

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 3
März 2008

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Wider den oculo-manuellen Reflex

Intervention vs. Medikamente bei stabiler KHK

81

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Jürgen K. Rockstroh, Bonn, und Annemarie Musch, Stuttgart

CCR5-Hemmer Maraviroc

Chemokin-Corezeptor 5 (CCR5) als neue Zielstruktur in der HIV-Therapie

82

Zertifizierte Fortbildung

Marius Hoepfer, Hannover, und Annemarie Musch, Stuttgart

Sitaxentan

Selektiver Endothelin-Rezeptorantagonist: Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH)

90



Übersicht

Alexander Röth und Ulrich Dührsen, Essen

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Aktuelle Diagnostik und Therapieansätze

96

Fragen aus der Praxis

Dorothea Strobach, München

Ist eine Dosisanpassung von Linezolid (Zyvoxid®) bei übergewichtigen Patienten erforderlich?

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

102

Arzneimittelbedingte Leberschäden

104

Klinische Studien

Schlaganfall: Frühe Sekundärprävention des Schlaganfalls mit

Thrombozytenfunktionshemmern und CSE-Hemmern: Die FASTER-Studie

106

Schlaganfall: Strukturierte Versorgung reduziert Rezidivrisiko

107

Periphere Fazialisparese: Wirksamkeit von Prednisolon

108

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

109

Therapiehinweise

112

Kongresse, Symposien, Konferenzen

113

Impressum

114

Wider den oculo-manuellen Reflex

Intervention vs. Medikamente bei stabiler KHK

Stellen Sie sich einmal vor, Sie leiden an einer stabilen Angina pectoris und koronarangiographisch zeigt sich eine 80%ige LAD-Stenose. Hand aufs Herz! Würden Sie bei einer über 30%igen Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 5 Jahren instabil zu werden und einen Stent oder eine Bypass-Operation zu benötigen, unbeschwert in den Skiurlaub fahren oder nicht doch auf eine sofortige Koronarintervention bestehen? Ich nehme an, dass sich die meisten für Letzteres entscheiden dürften, obwohl neuere Studienergebnisse zeigen, dass ein *Abwarten* die *Prognose* keinesfalls verschlechtert.

Und damit wären wir bei der COURAGE-Studie (Clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation) [Boden WE, et al. 2007], die eine lebhaft diskutierte Diskussion über das Für und Wider der invasiven Kardiologie bei stabiler KHK ausgelöst hat. In dieser Studie wurden 2287 KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris entweder interventionell und medikamentös oder nur medikamentös behandelt. Es zeigte sich: Die Intervention plus medikamentöse Therapie ist der alleinigen medikamentösen Therapie der stabilen KHK in der Symptomkontrolle nur nach 1 und 3 Jahren, nicht aber nach 5 Jahren überlegen. Bei den harten Endpunkten Tod und Myokardinfarkt gibt es *keinerlei Unterschied*.

Um die Ergebnisse richtig interpretieren zu können, muss man allerdings wissen, dass 35000 Patienten evaluiert werden mussten, um 2287 Patienten für eine Randomisierung identifizieren zu können. Grund dafür war eine Reihe von Ausschlusskriterien, die eine Randomisierung aus ethischen Gründen nicht zuließen wie schlechte Pumpfunktion (EF <30%), Hauptstammstenose, therapierefraktäre Angina pectoris und begleitende Herzklappenerkrankung. Auch wurde bei jedem dritten Patienten, der primär der konservativen Gruppe zugeordnet wurde, im weiteren Verlauf eine Koronarintervention erforderlich. Es handelte sich also um eine stark selektionierte Patientengruppe. Und unabdingbare Voraussetzung für die Stratifizierung in dieser Studie war die *Koronarangiographie*. Nach diesen Daten sollte also die Indikation für die invasive Diagnostik keinesfalls relativiert werden, eine Hauptstammstenose muss auch bei stabiler KHK immer ausgeschlossen sein.

Worum es letztendlich geht, ist die Frage, ob jede Stenose *dilatiert* werden muss. Ein solcher oculo-manueller Reflex ist sicherlich *nicht immer sinnvoll*, insbesondere dann, wenn kein Ischämienachweis erbracht werden konnte.

Die medikamentöse Therapie in der COURAGE-Studie war optimal und an strengen Zielwerten für Lipide und Blutdruck orientiert. Die überraschend gute Compliance der US-amerikanischen Patienten lässt sