume.

In der zweiten Studie [81] wurden 603 Patienten mit einem mittleren Alter von 73,9 Jahren eingeschlossen. Auch hier erfolgte die Behandlung über 4 Wochen mit 5 oder 10 mg Donepezil pro Tag oder Plazebo. Auch in dieser Studie kam es zu einer signifikanten Verbesserung kognitiver Funktionen unter Donepezil verglichen mit Plazebo. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen waren vergleichbar wie in der vorherigen Studie.

Zusammengefasst ist Donepezil bei der vaskulären Demenz wirksam, wobei im Vergleich zu den Studien mit Memantin eher Patienten mit fortgeschrittener Demenz eingeschlossen wurden. Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz zu den Alzheimer-Studien NMDA-Antagonisten und Cholinesterasehemmer zu einer *Verbesserung kognitiver Funktionen* führen, während bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nur die Progression der Verschlechterung verlangsamt wird.

Auch ein anderer Cholinesterasehemmer, Galantamin (Reminyl®), wurde in der Indikation vaskuläre Demenz untersucht [82]. In die Studie wurden aber sowohl Patienten mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz als auch Alzheimer-Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, aufgenommen. In dieser Studie wurden 592 Patienten randomisiert, von denen 196 Plazebo erhielten und 396 mit 24 mg Galantamin am Tag behandelt wurden. Die Behandlungsdauer

Tab. 1. Die wichtigsten neuen Erkenntnisse zu Diagnose und Therapie des Schlaganfalls aus den Jahren 2003 und Anfang 2004

Thema	Anwendung	Ergebnis/Empfehlung
Weibliche Geschlechtshormone	Primär- und Sekundärprävention	Erhöhtes Schlaganfall-Risiko
Arterielle Hypertonie	Primärprävention	Außer Alphablockern alle Antihypertensiva wirksam, AT-II-Blocker am wirksamsten
Erhöhtes Homocystein	Sekundärprävention	Vitamin B ₆ , B ₁₂ , Folsäure nicht wirksam
Cholesteroll	Sekundärprävention	CSE-Hemmer wirksam unabhängig vom Cholesterolspiegel
Vorhofflimmern	Primär- und Sekundärprävention	Melagatran genau so wirksam wie Warfarin, geringere Blutungsrate
Behandlung auf einer Stroke Unit	Akuttherapie	Besseres Ergebnis als bei Behandlung auf Normalstation
Erhöhte Blutdruckwerte	Akutphase des Schlaganfalls	Sicherer Einsatz von Candesartan
Neuroprotektiva	Akutphase des Schlaganfalls	Wirksamkeitsnachweis steht weiterhin aus
Verwirrtheit nach Schlaganfall	Akutphase des Schlaganfalls	Keine atypischen Neuroleptika einsetzen
Clopidogrel	Sekundärprävention	Bei Hochrisikopatienten besser wirksam als Acetylsalicylsäure
Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (DP)	Sekundärprävention	DP hat keine blutdrucksenkende Wirkung
Antiphospholipid-AK	Risikofaktoren	Bei einmaligem Nachweis keine Indikation für orale Antikoagulation
Vaskuläre Demenz	Therapie	Donepezil und Memantin sind wirksam

erstreckte sich über 6 Monate. Kriterien waren auch hier der ADAS-cog und der CIBIC-plus. Für beide Kriterien war Galantamin wirksamer als Placebo. Bei den Nebenwirkungen standen auch hier Übelkeit, Erbrechen und abdominale Beschwerden im Vordergrund. Wahrscheinlich ist auch Galantamin bei der Behandlung der vaskulären Demenz wirksam, wobei hier aber eine zweite

Studie an Patienten mit rein vaskulärer Demenz aussteht.

Zusammengefasst gibt es sowohl für Cholinesterasehemmer wie für Memantin den wissenschaftlichen Beleg einer Wirksamkeit bei vaskulärer Demenz. Ungeklärt ist bisher, ob eine Kombinationstherapie additive therapeutische Effekte hat, wann die Behandlung beginnen soll (z. B. mild cognitive im-

pairment und SAE im CCT) und wie lange sie durchgeführt werden soll (Beendigung, wenn Patient voll pflegebedürftig).

Literatur

Unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > Jahrgang 2004 > Heft 10

AMT – Bücherforum

Interaktionen für die Kitteltasche

Wirkstoffbezogene Beratungsempfehlungen für die Praxis. Von Markus Zieglmeier und Tanja Hein. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. XIV, 303 Seiten, 37 Tabellen. Kunststoff. € 22,-.

Arzneimittelwechselwirkungen sind ein relevantes Problem in der Pharmakotherapie. Denn Kombinationstherapien sind häufig, und es gibt Schätzungen, dass 3 % aller Klinikeinweisungen durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht sind. Dies ist in den vergangenen Jahren erkannt worden, und durch verbessertes Wissen über Wirkungsmechanismen und den Metabolismus von Arzneimitteln ist es möglich geworden vorherzusagen, mit welchen Wechselwirkungen bei einer Kombinationsbehandlung zu rechnen ist. Die Crux: Das Gebiet der Wechselwirkungen ist so komplex, dass es für den praktisch tätigen Arzt nicht mehr überschaubar ist. Es wurden Computerprogramme entwickelt, die den Überblick erleichtern sollen. Doch sie sind in der Praxis oft nicht einsetzbar. Das vorliegende Taschenbuch von Markus Zieglmeier und Tanja Hein ist das Ergebnis des heroischen Versuchs, den Wust an Informationen über Wechselwirkungen in einem praktisch nutzbaren Kitteltaschenbuch zu bündeln. Eine gigantische Leistung, denn es wurden an die 10 000 Wechselwirkungen bewertet.

Der Nutzer wird in einem prägnant formulierten Vorspann in die Problematik der Arzneimittelwechselwirkungen eingeführt. In den folgenden 37 Kapiteln werden Wechselwirkungen nach Arzneimittelgruppen sortiert abgehandelt, beginnend mit Analgetika und endend mit Virostatika. Kapitel 38 befasst sich mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, und Kapitel 39 listet Cytochrom-P450-Isoenzyme auf, die für den Medikamentenstoffwechsel bedeutsam sind, und ordnet ihnen Medikamenten zu, die bekannte Substrate, Hemmstoffe oder Induktoren sind. Die Kapitel 1 bis 37 beginnen immer mit einer Tabelle, über die man durch Kombination zweier Medikamente auf den Abschnitt verwiesen wird, der die mögliche Wechselwirkung erläutert. Beachtenswerte Wechselwirkungen sind rot unterlegt. Nach einem festen Schema, das eine rasche Orientierung erlaubt, wird mitgeteilt, welche Wechselwirkungen beschrieben sind, wie ihr Erscheinungsbild ist und welche therapeutischen Interventionen zu empfehlen sind. Die letzten Zeilen sind eine Information für Patienten. Die gewählte Struktur erlaubt eine rasche Orientierung und sie war notwendig, um die umfangreichen Informationen in einem Taschenbuch zu bündeln.

Bei einem Erstlingswerk, wie dem vorliegenden, war nicht zu erwarten, dass schon die Erstausgabe perfekt sein wird, besonders dann nicht, wenn eine so komplexe Materie wie Medikamenten-Wechselwirkungen aus den verschiedenen Fachdisziplinen behandelt werden. Es

gibt daher Schwachstellen. Unklar ist beispielsweise, nach welchen Kriterien die Autoren eine Interaktion als potenziell gefährlich eingeschätzt haben – wenn mit lebensbedrohenden Effekten zu rechnen ist oder wenn die Hersteller einen Warnhinweis geben? Dies sollte erläutert werden. Inkonsistenzen gibt es zwischen der „Beampelung“ in den Tabellen und der in den nachfolgenden Erläuterungen. So leuchtet die Ampel beispielsweise in der Tabelle bei einer Kombination von Penicillin und Digoxin in der Tabelle nicht rot auf, wohl aber bei der Erläuterung der zugehörigen Interaktion im Abschnitt 27.1.1. Solche Inkonsistenzen sind häufig. Wie praktikabel die Erläuterungen sind, wird der Einsatz im Alltag zeigen. Eine eigene Testung am Beispiel Psychopharmaka-Kombinationen zeigte, dass auch hier Verbesserungen notwendig sind.

Trotz seiner wohl unvermeidbaren Mängel ist das von Zieglmeier und Hein verfasste Taschenbuch aber eine empfehlenswerte erste Hilfe, um sich rasch über eine Arzneimittelwechselwirkung zu orientieren. Es wurde ein richtiger Weg eingeschlagen, der helfen wird, den Umgang mit Kombinationsbehandlungen sicherer als bisher zu gestalten. Den Autoren ist zu wünschen, dass sie von den Anwendern der verschiedenen Fachgebiete viele konkrete Korrekturvorschläge erhalten, damit die Informationen über die Interaktionen und die Bewertungen für zukünftige Auflagen verbessert werden.

*Prof. Dr. Christoph Hiemke,
Mainz*

Hypothyreose – wann, wie behandeln?

Klaus Mann, Essen

Die Indikation zur Substitution mit Levothyroxin besteht immer bei manifester Hypothyreose und für die meisten Patienten auch bei subklinischer Hypothyreose sofern TPO-Antikörper nachgewiesen wurden. Die Kosten für die Durchführung der Therapie unterscheiden sich nicht wesentlich von denen ohne Therapie, wenn die erforderlichen Kontrollen vorgenommen werden. Eine frühzeitige Behandlung bessert klinische Symptome und senkt das kardiovaskuläre Risiko. Inwieweit das laborchemische Risikoprofil (LDL-Cholesterol, Homocystein) und/oder andere Faktoren, wie die arterielle Hypertonie, von Bedeutung sind, muss in prospektiven klinischen Studien langfristig evaluiert werden.

Arzneimitteltherapie 2004;22:301-3.

Die Klassifikationen von Schilddrüsenerkrankungen mit Hypothyreose berücksichtigen die Neugeborenen-Hypothyreose, postnatal erworbene Erkrankungen (entzündlich, postoperativ, nach Strahlenbehandlung, durch strumigene Substanzen, bei extremem Iodmangel anderer Art, sekundäre Formen [hypophysär oder hypothalamisch]) sowie die sehr seltene periphere Hormonresistenz. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik sind unter <http://www.uni-duesseldorf.de> abrufbar [1]. Patienten mit klinisch schweren Krankheitsbildern, bis hin zum hypothyreoten Koma, sind selten. In der Praxis steht der Patient mit einer leichten Hypothyreose im Vordergrund, und es dominieren unspezifische klinische Symptome, eine Hypercholesterolämie oder auch zufällig entdeckte erhöhte Spiegel von Thyrotropin (TSH). Die klinische Relevanz solch diskreter Veränderungen ist umstritten. Wenig berücksichtigt ist bisher, dass auch Schilddrüsenhormon-Parameter im grenzwertig hypothyreoten Bereich für den individuellen Patienten bedeutsam sein können und dabei Veränderungen an peripheren Organsystemen resultieren können. Neuere epidemiologische Daten sprechen für einen regelhaften Übergang einer

subklinischen in eine manifeste Hypothyreose bei Immuntthyreoiditiden, was direkte therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.

Definition, Prävalenz und Ursachen der Hypothyreose

Die Hypothyreose ist definiert durch ein über die Norm erhöhtes TSH (> 3 mU/l) und erniedrigtes freies Levothyroxin (fT_4). Bei der subklinischen Hypothyreose liegen die peripheren Schilddrüsenhormon-Parameter im Referenzbereich und lediglich TSH ist erhöht. Duntas hat eine Einteilung nach der Höhe der TSH-Spiegel vorgeschlagen (TSH 2–4 mU/l minimal, 4–10 mU/l leicht, >10 mU/l manifest) [3]. Der Vorschlag gründet sich auf die Beobachtungen der Wickham-Studie, dass das Risiko einer manifester Hypothyreose bereits bei TSH-Spiegeln >2 mU/l steigt [10].

Klassische Symptome der Hypothyreose sind definitionsgemäß bei der subklinischen Hypothyreose nicht zu erwarten. Anamnese und klinische Untersuchung müssen nach möglichst spezifischen Symptomen, zum Beispiel entsprechend dem Score nach Zulewski [11], fahnden. Hierzu gehören eine allgemeine Verlangsamung, Müdigkeit, depressive

Verstimmungen und Leistungsrückgang, trockenes Haar und bei Frauen Zyklusstörungen und Menorrhagien [12]. Die häufigste, nicht iatrogene Ursache der Hypothyreose ist die *Immuntthyreoiditis* und *postpartale Thyreoiditis*. Die Immuntthyreoiditis manifestiert sich in Deutschland meist als atrophische Thyreoiditis mit kleinem Schilddrüsenvolumen und seltener als klassische Hashimoto-Thyreoiditis mit kleinknotiger Struma. Mit sensitiven quantitativen Bestimmungsmethoden finden sich bei diesen Krankheitsbildern in etwa 90 % Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPO-Antikörper). Ein punktionszytologischer Beleg der Immuntthyreopathie mit Nachweis lymphozytärer Infiltrationen muss nur noch in Ausnahmefällen geführt werden.

Für die manifeste Hypothyreose liegt die *Prävalenz* bei 0,1 bis 1,5 %, für die subklinische Hypothyreose zwischen 1 und 10 %. Die höchsten alters- und geschlechtsspezifischen Raten werden bei älteren Frauen (Alter > 60 Jahre) mit bis zu 20 % angegeben. In der Colorado-

Prof. Dr. med. Klaus Mann, European Endocrinologist U.E.M.S., Klinik für Endokrinologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, E-Mail: klaus.mann@uni-essen.de

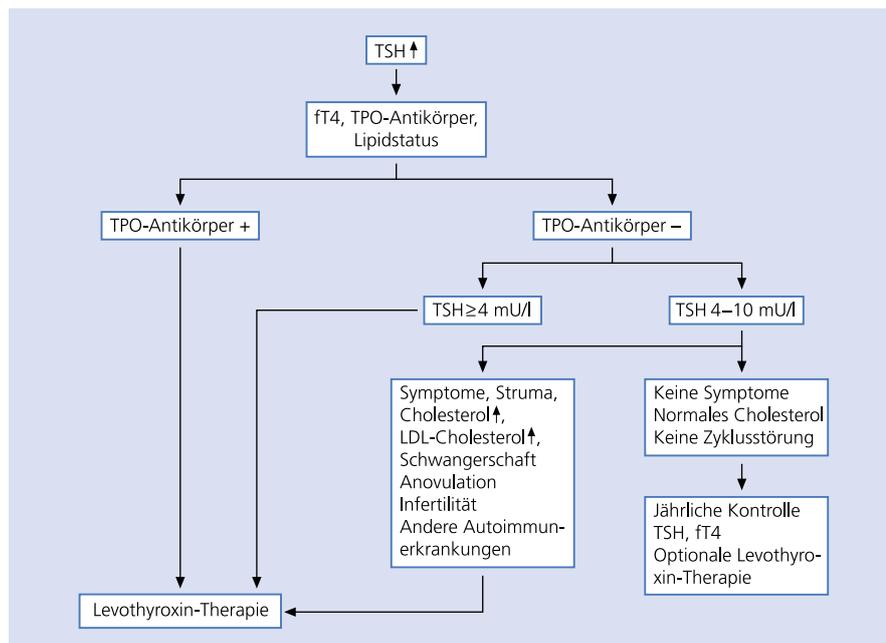


Abb. 1 Algorithmus zur Therapie der subklinischen Hypothyreose

Studie lag die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose bei Männern über 74 Jahre, allerdings mit 16 % vergleichbar mit der bei gleichaltrigen Frauen (21 %). Arzneimittel-induzierte Hypothyreosen entstehen durch

- antithyreoidale Medikamente,
- Iod in hoher Dosierung (Amiodaron, chronischer Iod-Exzess),
- Lithiumsalze und verschiedene
- Zytokine (Interferon alfa, Interleukin beta).

Leitlinien zur Therapie der subklinischen Hypothyreose

Das Amerikanische College of Physicians findet zwar keine ausreichende Evidenz für die Behandlung, die American Association of Clinical Endocrinologists, ein britisches Consensus-Statement und eine amerikanische Leitlinie empfehlen jedoch die *Substitution* der subklinischen Hypothyreose, insbesondere wenn Anti-TPO-Antikörper vorliegen. Mögliche Ausnahmen sind ältere Patienten mit koronarer Herzerkrankung und minimal erhöhtem TSH und Patienten mit TSH 4–10 mU/l und negativem Antikörper-test. Einen Algorithmus zur Therapie zeigt **Abbildung 1**.

Der von Cooper vorgeschlagene Algorithmus geht noch von einer Entscheidungsgrenze des TSH von 10 mU/l aus. Es mehren sich jedoch die Daten, dass eine leichte Hypothyreose schon bei TSH-Spiegeln über 3 mU/l beginnt und beim Nachweis von TPO-Antikörpern das Risiko einer sich entwickelnden manifesten Hypothyreose steigt. Da viele Patienten über unspezifische Symptome klagen, scheint uns beim Nachweis von Schilddrüsenantikörpern eine Substitution auch schon bei TSH-Spiegeln über 4 mU/l gerechtfertigt. Unterstützt wird diese Empfehlung durch Untersuchungsergebnisse, dass durch eine TSH-suppressive Therapie die Infiltration der Schilddrüse mit T-Lymphozyten und die Antikörper-Titer im Serum abnehmen [4]. Die Ruhigstellung des Organs führt möglicherweise zu einer Beruhigung des Immunprozesses. Eine kurzfristige probatorische Gabe von Levothyroxin ist auf Grund der Studienlage gerechtfertigt. Grundsätzlich behandelt werden soll, unabhängig vom Nachweis von Schilddrüsenantikörpern, die *subklinische Hypothyreose in der Schwangerschaft* und bei Frauen mit *anovulatorischen Zyklen* und *Infertilität*. Besonders wichtig ist das Erkennen der auch subklinischen Hypothyreose in der *Schwangerschaft*, da eine nicht erkannte Hypothyreose zur neurologi-

schen Fehlentwicklung bei Neugeborenen führen kann [5, 6]. Ob ein generelles TSH-Screening für Frauen über 35 Jahre realistisch ist, müssen prospektive Studien zeigen. Dies gilt auch für Männer über 65 Jahre [2].

Empfehlungen zur Therapie der subklinischen Hypothyreose

Die Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sind wie folgt:

Obligatorische Therapie

- Nach Schilddrüsenoperation (zu berücksichtigen sind hier passagere Hypothyreosen in den ersten Monaten nach Operation – in diesen Fällen ist die Substitutionsbehandlung ggf. nur vorübergehend erforderlich)
- Nach Radio-Iod-Therapie (auch hier sind in den ersten Monaten nach Therapie passagere Hypothyreosen zu beobachten)
- Nach externer Strahlentherapie der Halsregion
- Bei erhöhtem TSH >4 mU/l und Nachweis von Schilddrüsenantikörpern
- In der Schwangerschaft und Neugeborenenzeit

Probatorische Therapie

- Bei TSH-Spiegeln von 4–10 mU/l und Hypercholesterolämie oder erhöhtem LDL-Cholesterol-Spiegel
- Bei Zyklusstörungen und Infertilität
- Bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei Vorliegen depressiver Symptome
- Bei Verdacht einer monosymptomatischen Verlaufsform einer Hypothyreose

Die initiale Dosierung von Levothyroxin beträgt 50 bis 75 µg täglich. Angestrebt wird eine Normalisierung des TSH-Spiegels. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollte man niedrig dosiert beginnen (12,5 bis 25 µg täglich). Bei der Immunthyreoiditis kann der Levothyroxin-Bedarf im Verlauf der Jahre zunehmen. Die Dosiserhöhung erfolgt TSH-adaptiert [7]. Durch die Schilddrüsenhormon-Substitution kann häufig eine Therapie mit CSE-Hemmern vermieden werden.

Postmenopausale Frauen, die einer Estrogensersatz-Therapie bedürfen, haben einen höheren Bedarf an Levothyroxin. Frauen ohne Schilddrüsenerkrankung adaptieren den erhöhten Schilddrüsenhormonbedarf rasch durch eine Zunahme von TBG. Frauen mit Hypothyreose zeigen einen Abfall von fT_4 , so dass TSH signifikant steigt. Es wird daher empfohlen, etwa 12 Wochen nach Beginn einer Estrogen-Therapie die Schilddrüsenhormon-Parameter zu überprüfen und die Levothyroxin-Dosierung anzuheben [8].

Selten findet sich eine Konversionschwäche von Thyroxin zu Triiodthyronin durch einen Mangel an Typ-II-Deiodase. Diese Patienten zeigen persistierende Symptome einer Hypothyreose trotz Levothyroxin-Therapie. Hier besteht ausnahmsweise die Indikation für eine Kombinationstherapie aus T_3 und T_4 . Am besten geeignet erscheint eine Therapie im Verhältnis 10:1 T_4 zu T_3 (z. B. Prothyrid-Tabletten) [9].

Therapie der manifesten Hypothyreose

Die belegte manifeste Hypothyreose stellt eine eindeutige Indikation zur Substitution mit Schilddrüsenhormonen dar. Ziel der Therapie ist die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion mit einem Serum-TSH im Normbereich. Nach Einleitung der Substitutionstherapie mit Levothyroxin sollte erstmals nach 4 bis 6 Wochen das TSH kontrolliert und dann die Levothyroxin-Dosis angepasst werden. Verlaufskontrollen der Antikörperbestimmungen sind entbehrlich, Langzeitkontrollen von fT_4 ,

TSH und die Schilddrüsenultraschalluntersuchung sind jährlich ausreichend.

Die Therapie des hypothyreoten Kommas stellt unverändert eine hohe therapeutische Herausforderung an die Intensivmedizin dar, ist mit einer Letalität von immer noch etwa 30 % belastet und ist durch kardiale und pulmonale Komplikationen gekennzeichnet. Nur in dieser Situation hat sich eine hochdosierte intravenöse Gabe von Levothyroxin (500 μ g) bewährt, ansonsten wird insbesondere bei koronarer Herzerkrankung eine einschleichende Dosierung empfohlen.

Von der Hypothyreose zu unterscheiden sind Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte bei schwerer Erkrankung oder längerem Fasten, im deutschen Sprachraum als „Nieder- T_3 -Syndrom“ bezeichnet, als Synonym gelten Euthyreot-sick-Syndrom“ (ESS) oder „Nonthyroidal illness“ (NTI). Jede schwere akute oder chronische Erkrankung, jeder operative Eingriff, aber auch nur Fasten führt regelhaft innerhalb weniger Stunden zunächst zu einer Erniedrigung der T_3 -Serumspiegel, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung auch zu einer Erniedrigung des basalen TSH. Im weiteren Verlauf fällt dann auch das Serum- T_4 ab. Stirbt der Patient an seiner Erkrankung, so sind alle Schilddrüsenfunktionsparameter niedrig bis nicht mehr messbar, erholt sich der Patient, so steigen die TSH-Spiegel als erstes wieder an und können sogar überschießend im supranormalen Bereich > 4 mU/l liegen. In der Folge normalisieren sich alle Werte. In dieser Situation ist eine Substitution mit Levothyroxin nicht erforderlich.

Literatur

1. Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, et al. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. Nuklearmedizin 1999;38:215-8.
2. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345:260-5.
3. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulation levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. Thyroid 2002;12:1003-7.
4. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? Thyroid 2001;11:249-55.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549-55.
6. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. N Engl J Med 1999;341:601-2.
7. Schuppert F, Brabant G, Dralle H, Grüters A, et al. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Empfehlung zur Qualitätssicherung. Teil II – Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Internist 1997;38:272-80.
8. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001;344:1743-49.
9. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999;340:424-9.
10. van der Pump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham survey. J Clin Endocrinol Metab 1995;43:55-68.
11. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1977;82:771-6.
12. Mann K. Praxisbezogene Schilddrüsendiagnostik: Klinische Befunde. Med Welt 2001; 52:1-2:18-26.

Das West-Nil-Virus

Roland Zell und Peter Wutzler, Jena

Das West-Nil-Virus wurde über Jahrzehnte als medizinisch bedeutungslos angesehen, weil es in seinem ursprünglichen Verbreitungsgebiet, in Afrika und dem Nahen und Mittleren Osten, nur sporadisch schwere Erkrankungen verursachte und selten Epidemien des so genannten West-Nil-Fiebers auslöste. Mitte der 90er Jahre traten jedoch erstmals hochvirulente Stämme auf. Heute werden jährlich mehrere Hundert Erkrankungen registriert, die bei Menschen und Pferden häufig tödlich verlaufen. Das Verbreitungsgebiet dieser hochvirulenten Stämme hat sich innerhalb weniger Jahre auf große Teile Europas und Nordamerikas ausgeweitet. Das West-Nil-Virus wird durch Mücken übertragen. Als Reservoir dienen zahlreiche Vogelarten, so dass eine Eradikation des Virus wegen des natürlichen Kreislaufs zwischen Vögeln und Mücken praktisch nicht möglich ist. Weder eine spezifische antivirale Therapie noch eine zugelassene Vakzine stehen derzeit zur Verfügung. Die globale Klimaerwärmung und verschiedene menschliche Aktivitäten lassen in den nächsten Jahren eine weitere Ausbreitung des West-Nil-Virus in Europa und Amerika erwarten. Verstärkte Überwachungsmaßnahmen und die Aufklärung der Viruspersistenz in den endemischen Verbreitungsgebieten sind daher dringend geboten.

Arzneimitteltherapie 2004;22:304–8.

Das plötzliche Auftreten des West-Nil-Virus (WNV) in New York im Jahr 1999 und seine rasante Ausbreitung über den gesamten nordamerikanischen Subkontinent haben auf eindringliche Weise gezeigt, mit welcher Leichtigkeit ein Krankheitserreger in neue Regionen eindringen und sich dort dauerhaft etablieren kann. Sein Erscheinen wurde als Folge weltumspannender Handelsbeziehungen und Ferntourismus gesehen und mit dem Jahrhundert-El Niño von 1997/98 in Zusammenhang gebracht [10, 15]. Medizinhistoriker glauben sogar Hinweise gefunden zu haben, dass Alexander der Große 323 v. Chr. in Babylon am West-Nil-Fieber verstarb [24].

Taxonomie

Das WNV gehört zur Familie *Flaviviridae*. Diese umfasst etwa 100 Viren, die derzeit in drei anerkannte Gattungen *Flavivirus*, *Pestivirus* und *Hepacivirus* eingeteilt werden; weitere Virus-Spezi-

es, die Hepatitis-G-Viren, sind als „tentative species“ (GB-Virus A, B, C) noch keiner Gattung zugeordnet [18]. Zur Gattung *Flavivirus* gehören 12 serologisch unterscheidbare Gruppen. Darunter sind nicht nur Arboviren, die durch Mücken oder Zecken übertragen werden, sondern auch durch Fledermäuse und Nagetiere übertragene Viren (**Tab. 1**). Das West-Nil-Virus gehört in die japanische Enzephalitis-Virus-Gruppe. Das Kunjin-Virus muss serologisch und molekularbiologisch als Subtyp des WNV angesehen werden.

Epidemiologie

WNV wurde erstmals 1937 tierexperimentell im Blut einer Patientin mit leichter fiebriger Erkrankung aus der West-Nil-Provinz Ugandas nachgewiesen [31]. Weitere Isolate gelangen erst 1951 aus dem Serum von Kindern mit leichter, unspezifischer Symptomatik aus Ägypten, wo das Virus endemisch

verbreitet ist [27]. Damals wurden Mäuse und das angebrütete Hühnerei zum Virusnachweis verwendet. Nennenswerte Epidemien wurden 1951–52 und 1957 in Israel sowie 1974 und 1983/84 in Südafrika beobachtet, daneben gab es vereinzelte kleinere Ausbrüche bei Mensch und Tier (etwa in Frankreich 1962). Sie waren nur mit wenigen, meist leichten Erkrankungen assoziiert; zum Teil traten Infektionen mit Beteiligung des ZNS auf [17]. Abgesehen von vier virologisch nicht abgesicherten Todesfällen während der Epidemie von 1957 in Israel wurden bei früheren Epidemien keine Todesfälle beobachtet. Tödlich verlaufende Infektionen wurden lediglich sporadisch als Einzelfälle in Indien und der Zentralafrikanischen

Priv.-Doz. Dr. Roland Zell, Prof. Dr. Peter Wutzler, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität, 07740 Jena, E-Mail: Roland.Zell@med.uni-jena.de, Peter.Wutzler@med.uni-jena.de

Tab. 1. Familie Flaviviridae

Genus	Serogruppen/Spezies
Flavivirus (76 Viren)	
Übertragung durch Stechmücken (Arboviren)	Dengue-Virus-Gruppe Gelbfieber-Virus-Gruppe Japanische Enzephalitis-Virus-Gruppe Aroa-Virus-Gruppe Kokobera-Virus-Gruppe Spondwena-Virus-Gruppe Ntaya-Virus-Gruppe
Übertragung durch Zecken (Arboviren)	Mammalian tick-borne virus group Seabird tick-borne virus group
Übertragung durch Fledermäuse	Entebbe-Virus-Gruppe Rio-Bravo-Virus-Gruppe
Übertragung durch Nagetiere	Modoc-Virus-Gruppe
Hepacivirus (6 Genotypen, 10 Subtypen)	Hepatitis-C-Virus
Pestivirus (13 Viren)	Virus der Klassischen Schweinepest Border Disease Virus Bovine Viral Diarrhoea Virus 1 Bovine Viral Diarrhoea Virus 2
Tentative species (4 Viren)	GB-Virus A GB-Virus B GB-Virus C/Hepatitis-G-Virus

Republik beschrieben [13, 14 zitiert in 17]. Untersuchungen zur Seroprävalenz belegen aber eine weite Verbreitung in verschiedenen Regionen Afrikas (Ost-, Süd-, Zentralafrika, Sub-Saharastaaten, Ägypten und Sudan), Westasiens sowie dem Nahen und Mittleren Osten bis Pakistan und Indien. Seroprävalenz-Studien in endemischen Gebieten zeigen eine Durchseuchung bis 40 % [32]. Damit ist das WNV das Flavivirus mit dem größten Verbreitungsgebiet (Abb. 1). Mitte der 90er Jahre änderte das Virus seine Virulenz: Beinahe jährlich wur-

den seit dieser Zeit größere Ausbrüche mit zahlreichen schweren – auch tödlich verlaufenden – Enzephalitiden bei Vögeln, Pferden und Menschen im westlichen Mittelmeerraum (Marokko, Algerien, Tunesien, Südfrankreich, Italien), in Israel, in Mitteleuropa (Tschechien), im Schwarzmeergebiet (Rumänien, Südrussland), im Kongo und in den USA registriert [15]. Inzwischen ist das WNV außerhalb Afrikas und des Nahen und Mittleren Ostens in weiten Teilen Europas (einschl. Mitteleuropa) und Nordamerikas (USA, Kanada, Me-

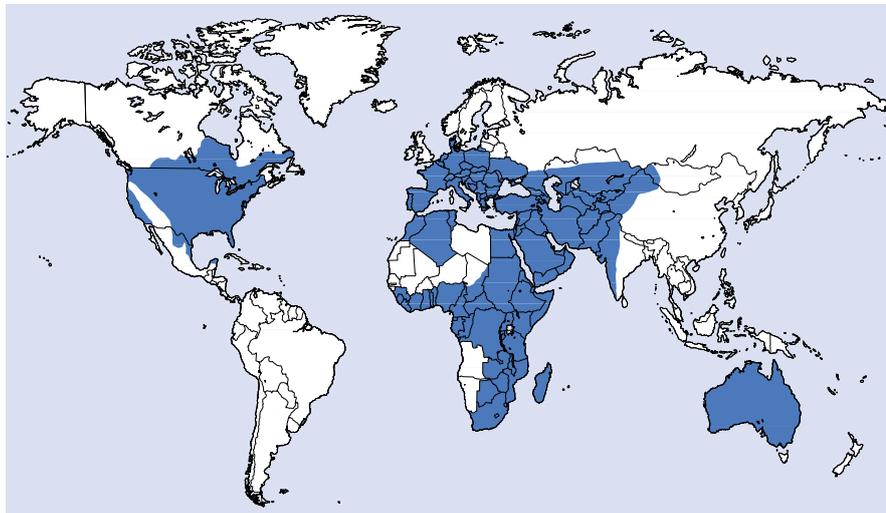


Abb. 1. Annähernd weltweite Verbreitung des West-Nil-Virus oder seines Subtyps Kunjin-Virus [verändert aus 33 unter Einbeziehung von Daten 11 und 21]

xiko) fest etabliert (Abb. 1). Das Verbreitungsgebiet des serologisch sehr eng verwandten Kunjin-Virus (Australien) überschneidet sich dabei nicht mit dem des WNV.

Die humanen Infektionen sind regelmäßig von einer Epizoonose bei Vögeln begleitet [zuerst von 26 beobachtet], so dass die Vogelsterblichkeit als Indikator für die Virusaktivität angesehen werden kann [16, 28].

Übertragung

Übertragen wird das WNV von einer Vielzahl von Mückenarten. Die Hauptvektoren unterscheiden sich regional. Während im Mittelmeerraum und in Afrika Mücken des *Culex-univittatus*-Komplexes die Haupt-Arthropodenwirte sind, wurde WNV in Nordamerika in vielen Mückenspezies nachgewiesen. Hauptvektor dort ist *Culex pipiens pipiens*. In Indien wurde *Culex vishnui* und in Frankreich *Culex modestus* als Hauptvektor identifiziert. Insgesamt ließ sich WNV in mehr als 40 Mückenspezies und mehreren Zeckenarten nachweisen [Artenliste in 21].

Allein in den USA ist das WNV in 37 Mückenspezies nachgewiesen worden [30]. Bei einer Blutmahlzeit (die bei Mücken etwa 5 µl beträgt) nehmen nicht-infizierte Mücken das Virus während der virämischen Phase des Wirts auf. Es repliziert sich in großer Zahl in ihren Speicheldrüsen und wird anschließend bei erneuter Blutmahlzeit an neue Wirte weitergegeben. Das Vertebraten-Reservoir stellen Vögel dar [35, 36]. In endemischen Gebieten wie Ägypten kann die Inzidenz neutralisierender Antikörper gegen WNV in Abhängigkeit von der Jahreszeit zwischen 48 und 100 % variieren [36]. Dabei reflektieren die jährlichen Schwankungen das Heranwachsen empfänglicher Jungtiere in einer Population. In den USA wurde das Virus in mehr als 162 Vogelarten nachgewiesen [30]. Viele Vogelarten zeigten klinische Symptome, wobei erstmals Tausende von Vögeln nach einer natürlichen Infektion starben. Überlebende Vögel entwickeln eine lebenslange Immunität. Nur in kompetenten

Wirten (vor allem in Krähen und Eichelhähern) vermehrt sich das WNV in so großer Menge, dass eine Virämie mit hohen Titern 1 bis 4 Tage nach Infektion möglich ist. Allgemein wird ein Virustiter von 10^5 pfu*/ml im Blut der Wirte als Voraussetzung für eine Infektion von Mücken angesehen.

Auch Säugetiere können als Zufallswirte durch den Stich einer infizierten Stechmücke infiziert werden. Belegt ist beim Menschen auch die Übertragung durch Brustmilch, Knochenmark-, Leber- und Herztransplantationen, Blutkonserven, Laborunfälle wie Schnittverletzungen beim Hantieren mit infiziertem Hirngewebe sowie die transplazentare Transmission [4–9, 12, 20]. Außer dem Menschen erkranken meist nur Pferde nach natürlicher Infektion. Die Infektion von Säugetieren führt unter natürlichen Bedingungen nicht zu einer hochtitrigen Virämie, so dass eine Übertragung von Säugetier zu Mücke zu Säugetier wenig wahrscheinlich ist. Kleinsäugetiere wie Hunde, Katzen, Schafe, Kaninchen, Eichhörnchen oder Fledermäuse werden zwar häufig infiziert, erkranken aber nur selten. Von tödlich verlaufenden Infektionen wurde erstmals 2001 berichtet [21, 34].

Neben einer Infektion durch Mückenstiche könnte ein zweiter natürlicher Infektionsweg in Betracht kommen: das Fressen infizierter Beute. In einer frühen Studie von Work et al. [36] starben Krähen und Haussperlinge nach Verfütterung WNV-infizierter Mücken. Die Isolierung des WNV aus dem Gehirn eines Falken, der in New York im Februar 2000 – also im Winter, wenn keine Mücken aktiv sind – an einer akuten Enzephalitis starb, legt nahe, dass der Falke nach Aufnahme infizierter Beute erkrankte [12]. Eine experimentelle orale Infektion von Mäusen mit WNV wurde zuvor schon von Odelola und Oduye [29] beschrieben. Die experimentelle Infektion von Katzen gelang auch durch Verfütterung infizierter Mäuse [1].

Klinische Symptomatik

Eine Infektion des Menschen mit WNV verläuft in vielen Fällen asymptomatisch. Bei etwa 20 bis 30 % der Infektionen kommt es nach einer Inkubationszeit von 2 bis 6 Tagen zu einer plötzlich einsetzenden grippeähnlichen Erkrankung mit Fieber, Übelkeit, Schüttelfrost, Kopf- und Rückenschmerzen, Arthralgie und Myalgie. Weitere unspezifische Symptome sind Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Diarrhö, Husten und Halsschmerzen. Typische Symptome bei epidemisch auftretendem Fieber sind Exantheme an Brust, Rücken und oberen Extremitäten sowie generalisierte Lymphadenopathien. Myokarditis, Pankreatitis und Hepatitis kamen nur gelegentlich bei schweren klinischen Verläufen vor. Neurologische Erscheinungen in Form von Enzephalitiden und Meningoenzephalitiden werden seit 1996 signifikant häufiger beobachtet. Dennoch liegt die Zahl bei weniger als 1 % der Infektionen. Dass die Patienten vorwiegend ältere Menschen sind, belegen serologische Untersuchungen nach den Epidemien in Rumänien (1996) und New York (1999). Die neurologischen Symptome beginnen nach einem kurzen fiebrigen Prodromalstadium etwa 1 bis 7 Tagen nach Infektion. Bei etwa einem Drittel konnte eine Meningitis diagnostiziert werden, bei zwei Dritteln liegt eine Enzephalitis vor. Als Folge einer Basalganglienschädigung wurden Symptome wie Rigor, Spasmen und Tremor beschrieben. Weit verbreitet ist eine generalisierte Muskelschwäche, die dem Guillain-Barré-Syndrom ähnelt. Auch polioähnliche schlaffe Paralysen wurden beobachtet [3, 33]. Bei etwa 4 bis 14 % der Hospitaleinweisungen verläuft die Erkrankung tödlich. Als wesentliche Risikofaktoren wurden hohes Lebensalter und Immunschwäche ausgewiesen.

Diagnostik

Die Diagnostik des WNV erfolgt durch Virus-Nachweis oder durch Nachweis spezifischer Antikörper. Die Virusisolierung aus Serum oder Liquor ist in der

Regel wegen der kurzen Virämie mit niedrigem Virustiter erfolglos. Moderne diagnostische Verfahren sind der Nachweis von viralem Antigen durch ELISA, die RT-PCR und die sehr sensitive real-time PCR [22, 23]. Als schnell diagnostisches Verfahren ist der Nachweis antiviraler IgM-Antikörper mit ELISA aus Serum und/oder Liquor [25] geeignet. Spezifische Antikörper im Liquor weisen auf eine ZNS-Beteiligung hin.

Therapie

Eine spezifische antivirale Therapie der WNV-Enzephalitis oder anderer Flavivirus-Infektionen ist derzeit nicht verfügbar. In vitro sind Interferon alfa-2b und Ribavirin wirksam. Supportive intensivmedizinische Betreuung ist derzeit die einzige Möglichkeit, das Krankheitsbild günstig zu beeinflussen.

Prävention und Kontrolle

Es wird empfohlen, sich in Regionen, in denen das WNV zirkuliert, durch geeignete Kleidung und Anwendung des Repellents DEET (N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 10- bis 30%ig) zu schützen. Freilandaktivitäten in den frühen Morgen- und Abendstunden, wenn die Culex-Mücken besonders aktiv sind, sollten vermieden werden. Dies gilt besonders für Risikogruppen wie Ältere und immunkompromittierte Patienten. Beseitigung von Mückenbrutplätzen in der Umgebung von Wohnungen und Ausbringen von Larviziden gehören ebenfalls zu den Vorsorgemaßnahmen. Regelmäßige Testung von Mücken, toten Vögeln, Pferden und Hühnern sind geeignete Maßnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Ausbrüchen. Eine Eradikation ist wegen des natürlichen Vogel-Mücken-Kreislaufs nicht möglich. Eine Vakzine aus Formalin-inaktiviertem WNV steht nur für Pferde zur Verfügung.

Das Kunjin-Virus

Das Kunjin-Virus wurde im Jahre 2000 als Subtyp des WNV reklassifiziert [18]. Es ist das häufigste Flavivirus in Austra-

*pfu: plaque forming unit; Bezeichnung für eine Viruseinheit, die auf einem Zell- oder Bakterienrasen Lyse in Form eines runden Flecks erzeugt

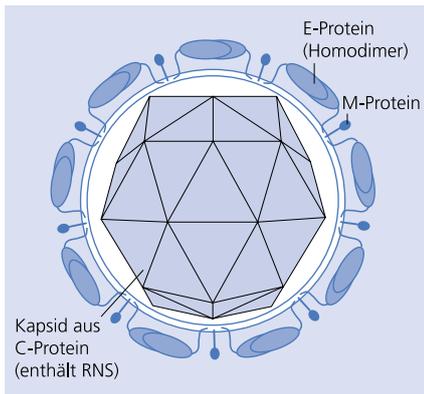


Abb. 2. Aufbau des Flavivirus-Virions. Das E-Protein liegt im reifen Virion als Dimer vor, interagiert mit dem zellulären Rezeptor und ist an der Fusion mit der Wirtszelle beteiligt. Es ist Ziel für neutralisierende Antikörper.

lien. Infektionen sind meist asymptomatisch oder mit leichter fiebriger Erkrankung assoziiert. Enzephalitiden sind selten und verlaufen nicht tödlich.

Molekularbiologie des West-Nil-Virus

Flaviviren sind charakterisiert durch ein behülltes, rund 50 nm großes Virion (**Abb. 2**). Die Hülle umschließt ein sphärisches, etwa 25 nm großes Kapsid mit Ikosaedersymmetrie. Im Kapsid befindet sich eine Kopie des viralen Genoms, das aus einer etwa 11 000 Nucleotide langen RNS mit Positivstrang-Orientierung besteht.

Die Aufnahme des Virus erfolgt durch rezeptorvermittelte Endozytose, anschließend wird das Nucleokapsid durch Fusion der Virushülle bei niedrigem pH mit der endosomalen Vesikelmembran freigesetzt. Nach Freisetzung der viralen RNS findet die Translation im Zytoplasma statt. Wie eine typische eukaryotische mRNA ist die virale RNS an ihrem 5'-Ende mit einer so genannten Cap-Struktur modifiziert. Das Genom enthält einen einzigen großen offenen Leserahmen, der für ein Polyprotein von mehr als 3 400 Aminosäuren Länge kodiert. Dieses wird posttranslational durch die viruskodierte Protease NS2B-NS3 und mehrere wirtseigene Proteasen in das Kapsidprotein (C), in die Envelope-Proteine (prM, E)

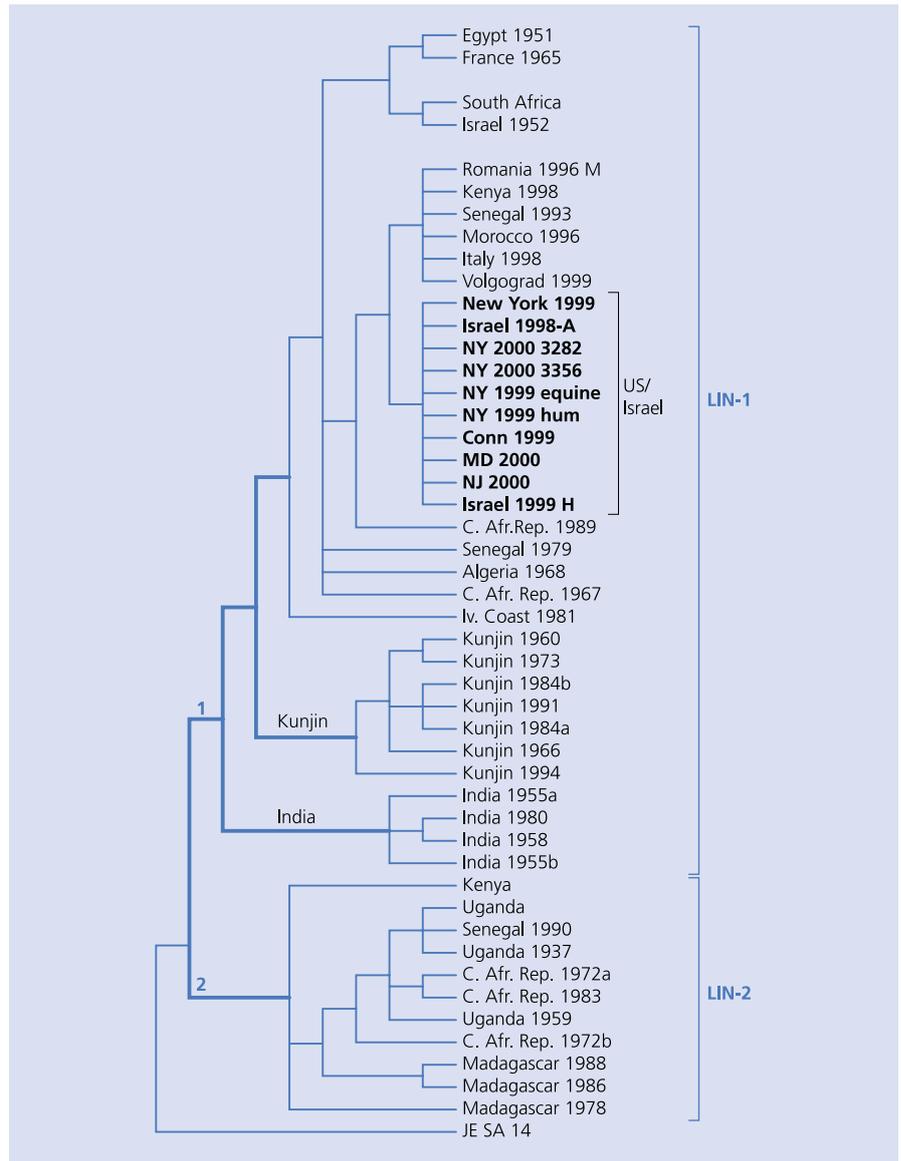


Abb. 3. Phylogenetische Beziehungen von West-Nil-Virus-Isolaten [15]

und in die Nichtstrukturproteine (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) prozessiert. Die Replikation erfolgt mit Hilfe der RNS-abhängigen RNS-Polymerase NS5, weiterer viraler Nichtstrukturproteine und eventuell zellulärer Proteine.

Die Virionmorphogenese findet an den Membranen des rauen endoplasmatischen Retikulums statt. Unreife Viruspartikel akkumulieren in Vesikel und gelangen über den sekretorischen Transportweg zur Plasmamembran, wo sie durch Exozytose freigesetzt werden. Dabei wird das E-Protein glykosyliert und das prM-Protein im *trans*-Golgi-Apparat durch eine zelluläre Protease in das reife M-Protein prozessiert.

WNV vermehrt sich *in vitro* in einer Vielzahl von Zelllinien. 27 Stämme, Isolate und Subtypen des WNV wurden bereits komplett sequenziert. Daneben sind rund 400 Partialsequenzen in der GenBank veröffentlicht (Stand Januar 2004). Phylogenetische Studien zeigen, dass die WNV-Isolate in zwei Linien (lineages) eingeteilt werden können. Während Lineage-1-Isolate weit verbreitet und verantwortlich für die schweren Ausbrüche der letzten Jahre sind, sind die Isolate von Lineage 2 hauptsächlich auf Afrika beschränkt (**Abb. 3**). Das Kunjin-Virus gehört in das Lineage 1 von WNV [15].

Ausblick

Seit 1958, als Antikörper gegen das WNV erstmals im Serum zweier Albaner nachgewiesen wurden [2], hat es wiederholt Ausbrüche von West-Nil-Fieber in Süd- und Osteuropa gegeben. Es ist zu erwarten, dass sich das Virus in den nächsten Jahren weiter nach Mittel- und Westeuropa ausbreiten wird.

Menschliche Aktivitäten, die die Brutbedingungen für Mücken verbessern, und die globale Klimaerwärmung könnten die Ausbreitung fördern. Eine konsequente Überwachung der WNV-Aktivität durch Kontrolle der Populationsdichten und Infektionsraten der Hauptvektoren und Kontrolle der Seren von exponierten Personen und Pferden muss daher in den betroffenen Regionen etabliert werden.

Eine besondere Herausforderung für die Wissenschaft besteht in der Aufklärung der WNV-Persistenzmechanismen in endemischen Gebieten. Es ist wichtig zu wissen, ob das WNV regelmäßig durch Zugvögel wieder eingeführt wird, oder ob es in überwinternden Insekten, nach transovarier Weitergabe in kälteresistenten Eiern oder in chronisch infizierten Vertebraten die kalte Jahreszeit überdauert. Hat sich das WNV erst einmal etabliert, wird es sich wegen der Vielzahl von kompetenten Vektor- und Wirtsspezies aus einer Region nicht mehr eliminieren lassen.

Literatur

1. Austgen LE, Bowen RA, Bunning ML, Davis BS, et al. Experimental infection of cats and dogs with West Nile virus. *Emerg Inf Dis* 2004;10:82–6.
2. Bardos V, Adamcova J, Dedei S, Gjini N, et al. Neutralizing antibodies against some neurotropic viruses determined in human sera in Albania. *J Epidemiol Microbiol Immunol* 1959;3:277–82.
3. CDC. Acute flaccid paralysis syndrome associated with West Nile virus infection – Mississippi and Louisiana, July–August 2002. *MMWR* 2002;51:825–8.
4. CDC. Investigation of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion. *MMWR* 2002;51:833–6.
5. CDC. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast feeding – Michigan, 2002. *MMWR* 2002;51:877–8.
6. CDC. Update: investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion – Michigan, 2002. *MMWR* 2002;51:879.
7. CDC. Public health dispatch: investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. *MMWR* 2002;51:973–4.
8. CDC. Laboratory-acquired West Nile virus infections – United States, 2002. *MMWR* 2002;51:1133–5.
9. CDC. Intrauterine West Nile virus infection – New York, 2002. *MMWR* 2002;51:1135–6.
10. Epstein PR. West Nile virus and the climate. *J Urban Health* 2001;78:367–71.
11. Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, Beasley DW, Coffey L, et al. West Nile virus in Mexico: evidence of widespread circulation since July 2002. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1604–7.
12. Garmendia AE, Van Kruiningen HJ, French RA, Anderson JF, et al. Recovery and identification of West Nile virus from a hawk in winter. *J Clin Microbiol* 2000;38:3110–1.
13. George S, Gourie-Devi M, Rao JA, Prasad SR, et al. Isolation of West Nile virus from the brains of children who died of encephalitis. *Bull WHO* 1984;62:879–82.
14. Georges AJ, Lesbordes JL, Georges-Courbot MC, et al. Fatal hepatitis from West Nile virus. *Ann Inst Pasteur/Virol* 1987;138:237–44.
15. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res* 2002;33:330–42.
16. Guptill SC, Julian KG, Campbell GL, Price SD, et al. Early-season avian deaths from West Nile virus as warnings of human infection. *Emerg Infect Dis* 2003;9:483–4.
17. Hayes CG. West Nile virus: Uganda, 1937, to New York City, 1999. *Ann NY Acad Sci* 2001;951:25–37.
18. Heinz FX, Collett MS, Purcell RH, Gould EA, et al. Family Flaviviridae. In: van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, et al., editors. *Virus taxonomy*. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Academic Press, 2000:860–78.
19. Hollinger FB, Kleinman S. Transfusion transmission of West Nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives. *Transfusion* 2003;43:992–7.
20. Hong DS, Jacobson KL, Raad II, de Lima M, et al. West Nile encephalitis in 2 hematopoietic stem cell transplant recipients: Case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2003;37:1044–9.
21. Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever – reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:643–50.
22. Lanciotti RS, Kerst AJ. Nucleic acid sequence-based amplification assays for rapid detection of West Nile and St. Louis encephalitis viruses. *J Clin Microbiol* 2001;39:4506–13.
23. Lanciotti RS, Kerst AJ, Nasci RS, Godsey MS, et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:4066–71.
24. Marr JS, Calisher CH. Alexander the Great and West Nile virus encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1599–603.
25. Martin DA, Biggerstaff BJ, Allen B, Johnson AJ, et al. Use of immunoglobulin M cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infection in the United States. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:544–9.
26. McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos I, Meenchan GM. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (culex) univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 1976;72:295–300.
27. Melnick JL, Paul JR, Riordan JT, Barnett VH, et al. Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West Nile virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;77:661–5.
28. Mostashari F, Kulldorff M, Hartman JJ, Miller JR, et al. Dead bird clusters as an early warning system for West Nile virus activity. *Emerg Infect Dis* 2003;9:641–6.
29. Odelola HA, Oduye OO. West Nile virus infection of adult mice by oral route. *Arch Virol* 1977;54:251–3.
30. Petersen LR, Marfin AA, Gubler DJ. West Nile virus. *JAMA* 2003;240:524–8.
31. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1940;20:471–2.
32. Smithburn KC, Taylor RM, Rizk F, Kader A. Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1954;3:9–18.
33. Solomon T, How Ooi M, Beasley DW, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003;326:865–9.
34. USDA. Update on the current status of West Nile virus. *Animal and Plant Health Inspection Service Report* 2001;1–10.
35. Work TH, Hurlbut HS, Taylor RM. Isolation of West Nile virus from hooded crows and rock pigeons in the Nile delta. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;84:719–22.
36. Work TH, Hurlbut HS, Taylor RM. Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Am J Trop Med Hyg* 1955;4:872–88.

Klinische Studien

Homocystein

Senkung erhöhter Spiegel kann vaskuläre Ereignisse nicht verhindern

Eine Behandlung von Schlaganfall-Patienten mit Vitamin B₆, Folsäure und Vitamin B₁₂ führt zwar zu einer Reduktion von erhöhten Homocystein-Spiegeln, reduziert aber nicht das Risiko vaskulärer Ereignisse oder erneuter ischämischer Insulte bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten.

Es gibt eine Vielzahl epidemiologischer Studien, die nahe legen, dass ein erhöhter Homocystein-Spiegel ein Risikofaktor für den Schlaganfall ist. Dies gilt offenbar auch für das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einem vaskulären Ereignis zu sterben. Pathophysiologisch ist davon auszugehen, dass erhöhte Homocystein-Spiegel das Thrombosenrisiko erhöhen und zu einer Störung der Endothelfunktion führen. Eine erste große Interventionsstudie bei Patienten mit koronarer Herzkrankung mit der Gabe von Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ hatte keine Risikoreduktion durch die Senkung erhöhter Homocystein-Spiegel erbracht.

In der vorliegenden Studie sollte die präventive Wirkung einer Senkung von erhöhten Homocystein-Spiegeln bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall untersucht werden. In den USA, Kanada und Schottland wurden 3680 Patienten mit leichten und mittelschweren zerebralen Infarkten in die Studie eingeschlossen. Alle erhielten die bestmögliche medizinische und interventionelle Therapie und zusätzlich ein Multivitamin-Präparat. In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten hoch dosierte Vitamine mit 25 mg Vitamin B₆, 0,4 mg Vitamin B₁₂ und 2,5 mg Folsäure. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten 200 µg Vitamin B₆, 6 µg Vitamin B₁₂ und 20 µg Folsäure. Der primäre Endpunkt war eine erneute zerebrale Ischämie, der sekundäre Endpunkt waren koronare Ereignisse und Tod.

In der Hochdosis-Vitamingruppe ergab sich eine signifikante *Reduktion der Homocystein-Spiegel* über einen Zeitraum von 24 Monaten. Es kam auch zu einem signifikanten Anstieg der Blutspiegel von Folsäure und Vitamin B₁₂. Bei den *klinischen Endpunkten* ergab sich aber kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen: Über den Zeitraum von 2 Jahren kam es zu 148 ischämischen Re-Insulten in der Niedrigdosis-Gruppe und zu 152 in der Hochdosis-Gruppe. Auch für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall, koronare Herzkrankung und Tod ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. In der Studie fand sich allerdings weiterhin eine Korrelation zwischen der

Höhe der Homocystein-Spiegel und dem Schlaganfallrisiko.

Insgesamt ist das Ergebnis der Studie frustrierend. Retrospektiv ist allerdings die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Schlaganfall-Prävention mit Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ gerechtfertigt, in der es heißt, dass zunächst die Ergebnisse großer klinischer Studien abgewartet werden müssen. Das Ergebnis dieser Studie schließt allerdings nicht aus, dass Patienten mit sehr hohen Homocystein-Spiegeln tatsächlich von einer Vitaminsubstitution profitieren könnten. Eine Studie in dieser Population wird im Moment durchgeführt, die Ergebnisse werden in etwa einem Jahr zur Verfügung stehen.

Quelle

Toole JF, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004;291:565-75.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Kardiovaskuläre Sekundärprävention

Vorteile für die intensive LDL-Senkung

Zwei Studien ergaben einen Vorteil zugunsten einer intensiven LDL-Cholesterolsenkung durch 80 mg Atorvastatin im Vergleich zu 40 mg Pravastatin – nachgewiesen einmal anhand des Surrogatmarkers Plaquewachstum in den Koronarien und zum anderen an einem kombinierten klinischen Endpunkt, der unter anderem erneuten Herzinfarkt beinhaltetete.

In der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden heute LDL-Cholesteroll-Zielwerte von weniger als 100 mg/dl empfohlen. Diese Zielwerte stammen aus Studien mit klinisch kontrollierten Mortalitätsendpunkten, in denen die lipidsenkende Wirkung, meist

eines CSE-Hemmers im Vergleich zu Placebo, getestet wurde.

An der REVERSAL-Studie (Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering), einer doppelblinden, multizentrischen Studie, nahmen 654 Patienten mit symptomatischer KHK,

einer angiographisch gesicherten Koronarstenose mit über 20 % Lumeneinengung und LDL-Cholesterol-Werten zwischen 125 und 210 mg/dl teil. Sie erhielten 18 Monate lang entweder eine moderat lipidsenkende Behandlung mit 40 mg/Tag Pravastatin (Mevalotin[®], Pravasin[®]) oder eine intensiv lipidsenkende Behandlung mit 80 mg/Tag Atorvastatin (Sortis[®]).

Als primärer Studienendpunkt wurde die prozentuale Änderung des Plaquevolumens eines bestimmten Koronargefäßes im Verlauf der Untersuchung gewählt, festgestellt mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls. Dieser invasive Eingriff führte allerdings zu einer relativ hohen Studienabbruch-Rate (152 Patienten schieden vorzeitig aus), da viele der Studienteilnehmer nicht zu einer zweiten intravaskulären Ultraschalluntersuchung am Studienende bereit waren. 249 Patienten der Pravastatin-Gruppe und 253 Patienten der Atorvastatin-Gruppe beendeten die Studie. Beim primären Studienendpunkt ergab sich unter der intensiven Lipidsenkung eine signifikant langsamere Progressionsrate für die Volumenzunahme der Plaques ($p = 0,02$): Die Zunahme unter Pravastatin betrug im Untersuchungszeitraum 2,7 %, während unter Atorvastatin die Atherosklerose nicht weiter fortgeschritten war. Auch die Veränderung des Plaquevolumens fiel unter Atorvastatin besser aus als unter Pravastatin ($p = 0,02$ und $p < 0,001$). Die hohe Abbruchrate hatte keinen Einfluss auf die errechneten Signifikanzen.

Der durchschnittliche *LDL-Cholesterol-Wert* von 150,2 mg/dl reduzierte sich unter Pravastatin auf 110 mg/dl und unter Atorvastatin auf 70 mg/dl ($p < 0,001$).

Das *C-reaktive Protein* als Marker für die Entzündung ging unter Pravastatin um 5,2 % und unter Atorvastatin um 36,4 % zurück ($p < 0,001$).

Damit erwies sich die aggressive Lipidsenkung mit Atorvastatin einer moderaten Lipidsenkung mit Pravastatin in der Wirkung auf das Plaquewachstum in Koronararterien als überlegen. Ob neben der Lipidsenkung auch die entzündungshemmenden Effekte der

CSE-Hemmer zu dem Therapieresultat beigetragen haben – die Reduktion des CRP-Werts von 36,4 % unter Atorvastatin ist unerwartet stark –, müssen weitere Studien klären.

Unterschied bei der Mortalität

Dass eine aggressive Lipidsenkung auch in der Sekundärprophylaxe unmittelbar nach dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms einer moderaten Lipidsenkung überlegen ist, zeigt eine jetzt ebenfalls aktuell publizierte Studie.

In dieser Studie erhielten 4 162 Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris neben den üblichen Standardmedikamenten randomisiert und doppelblind entweder 40 mg/Tag Pravastatin oder 80 mg/Tag Atorvastatin. Die Nachbeobachtungsperiode betrug zwischen 18 und 36 Monaten. Als primärer kombinierter Studienendpunkt wurde das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, erneute stationäre Aufnahme und erforderliche Maßnahmen zur Revaskularisation definiert.

Unter Pravastatin sank der mediane LDL-Cholesterol-Spiegel auf 95 mg/dl und unter Atorvastatin auf 62 mg/dl ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das Auftreten des kombinierten primären Studienendpunkts nach zwei Jahren betrug bei Pravastatin 26,3 % und bei Atorvastatin 22,4 % ($p = 0,005$). Dies entspricht einer rund

16%igen relativen Risikoreduktion für den primären Zielparameter. Der Unterschied zeigte sich schon in den ersten 30 Tagen der Behandlung.

Eine intensive LDL-Cholesterol-Senkung geht mit einer verminderten Letalität nach Herzinfarkt einher. Bei diesen Patienten scheint demnach eine Senkung des LDL-Cholesterols deutlich unter den bisher empfohlenen Zielwert von weniger als 100 mg/dl zu noch besseren klinischen Ergebnissen zu führen.

Die aggressivere Lipidsenkung ist mit einem deutlichen Kostenanstieg der Therapie verbunden, die Arzneimittelkosten für eine Einjahresbehandlung mit der 80-mg-Dosierung Atorvastatin belaufen sich in den USA auf 1 400 \$. Geklärt werden sollte außerdem, inwieweit die Ergebnisse auf die Lipidsenkung zurückzuführen sind und welchen Einfluss die CRP-Reduktion auf das Therapieergebnis hat.

Quellen

- Nissen SE, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071–80.
- Cannon CP, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- Topol EJ. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004;350:1562–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Alzheimer-Demenz

Rofecoxib nicht wirksam

Der COX-2-Hemmer Rofecoxib ist in der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam.

Bei der Alzheimer-Erkrankung werden neben den typischen degenerativen Veränderungen auch entzündliche Reaktionen in und um neuritische Plaques herum gefunden. So zeigen neuropathologische Studien aktivierte Mikroglia und die Expression von Cyclooxygenase 2 (COX-2) in neuritischen Plaques. Eine Reihe von epidemiologischen und

Fall-Kontroll-Studien legte auch nahe, dass möglicherweise Patienten, die regelmäßig aus anderen Gründen nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen, seltener unter einer Alzheimer-Demenz leiden. Zwei kleinere prospektive Studien mit nichtsteroidalen Antirheumatika legten nahe, dass diese möglicherweise bei der Behandlung der Alzheimer-Er-

krankung wirksam sind. Beide Studien hatten aber das Problem, dass viele Patienten wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen die Behandlung mit dem nichtsteroidalen Antirheumatikum abbrachen. Daher wurde jetzt eine große Studie mit Rofecoxib initiiert, eine Substanz mit deutlich geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen als nichtsteroidale Antirheumatika.

Die 692 Patienten wurden in den USA rekrutiert. Sie mussten mindestens 50 Jahre alt sein und eine wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung haben. Die Schwere der Erkrankung musste leicht oder mittelschwer sein mit Mini-Mental-Werten zwischen 14 und 26. Es handelte sich um eine 12-monatige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten erhielten entweder 25 mg Rofecoxib einmal täglich oder Placebo. Das primäre Zielkriterium war die kognitive Unterskala der Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog) und der Clinician's Interview-Based Impres-

sion of Change with caregiver input (CIBIC+).

481 Patienten (70 %) führten die Behandlung über den Zeitraum von 12 Monaten durch. Für keinen der primären oder sekundären Endpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen Rofecoxib und Placebo. Dies galt auch, wenn für die Schwere der Demenz zu Beginn der Studie korrigiert wurde, für das Vorhandensein des APOE-ε4-Allels und danach, ob Patienten mit Donepezil behandelt wurden oder nicht. Rofecoxib, ein COX-2-Hemmer, ist in der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam.

Es handelt sich hier um eine große, sauber durchgeführte Langzeitstudie, die eindeutig belegt, dass ein COX-2-Hemmer bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung unwirksam ist. Dieses Ergebnis ist bedauerlich, da COX-2-Hemmer eine relativ gute Verträglichkeit haben. So brachen hier nur 4 % der Patienten in der Rofecoxib-Gruppe wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen

die Behandlung ab. Die Diskrepanz zu den epidemiologischen Studien mag sich daraus erklären, dass die Krankheit bereits zu fortgeschritten war, als dass entzündungshemmende Substanzen noch einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hätten. Die andere Möglichkeit ist schlicht, dass die entzündlichen Prozesse, die bei der Alzheimer-Erkrankung eine Rolle spielen, durch COX-2-Hemmer nicht beeinflusst werden können. Was weiter aussteht, ist eine Langzeitstudie, in der Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen prospektiv mit COX-2-Hemmern behandelt werden, zu der Frage, ob die Manifestation einer Alzheimer-Erkrankung verzögert werden kann.

Quelle

Reines SA, et al. on behalf of the Rofecoxib Protocol 091 Study Group. No effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

Myokardinfarkt

Fibrinolyse und PTCA effektiver als alleinige Fibrinolyse

Vorrangiges Ziel bei der Behandlung des frischen Herzinfarkts ist die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes. Im Rahmen einer Studie wurde die Kombination Fibrinolyse plus PTCA mit einer alleinigen Fibrinolyse verglichen, wobei sich eine Überlegenheit für das kombinierte Vorgehen ergab.

Bei Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt ist das vorrangige Therapieziel, das verschlossene Gefäß möglichst rasch wieder zu eröffnen. Sollte innerhalb von 90 Minuten nach Aufnahme im Krankenhaus eine interventionelle Therapie möglich sein, so ist dieses Vorgehen einer medikamentösen Fibrinolyse überlegen. In der Mehrzahl der Fälle kann dieses Zeitintervall jedoch nicht eingehalten werden. Deshalb stellt sich die Frage, ob nach einer Fibrinolyse immer eine PTCA durch-

geführt werden sollte. Im Rahmen der CAPITAL-AMI-Studie (Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolytics alone in acute myocardial infarction) wurden 170 Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt randomisiert entweder nur mit dem Thrombolytikum Tenecteplase (Metalyse) oder mit der Kombination Tenecteplase plus sofortiger PTCA behandelt. Endpunkte waren Tod, erneuter Infarkt und das Risiko einer wiederkehrenden Angina pectoris, und zwar am

Ende der Krankenhausbehandlung oder nach 30 Tagen.

Durch die zusätzliche Ballondilatation zur Fibrinolyse wurde die Gesamtsterblichkeit von 3,6 % auf 2,3 %, das Re-Infarktrisiko von 11,9 % auf 4,7 % und das Risiko für eine wiederkehrende Angina pectoris von 17,9 % auf 7,0 % gesenkt. Nur beim Schlaganfall ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mit einem absoluten Risiko von 1,2 %. In der kombiniert behandelten Patientengruppe fand sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Anstieg des Blutungsrisikos von 8,3 % auf 9,3 %.

Quelle

Le May M. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolytics alone in acute myocardial infarction, 53. Jahrestagung des American College of Cardiology, New Orleans 7. bis 10. März 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Antithrombotische Therapie bei Herzinsuffizienz

Orale Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmer?

Ob eine antithrombotische Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und stabilem Sinusrhythmus sinnvoll ist und wenn ja, welche, wird kontrovers beurteilt. Ein Vergleich einer oralen Antikoagulation mit einer Thrombozytenfunktionshemmung (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Strategien.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern ist eine orale Antikoagulation heute Standard. Dadurch können mehr als 50 % aller embolischen Ereignisse verhindert werden. Dagegen ist eine Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bei herzinsuffizienten Patienten und stabilem Sinusrhythmus immer wieder Gegenstand von Diskussionen.

Auch wird immer wieder diskutiert, ob die günstige Wirkung eines ACE-Hemmers bei herzinsuffizienten Patienten

durch die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) beeinträchtigt werden kann.

Im Rahmen der randomisierten, offenen WATCH-Studie (Warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure) wurden 1587 herzinsuffiziente Patienten mit Warfarin, ASS oder Clopidogrel behandelt. Der Ziel-INR-Wert in der Warfarin-Gruppe war 2,5 bis 3, die mittlere ASS-Dosierung betrug 162 mg/Tag und Clopidogrel wurde in einer Dosierung von 75 mg/Tag verabreicht.

Als primärer kombinierter Endpunkt wurde Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, embolisches Ereignis und stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz oder instabiler Angina pectoris festgelegt. Bei diesem kombinierten primären Endpunkt fand sich zwischen den drei Behandlungsstrategien kein signifikanter Unterschied. Nur die Hospitalisierungsrate war unter Warfarin statistisch signifikant geringer als unter ASS, während die Ergebnisse für Clopidogrel zwischen der Warfarin- und der ASS-Gruppe lagen. Blutungsereignisse waren in der Warfarin-Gruppe häufiger.

Quelle

Massie B. Warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure. 53. Jahrestagung des American College of Cardiology, New Orleans, 7. bis 10. März 2004.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Aus Forschung & Entwicklung

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Erfolgsversprechende Therapie mit Eculizumab

Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Aktivierung des Komplementsystems hemmt. Mit dieser Substanz konnte eine Verringerung der Hämolyserate, des Transfusionsbedarfs und der klinischen Schübe und damit ein erheblicher klinischer Vorteil für Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie erreicht werden. So das Ergebnis einer offenen Studie mit elf Patienten.

Der Begriff paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) steht für eine Krankheit, bei der sich die Erythrozyten innerhalb der Blutgefäße vorzeitig auflösen (intravasale Hämolyse). Dabei wird Hämoglobin freigesetzt, das von Bluteiweißen gebunden wird. Bei einer größeren Freisetzung wird die Bindungskapazität der Bluteiweiße überschritten, was zur *Hämoglobinurie* führt. Außerdem

besteht bei diesen Patienten eine pathologische Thromboseneigung. Unbehandelt führt diese Erkrankung nach etwa zehn Jahren zum Tod.

Der Grund der Hämolyse liegt in der Struktur der Erythrozyten. Aufgrund einer Veränderung in der Erbsubstanz im Knochenmark weist ein Teil der Blutzellen bei Patienten mit PNH einen Defekt von Oberflächeneiweißen auf, die

nicht konventionell, sondern über ein besonderes Ankermolekül (GPI-Anker [Glycosyl-phosphatidyl-inositol]) mit der Zellmembran verbunden sind. Zwei dieser Moleküle regulieren das Komplementsystem. Bei Patienten mit PNH werden die Erythrozyten durch das eigene Komplementsystem zerstört, da die Regulation aufgrund der fehlenden GPI-verankerten Oberflächenmoleküle gestört ist.

In einer Studie wurde bei elf Patienten mit PNH ohne Vergleichsgruppe der klinische Nutzen einer Therapie mit Eculizumab untersucht. Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Aktivierung der Komplement-Kaskade hemmen kann.

Die Patienten wurden vier Wochen lang mit einer Eculizumab-Dosis von 600 mg pro Woche behandelt und bekamen dann

Eculizumab in einer Dosis von 900 mg alle zwei Wochen über einen Zeitraum von drei Monaten.

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH), als biochemischer Parameter der Hämolyse, konnte bei allen Patienten während der Eculizumab-Therapie von anfangs $3\,111 \pm 598$ U/l auf 594 ± 32 U/l ($p = 0,002$) gesenkt werden. Während der Studiedauer sank die Zahl der Blut-Transfusionseinheiten von durchschnittlich 2,1 auf 0,6 Einheiten pro Patient und Monat ($p = 0,003$).

Vergleicht man die Dauer der Schübe der Patienten vor Therapiebeginn und

während der Studie, so wurde sie von 2,9 auf 0,12 Tage pro Schub und Patient und Monat verkürzt ($p < 0,001$). Ein Schub wurde definiert als dunkel gefärbter Urin mit einem kolometrischen Niveau von 6 auf einer Skala von 1 bis 10.

Auch die Lebensqualität wurde durch die Therapie positiv beeinflusst, so dass alle zehn Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, sich für eine Teilnahme an einer 12-monatigem Fortführung der Studie mit Eculizumab entschieden. Eculizumab war dabei insgesamt gut verträglich.

Vorläufige Beobachtungen bestätigen den Nutzen auch im Langzeitverlauf. Weitere Ergebnisse für Empfehlungen in einer Therapie müssen aber abgewartet werden.

Quelle

Hillmann P, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.

*Dr. med. Annette Schlegel,
Stuttgart*

COX-2-Hemmer

Etoricoxib bei Spondylarthritis

Der selektive COX-2-Hemmer Etoricoxib (Arcoxia™) ist bei Spondylitis ankylosans auch bei Patienten wirksam, bei denen klassische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend wirksam waren. Eine randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie wurde auf einem von MSD unterstützten Symposium auf dem diesjährigen EULAR (European League Against Rheumatism) in Berlin diskutiert.

Etoricoxib unterscheidet sich von anderen selektiven COX-2-Hemmern in der Pharmakokinetik – die Plasmaspitzenpiegel werden im Vergleich zu Celecoxib (Celebrex®), Rofecoxib (Vioxx®) und Valdecoxib (Bextra®) schneller erreicht, die Halbwertszeit ist länger (Tab. 1).

Etoricoxib ist weltweit in 45 Ländern zugelassen. In den europäischen

Ländern, in denen es im Handel ist – Deutschland gehört nicht dazu – ist es indiziert bei Arthrose, rheumatoider Arthritis und akutem Gichtanfall.

Nun wurde Etoricoxib bei Patienten mit Spondylitis ankylosans untersucht, die trotz NSAR in therapeutischer Dosierung einen BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) >40 mm hatten. Ein BASDAI-Wert >40

mm gilt zusammen mit einer ärztlichen Empfehlung als Indikation für eine Therapie mit „Biologicals“ wie TNF- α -Blockern.

161 solcher Patienten bekamen 6 Wochen entweder zweimal täglich 500 mg Naproxen, einmal täglich 90 oder 120 mg Etoricoxib oder Plazebo. Folgende Erfolgskriterien wurden erhoben:

- ASAS20-Kriterien (Assessments in ankylosing spondylitis)
- PGART (Patient global assessment of response to therapy [% gut/ ausgezeichnet])
- BASDAI ≤ 40 mm

68,4 % der Patienten in der Etoricoxib-Gruppe sprachen nach den PGART-Kriterien gut oder ausgezeichnet auf die Therapie an, im Vergleich zu 42,9 % in der Naproxen-Gruppe und 31,6 % in der Plazebo-Gruppe. Mehr als die Hälfte der Patienten erfüllte nach sechswöchiger Etoricoxib-Therapie nicht mehr die Kriterien für eine TNF- α -Blocker-Therapie, in der Naproxen-Gruppe galt dies für 33 % und in der Plazebo-Gruppe für 5,1 % der Patienten. Auch bei den ASAS20-Kriterien war der selektive COX-2-Hemmer überlegen. In der Etoricoxib-Gruppe erfüllten 62,0 % die ASAS20-Kriterien, in der Naproxen-Gruppe 45,2 % und in der Plazebo-Gruppe 25,6 %. Alle genannten Unterschiede zwischen Etoricoxib und Plazebo sowie Etoricoxib und Naproxen waren statistisch signifikant ($p =$

Tab. 1. Pharmakokinetik verschiedener Cyclooxygenase-Hemmer (t_{max} = Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, $t_{1/2}$ = Halbwertszeit) [nach Brune]

	Orale Bioverfügbarkeit [%]	t_{max} [min]	$t_{1/2}$ [h]
Nichtselektive Cyclooxygenase-Hemmer			
Diclofenac	> 50	1–6	1–2
Ibuprofen	> 90	1–6	1–2
Naproxen	> 90	1–6	10–15
Selektive Cyclooxygenase-Hemmer			
Celecoxib	20–40	3–6	4–15
Etoricoxib	> 90	0,5–1	20–30
Rofecoxib	> 90	2–4	12–20
Valdecoxib	> 90	2–4	8–12

BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index)

Folgende Parameter werden auf einer numerischen Skala quantifiziert: Müdigkeit, von der Wirbelsäule ausgehende Rückenschmerzen, periphere Arthritis, Enthesitis und morgendliche Gelenksteifheit

ASAS20 (Assessments in ankylosing spondylitis)

Die ASAS20-Kriterien gelten als erfüllt, wenn drei der folgenden vier Parameter sich um 20 % oder mehr verbessert haben und sich der vierte Parameter nicht um mehr als 20 % verschlechtert hat: Allgemeinbefinden des Patienten, Schmerzen, Entzündung und Funktionsfähigkeit (gemessen mit BASFI [Bath AS functional index]).

selektive COX-2-Hemmer Etoricoxib möglicherweise eine weitere Therapieoption für Patienten mit Spondylitis ankylosans, die auf klassische NSAR nicht zufriedenstellend ansprechen.

Quelle

Prof. Dr. Kay Brune, Erlangen, Prof. Dr. Paul Emery, Leeds, UK, Ian W. Rodger, MSD, USA. Satellitensymposium „Pathways to effective pain management“, veranstaltet von der Firma MSD, im Rahmen des EULAR 2004, Berlin, 9. Juni 2004.

0,05). Sowohl Etoricoxib als auch Naproxen wurden über die Studiendauer von 6 Wochen gut vertragen, es gab keine schwerwiegenden gastrointestinalen, kardiovaskulären oder thromboembolischen Ereignisse. Demnach ist der neue

Bettina Polk,
Stuttgart

Therapiehinweise

SYNERGY-Studie

Akutes Koronarsyndrom – Enoxaparin gleich wirksam wie UFH

Das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (Clexane®) ist bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom genauso wirksam wie unfraktioniertes Heparin (UFH). Dies zeigen die Ergebnisse der SYNERGY-Studie (Superior yield of the new strategy of enoxaparin, revascularization and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors), die im Rahmen einer von Aventis Pharma veranstalteten Pressekonferenz beim Kardiologenkongress im April 2004 in Mannheim vorgestellt wurden.

Das niedermolekulare Heparin Enoxaparin hatte sich bei der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und mit ST-Streckenhebungs-Infarkt in der ESSENCE- und in der TIMI-11b-Studie als besser wirksam als unfraktioniertes Heparin erwiesen. Bei perkutanen Koronarinterventionen war bislang die Datenlage zu Enoxaparin nicht ausreichend. Heute werden jedoch viele Patienten sehr rasch einer Koronarintervention zugeführt, so dass dies im Rahmen der SYNERGY-Studie geklärt werden sollte. In dieser prospektiven, randomisierten, nicht verblindeten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin bei Hochrisiko-

patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung verglichen, die entsprechend den aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association behandelt wurden. In die Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen, die zwei von drei Kriterien erfüllen mussten, nämlich

- Alter über 60 Jahre
- Transiente ST-Hebungen oder -Senkungen oder
- Positive CK-MB- oder Troponin-Werte

Diese Patienten wurden randomisiert mit Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich subkutan oder intravenöser Gabe von Heparin mit ei-

nem Bolus von 60 E/kg Körpergewicht und fortgesetzt als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von 12 E/kg je h mit einer Ziel-aPTT von 50 bis 70 s behandelt. Bei allen Patienten sollte eine frühe invasive Strategie angestrebt werden. Zusätzlich war die Gabe von Acetylsalicylsäure, Betablockern, ACE-Hemmern, Clopidogrel und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vorgesehen. *Primärer Endpunkt* der Studie war die Summe der Todesfälle und Herzinfarkte nach 30 Tagen. Hypothese war die *Nicht-Unterlegenheit* der Therapie mit Enoxaparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin. In die Studie wurden 10 027 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 Jahren aufgenommen. Ein hoher Prozentsatz wurde leitliniengerecht mit Acetylsalicylsäure, Betablockern, ACE-Hemmern, CSE-Hemmern und Clopidogrel behandelt. 57 % der Patienten erhielten einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. 92 % aller Patienten wurden angiographiert, wobei es im Mittel bis zur Angiographie 22 Stunden dauerte. 46,5 % der Patienten wurden perkutan interventionell behandelt, 18,5 % erhielten einen Bypass. Der primäre Endpunkt Tod und Herzinfarkt nach 30 Tagen unterschied sich

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mit 14 % in der Enoxaparin-Gruppe und 14,5 % in der UFH-Gruppe nicht signifikant, damit war die Nicht-Unterlegenheitshypothese bestätigt. In beiden Therapiegruppen war die Zahl der im Krankenhaus erlittenen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern vergleichbar. Bei den *Blutungsereignissen* zeigte sich bei der Berechnung nach der TIMI-Klassifikation eine signifikant erhöhte Rate in der Enoxaparin-Gruppe mit 9,1 % versus 7,6 % in der UFH-Gruppe. Die Rate an intrakraniellen Blutungen betrug in beiden Gruppen unter 0,1 %. Subgruppen-Analysen zeigten, dass bei Patienten, die keine Vorthera-

pie mit einem Thrombinantagonisten erhalten hatten, der primäre Endpunkt bei 12,6 % der Patienten in der Enoxaparin- und 14,8 % in der UFH-Gruppe auftrat. Bei Betrachtung der Patienten, die nach Randomisierung zur Studie die gleiche Medikation erhielten wie vor Randomisierung, die also eine konsistente Therapie erhielten, zeigte sich ein signifikant überlegener Effekt von Enoxaparin mit 13,3 % versus 15,9 %.

Mit der SYNERGY-Studie konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Enoxaparin als Antikoagulans bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und invasiver Diagnostik bzw. Therapie mit unfraktioniertem Heparin nicht unterlegen ist. Außerdem werden die Stu-

dienergebnisse so interpretiert, dass bei Beginn einer Antikoagulation mit entweder unfraktioniertem Heparin oder Enoxaparin die Therapie im Rahmen der Koronarintervention nicht verändert werden muss, sondern beibehalten werden kann.

Quelle

Prof. Dr. med. Harald Darius, Prof. Dr. med. Dietrich Gulba, Prof. Dr. med. Franz-Xaver Kleber, Pressegespräch „Enoxaparin bei perkutanen Koronarinterventionen – Ergebnisse der SYNERGY-Studie“, veranstaltet von Aventis Pharma Deutschland GmbH im Rahmen der 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 15. April 2004.

sh

Therapierefraktäre Ödeme

Wie lässt sich die Diuretika-Wirkung optimieren?

Diuretika sind die Standardtherapie bei renalen, kardialen oder hepatischen Ödemen. Bleibt der gewünschte Effekt jedoch aus, so müssen eine Reihe von Fragen zu Flüssigkeitshaushalt, Nierenfunktion, Dosis und Begleitmedikation geklärt werden.

Die häufigsten Grundkrankheiten, die mit einer generalisierten Ödembildung einhergehen, sind Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und nephrotisches Syndrom. Bei diesen Erkrankungen ist die Gabe von Diuretika unverzichtbar. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie das intravaskuläre Volumen verringern und dadurch den Rückstrom des extravaskulären Flüssigkeitsüberschusses und seine renale Ausscheidung fördern. Bleibt der gewünschte Effekt eines Diuretikums jedoch aus, so muss die Therapie überdacht und eine Reihe von Fragen beantwortet werden.

Zunächst muss der *Hydratationsstatus* des Patienten beurteilt werden. Wirkt der Patient eher trocken und hat eine Niereninsuffizienz, so besteht die Therapie primär in Flüssigkeitszufuhr und nicht in der Gabe von Diuretika.

Darüber hinaus muss die *Diuretika-Dosis* kritisch hinterfragt werden, denn Diuretika bedürfen einer individuellen

Schwellendosis, um eine Diurese auszulösen. Wenn der gewünschte Effekt ausbleibt, so sollte die Dosis zunächst verdoppelt und nicht auf zwei Gaben verteilt werden.

Auch muss immer geprüft werden, ob die *Wahl des Diuretikums* und seine Dosis entsprechend der Nierenfunktion adäquat sind. Bei einer Niereninsuffizienz mit einem Serumcreatinin von mehr als 2 mg/dl sind Thiazide wenig wirksam und Kalium-sparende Diuretika kontraindiziert. Bei Abnahme der Nierenfunktion muss die Dosis der Schleifendiuretika erhöht werden. Bei einer Dauertherapie mit einem Schleifendiuretikum kommt es zu einem Wirkungsverlust, der durch die zusätzliche Gabe eines Thiazids kompensiert werden kann.

Relevant für die Wirkung der Diuretika sind auch *Interaktionen* mit anderen Medikamenten. Konventionelle NSAR und auch COX-2-Inhibitoren reduzieren

das Glomerulumfiltrat und vermindern dadurch die Wirkung der Diuretika.

Wichtig ist darüber hinaus eine optimale *Behandlung der Grundkrankheit* als Ursache der Ödeme. Grundsätzlich sollte die Kochsalzaufnahme auf < 6 g/Tag reduziert werden. Auch durch eine flache Lagerung des Patienten werden die Ödeme nach Gabe eines Diuretikums besser mobilisiert. Bei einer schweren Herzinsuffizienz wird durch die zusätzliche Gabe eines ACE-Hemmers die Angiotensin-II-abhängige Natriumresorption vermindert und somit die Wirkung der Diuretika verstärkt. Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz empfiehlt sich primär die Gabe eines Aldosteron-Antagonisten. Wird zusätzlich ein Schleifendiuretikum erforderlich, so steigt die Gefahr eines akuten Nierenversagens. Bei Patienten mit einem nephrotischen Syndrom und einer Hypalbuminämie sollte zusätzlich zum Schleifendiuretikum Albumin intravenös substituiert werden.

Quelle

Risler T. Management des therapieresistenten Ödems. 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 21. April 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Gastroenterologie

Standardtherapie bei Morbus Crohn 2004

Die Therapie des Morbus Crohn orientiert sich am Krankheitsverlauf, der individuellen Krankheitssituation und am Behandlungsziel. Für die Behandlung des leichten Schubs sind Aminosalicylate und Budesonid die Therapie der Wahl. Bei Therapieversagen oder bei schweren Schüben ist Prednisolon indiziert. Komplizierte Krankheitsverläufe erfordern eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, bei Versagen kommen Methotrexat oder Infliximab zum Einsatz.

Für die Standardtherapie des Morbus Crohn gelten heute valide Leitlinien, die von mehreren Fachgesellschaften erarbeitet wurden. Bei der Planung der Behandlung müssen eine Reihe von individuellen Faktoren berücksichtigt werden, wobei insbesondere der Krankheitsverlauf, das Befallsmuster, die Aktivität und etwaige Komplikationen eine Rolle spielen. Auch müssen im Einzelfall *konservative* gegen *chirurgische* Behandlungsoptionen abgewogen werden. Grundsätzlich muss die Behandlung des *akuten* Schubs von der eines *chronisch aktiven Krankheitsverlaufs* und der *Remissionserhaltung* abgegrenzt werden. Im Mittelpunkt der aktuellen Diskussion steht die Frage, ob ein „Step up“ oder ein „Step down“ sinnvoller ist, al-

so ob die Behandlung vorsichtig mit den am wenigsten aufwendigen, belastenden und risikobehafteten Verfahren begonnen und je nach Verlauf die Intensität weiter gesteigert werden sollte, oder ob sofort mit den vermutlich am stärksten wirkenden Therapieverfahren, ohne Rücksicht auf unerwünschte Belastungen, gestartet werden sollte, um dann bei guter therapeutischer Wirkung möglichst schnell die Intensität der Behandlung zu reduzieren.

Behandlung des akuten Schubs

Bei einem *leichten* Schub empfiehlt sich eine Therapie mit Mesalazin (3–4 g/Tag, z. B. Claversal®, Salofalk®) oder Budesonid (z. B. Entocort®, Budenofalk®), welches sich insbesondere bei einem

ileoözkalen Befall in einer Dosierung von 9 mg/Tag anbietet. Eine Alternative ist Prednisolon (30–60 mg/Tag, z. B. Prednisolon-Generika), welches bei schweren Schüben mit einer initialen Dosierung von 60 mg/Tag empfohlen wird (Abb. 1). Bei häufigen Schüben in der Vorgeschichte sollte Prednisolon mit Azathioprin (2–2,5 mg/kg/Tag, z. B. Imurek®) oder Mercaptopurin (1–1,5 mg/kg/Tag, Puri-Nethol®) kombiniert werden. Bei Ernährungsdefiziten oder Kindern mit Wachstumsstörungen empfiehlt sich zusätzlich eine enterale Ernährungstherapie (Astronautenkost). Antibiotika, Infliximab (Remicade), Ciclosporin (Sandimmun®) und Methotrexat (z. B. Lantarel®) sollten nur in begründeten Einzelfällen zum Einsatz kommen. Der Einsatz von Antibiotika bei schweren Schüben (Mezlocillin/Metronidazol parenteral oder Ciprofloxacin/Metronidazol oral) wird häufig wegen möglicher additiver therapeutischer Wirkungen und auch zur Prävention infektiöser Komplikationen praktiziert, diese Indikation ist aber in Studien bisher nicht ausreichend untersucht.

Chronisch aktiver Krankheitsverlauf

Hier wird in erster Linie der langfristige Einsatz von Azathioprin (2,5 mg/kg/Tag) oder Mercaptopurin (1,5 mg/kg/Tag) und in zweiter Linie Methotrexat (25 mg i. m./Woche) empfohlen. Reservemedikamente sind Infliximab (5 mg/kg per infusionem) oder Mycophenolatmofetil (15 mg/kg/Tag, CellCept®).

Remissionserhaltung

Bei den Empfehlungen zur Remissionserhaltung wird unterschieden zwischen einer Remission, die durch *Medikamente* induziert wurde, und einer Remission, die durch eine *Operation* eingeleitet wurde. Eine generelle Empfehlung zur Remission gibt es nicht. Vielmehr müssen der individuelle Krankheitsverlauf und das spezifische Risiko berücksichtigt werden (Abb. 2).

Wurde *medikamentös* eine Remission induziert, so empfiehlt sich die Gabe von Azathioprin (2–2,5 mg/kg/Tag) oder

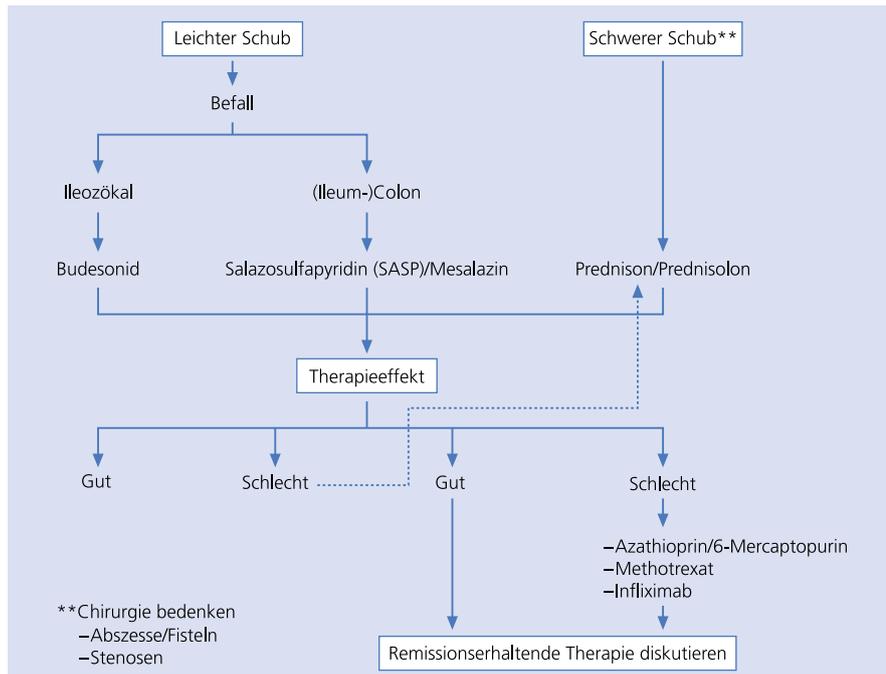


Abb. 1. Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei aktivem Morbus Crohn (Schubbehandlung)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

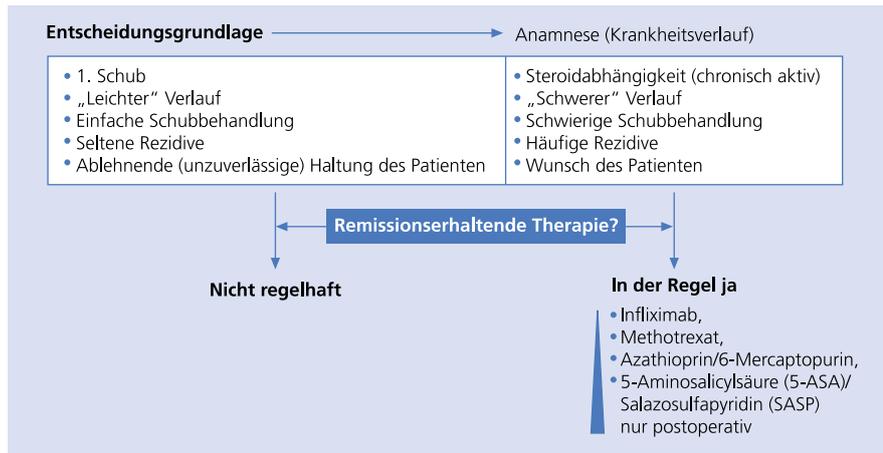


Abb. 2. Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen in der Remission eines Morbus Crohn

Mercaptopurin (1–1,5 mg/kg/Tag). Für Methotrexat (15 mg/Woche i. m.) und Infliximab (5–10 mg/kg alle 8 Wochen) gibt es ebenfalls erste Hinweise für eine remissionserhaltende Wirkung.

Bei der *chirurgisch* induzierten Remission werden neben Azathioprin und Mercaptopurin auch andere Therapieoptionen empfohlen. Dazu gehört eine dreimonatige Therapie mit Metronidazol (z. B. Clont®), und auch für Ami-

nosalicylate (3–4 g/Tag) gibt es Studienergebnisse, die zeigen, dass eine solche Therapie zumindest über 3 Jahre wirksam ist. Dagegen haben Glucocorticoide, unabhängig von der Art der Remission, weder systemisch noch topisch einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie. Deshalb sollten systemisch wirksame Glucocorticoide auch wegen der unerwünschten Wirkungen in der Langzeittherapie vermieden werden. Wichtig ist, dass Patienten das Rauchen aufgeben, da sowohl primäres Nichtrauchen als auch der Stopp einer Nicotin-Aufnahme mit signifikant weniger Rezidiven und Komplikationen verbunden ist.

Quelle

Kruis W. Morbus Crohn – Standardtherapie 2004. X. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee, 10. Februar 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Enteropathische Arthropathie

COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit Darm-erkrankungen günstig

Periphere Arthropathien stellen die häufigste extraintestinale Manifestation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. Durch eine antirheumatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) können jedoch gefährliche Komplikationen und Krankheitsrezidive verursacht werden. Angesichts ihres günstigen Wirkungsprofils dürften spezifische COX-2-Inhibitoren günstiger sein als konventionelle NSAR.

Periphere Arthropathien sind die häufigste extraintestinale Manifestation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. So klagten 22 % der betroffenen Patienten über Arthralgien und bei etwa 10 % entwickelt sich eine Arthritis. Die enteropathischen peripheren Arthropathien werden in zwei Typen unterteilt:

- Typ 1: Korrelation der Gelenkentzündungen mit dem entzündlichen Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung
- Typ 2: Keine Korrelation zwischen Verlauf der Darmerkrankung und Gelenkbeschwerden

Bei Arthropathien vom Typ 1 steht die Behandlung der entzündlichen Darmerkrankung im Vordergrund, weil durch eine wirksame Therapie der Darmerkrankung auch die Gelenkmanifestation günstig beeinflusst wird.

Fallberichte und kleinere retrospektive Studien haben gezeigt, dass durch eine antirheumatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika ein Rückfall der chronisch entzündlichen Darmerkrankung verursacht werden kann und bei gesundem Dickdarm sogar eine Kolitis neu entstehen kann. Darüber hinaus können nichtsteroidale Antirheumatika wegen ihres gastrointestinalen Ne-

benwirkungsrisikos gerade bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gefährliche Komplikationen induzieren wie Blutungen, Ulzerationen, Perforation und Strikurbildung.

In den letzten Jahren wurde die doppelte Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika auf die COX-1- und COX-2-Rezeptoren entschlüsselt. COX-1-Rezeptoren finden sich im gesamten Gastrointestinaltrakt, insbesondere im Duodenum mit abfallender Häufigkeit bis zum Ileum. Dagegen exprimiert der normale menschliche Gastrointestinaltrakt keine COX-2-Rezeptoren. Bei Patienten mit einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung werden auch vermehrt COX-2-Rezeptoren an den oberflächlichen Epithelzellen exprimiert. Daraus folgt, dass nichtsteroidale Antirheumatika bei Patienten mit enteropathischen Arthropathien über die Hemmung der COX-2-Rezeptoren nicht nur eine antirheumatische Wirkung an den Gelenken, sondern auch antiinflammatorische Effekte im Darm entfalten. Demgegenüber stehen jedoch die ungünstigen gastrointestinalen Ne-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

benwirkungen über die Hemmung der COX-1-Rezeptoren.

Das Wirkungsprofil der spezifischen COX-2-Inhibitoren dürfte daher gerade für Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vorteilhaft sein, da COX-2-Inhibitoren keine gastrointestinale Schädigung verursachen und antiinflammatorische Effekte auch im Magen-Darmtrakt vermitteln. Doch diese Vermutung konnte durch Fallberichte zunächst nicht bestätigt werden, auch mit COX-2-Inhibitoren wurden Exazerbationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung beschrieben.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden jetzt die Nebenwirkungen und die Wirksamkeit von COX-2-Inhibitoren bei 31 Patienten mit einer chro-

nisch entzündlichen Darmerkrankung und peripherer Arthropathie untersucht. Die Patienten erhielten zunächst über 20 Tage 12,5 mg und später 25 mg Rofecoxib (Vioxx®) täglich. Bei 47 % der Patienten war in der Vorgeschichte unter einer konventionellen NSAR-Therapie eine Exazerbation ihrer Erkrankung aufgetreten. Bei 3 Patienten musste die Studie innerhalb von 3 Tagen abgebrochen werden, wobei 2 Patienten Durchfall oder eine intestinale Blutung entwickelten und 1 Patient Übelkeit. Alle diese Nebenwirkungen waren jedoch kurzfristig reversibel. Bei den übrigen Patienten konnte unter der Therapie ein signifikanter Abfall des Krankheitsaktivitätsindex dokumentiert werden. Auch zeigte sich ein günstiger Effekt auf die

Gelenkschmerz-Scores. Zusammenfassend traten gastrointestinale Nebenwirkungen nur bei 10% der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in einer Remission auf. Das Nebenwirkungsrisiko war somit deutlich geringer als dies in der Literatur für konventionelle NSAR berichtet wird.

Quelle

Prof. Dr. H. Vogelsang, Wien, Vortrag „Auf keinen Fall NSAR – vielleicht doch selektive COX-2-Antagonisten?“ im Rahmen eines Satellitensymposiums der Falk Foundation e. V. anlässlich der 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 16. April 2004.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Frakturprophylaxe bei Glucocorticoid-Therapie und geringer Knochendichte

Die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose (GIO) ist die häufigste sekundäre Form des Knochenabbaus. Die Leitlinie der osteologischen Fachgesellschaften empfiehlt zur Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zusätzlich zur Basistherapie aus Calciumsalzen plus Vitamin D ein Bisphosphonat. Zugelassen ist für diese Indikation auch Alendronsäure. Daten zu diesem Bisphosphonat wurden bei einer Veranstaltung von MSD Sharp & Dohme im April 2004 im Rahmen des diesjährigen Internisten-Kongresses in Wiesbaden vorgestellt.

Der Verlust der Knochendichte beginnt nicht erst nach längerer Behandlung mit Glucocorticoiden, sondern ist innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie am stärksten. Seit Februar 2004 ist das Bisphosphonat Alendronsäure (Fosamax®) auch zur Behandlung der GIO bei postmenopausalen Frauen, die keine Estrogene einnehmen, zugelassen.

Vor allem Patienten mit rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sind von der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose betroffen. Je höher die Glucocorticoid-Dosis und je länger die Therapiedauer, desto höher ist das Risiko vertebraler und nicht-vertebraler

Frakturen. Im Vergleich zur Rate vertebraler Frakturen innerhalb des letzten Jahres vor einer Glucocorticoid-Therapie bleibt diese Rate in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Therapie bei einer Dosierung von weniger als 2,5 mg Prednisolonäquivalent etwa gleich. Aber schon ab 2,5 mg steigt die Frakturnrate innerhalb eines halben Jahres auf etwa 6 %. Das gilt sowohl für Dosierungen zwischen 2,5 und 7,5 mg als auch für Dosierungen über 7,5 mg (Abb. 1).

Die Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften (DVO) empfiehlt zur Therapie der GIO bei postmenopausalen Frauen zusätzlich zur Basistherapie mit Calciumsalzen plus Vitamin

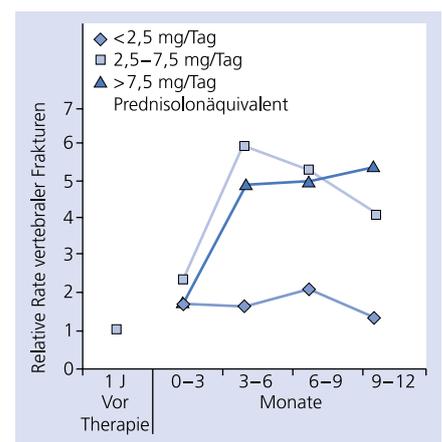


Abb. 1. Risiko für Wirbelfrakturen bei Glucocorticoid-Therapie

D ein Bisphosphonat. In die Leitlinie wurde nur Risedronsäure (Actonel®) aufgenommen, da zum Zeitpunkt der Konsensusfindung Alendronsäure noch nicht für die Behandlung der GIO zugelassen war.

Erhalten postmenopausale Frauen mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent über mindestens sechs Monate, sollte eine Frakturprophylaxe mit einem Bisphosphonat abhängig von bereits bestehenden Frakturen und der Knochendichte beginnen. Gemessen wird der T-Score, der die Abweichung von der Knochendichte junger, gesunder Erwachsener in Standardabweichungen beschreibt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Besteht bereits eine *Fraktur*, empfiehlt die Leitlinie für die Behandlung der GIO bei Patientinnen mit neuer oder schon länger bestehender Manifestation ein Bisphosphonat schon ab einem T-Score < -1. *Ohne Fraktur* kann eine Bisphosphonat-Therapie begonnen werden bei Patientinnen mit kürzlich aufgetretener Osteoporose ab einem T-Score < -1,5 und bei schon länger betroffenen Patientinnen – wie bei primärer Osteoporose nach der Menopause – ab einem

T-Score von -2,5. Patientinnen mit höherer Knochendichte erhalten nur die Basistherapie, alle sechs Monate bis zwei Jahre sollte bei ihnen aber die Knochendichte kontrolliert werden. Für *Frauen vor der Menopause* und *Männer* kann bisher nur die Basistherapie mit 1000 bis 1500 mg Calcium und 400 bis 800 I.E. Vitamin D empfohlen werden, da es keine Zulassung eines Bisphosphonats zur Behandlung der GIO gibt. Alendronsäure ist jedoch

für die Behandlung der männlichen primären Osteoporose zugelassen.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Josef Fassbender, Berlin. Mittagsgespräch „Evidenzbasierte Leitlinien Osteoporose: Effiziente Behandlungskonzepte zur optimalen Versorgung Ihrer Patienten“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen des 110. Kongresses der DGIM, Wiesbaden, 19. April 2004.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Juvenile rheumatoide Arthritis

Rofecoxib – wirksame und verträgliche Option

Bei 310 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis waren 0,3 mg/kg und 0,6 mg/kg Rofecoxib (Vioxx®) täglich vergleichbar wirksam wie die übliche Dosis von Naproxen (15 mg/kg/Tag, z. B. Proxen®). Die Verträglichkeit war in allen Behandlungsgruppen gut. Die Studienergebnisse wurden beim diesjährigen europäischen Rheumatologenkongress (EULAR) auf einem von der Firma MSD unterstützten Symposium präsentiert.

Die juvenile rheumatoide Arthritis ist die häufigste Arthritis-Form bei Kindern. Die Inzidenz liegt bei 1 von 1000 Kindern unter 16 Jahren, meist beginnt die Erkrankung bereits vor dem 6. Lebensjahr. Mädchen sind öfter betroffen als Jungen. Ausprägung und Verlauf der Erkrankung variieren von Kind zu Kind. Die Behandlung besteht aus Physio- und Psychozialtherapie sowie aus Arzneimitteltherapie und nötigenfalls Operationen. Mit Arzneimitteln, zum Beispiel mit nichtsteroidalen Antirheumatika, (NSAR) können Schmerz und Entzündung gelindert werden. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 310 Patienten zwischen 2 und 17 Jahren wurden das klassische NSAR Naproxen und der selektive COX-2-Hemmer Rofecoxib über 12

Wochen verglichen. Nach einer Auswaschphase von 72 h bekamen die Kinder entweder

- 0,3 mg/kg Rofecoxib pro Tag (max. 12,5 mg, n = 109),
- 0,6 mg/kg Rofecoxib pro Tag (max. 25 mg, n = 100) oder
- 15 mg/kg Naproxen pro Tag (n = 101)

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, welche die „JRA-30-Kriterien“ erfüllten; das beinhaltet eine mindestens 30%ige Verbesserung von drei der folgenden Kriterien, wobei sich gleichzeitig kein Kriterium um mehr als 30 % verschlechtern darf:

- Einschätzung des Allgemeinzustands durch Eltern und Patienten
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt

- Funktionsfähigkeit
- Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis
- Zahl der Gelenke mit eingeschränkter Beweglichkeit
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen. Die Kriterien wurden von 46,2 % in der niedriger dosierten Rofecoxib-Gruppe, von 54,5 % in der höher dosierten Rofecoxib-Gruppe und von 55,1 % in der Naproxen-Gruppe erfüllt.

Die Verträglichkeit war insgesamt gut und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse kamen in den Rofecoxib-Gruppen etwas seltener vor als in der Naproxen-Gruppe (**Tab. 1**).

Bislang ist der selektive COX-2-Hemmer nicht im Jugend- und Kindesalter zugelassen, die Studie war die erste, in der ein COX-2-Hemmer bei dieser Patientenklientel untersucht wurde.

Quellen

Prof. Dr. Patricia Woo, London, UK, Prof. Dr. Seza Ozen, Ankara, Türkei, Prof. Dr. Josef Zacher, Berlin. Journalisten Workshop „New options in managing juvenile arthritis“, veranstaltet von der Firma MSD im Rahmen des EULAR 2004, Berlin, 9. Juni 2004.

Prof. Dr. Josef Zacher, Berlin. Satellitensymposium „Meeting today’s challenges in pain management“, veranstaltet von der Firma MSD im Rahmen des EULAR 2004, Berlin 10. Juni 2004.

Tab. 1. Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis bei Therapie mit Rofecoxib oder Naproxen (n = 310)

	Naproxen (15 mg/kg/Tag, n = 101)	Rofecoxib (0,6 mg/kg/Tag, n = 100)	Rofecoxib (0,3 mg/kg/Tag, n = 109)
Insgesamt	39,6%	32,0%	26,6%
Arzneimittel-bedingt	18,8%	18,0%	16,5%

Bettina Polk,
Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Interstitielle Lungenerkrankungen

Glucocorticoide beeinflussen langfristigen Verlauf kaum

Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen handelt es sich um ein Krankheitsbild mit sehr heterogener Ätiologie. Bei bekannter Ursache ist die Elimination des auslösenden Agens vorrangig. Ansonsten sind Glucocorticoide indiziert, die zwar symptomatisch wirksam sind, jedoch den langfristigen Krankheitsverlauf nicht immer günstig beeinflussen. Deshalb werden zurzeit neue antifibrotische Therapiestrategien im Rahmen klinischer Studien untersucht.

Zu den interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ursachen gehören die Sarkoidose, die Berylliose, die exogen allergische Alveolitis (Farmerlunge, Taubenzüchterlunge), die Arzneimittel-induzierte Fibrose, Vasculitiden und Kollagenosen. Ist ein auslösendes Agens wie bei der Berylliose oder bei exogen allergischen Alveolitiden bekannt, so steht therapeutisch die Elimination des auslösenden Agens im Vordergrund. Bei der Mehrzahl der Betroffenen ist jedoch die Ätiologie nicht bekannt. Bei ihnen versucht man mit antiinflammatorischen und antifibrotischen Therapiestrategien die Progression der Erkrankung mit Übergang in eine irreversible Lungenfibrose zu verhindern oder zu verzögern.

Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der interstitiellen Lungenerkrankungen deuten darauf hin, dass nicht nur ein zeitliches Nacheinander entzündlicher und konsekutiv fibrotischer Prozesse vorliegt, sondern vielmehr Entzündung (Alveolitis/Vaskulitis) und Fibrose (Fibroblasten- und Endothelproliferation, Kollagensynthese) gleichzeitig stattfinden und sich gegenseitig unterhalten. Daraus folgt, dass die Fibrose auch nach Elimination des Entzündungsreizes und unter einer antiinflammatorischen oder immunsuppressiven Therapie weiter fortschreiten kann.

Ein typisches Beispiel für diese Pathogenese ist die Sarkoidose. Dabei handelt es sich um eine primär Glucocorticoid-sensible granulomatöse interstitielle Lungenerkrankung. Therapie der Wahl

sind Glucocorticoide, die symptomatisch wirken, den langfristigen Krankheitsverlauf jedoch kaum beeinflussen. Da langfristige Glucocorticoid-Gaben mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sind, wird der frühzeitige Einsatz von Glucocorticoid-sparenden Kombinationen mit Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid und Pentoxifyllin empfohlen. Ein neuer experimenteller Therapieansatz für Glucocorticoid-resistente Patienten sind *TNF- α -Antikörper*.

Auch bei der idiopathischen pulmonalen Fibrose gibt es Unterformen die Glucocorticoid-resistent sind, so dass primär eine Kombination mit Immunsuppressiva eingeleitet werden sollte. Aber auch dies führt nur selten zu einer Beeinflussung der Krankheitsprogression.

Somit besteht der dringende Bedarf für neue antifibrotische Therapiestrategien. Dazu gehören *Gamma-Interferon* und *N-Acetylcystein*. Die postulierte antifibrotische Potenz von Gamma-Interferon konnte jedoch in einer kürzlich ausgewerteten multizentrischen Therapiestudie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse einer Therapiestudie mit hoch dosiertem N-Acetylcystein liegen noch nicht vor.

Quelle

Zabel P. Therapieansätze bei interstitiellen Lungenerkrankungen. 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 21. April 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart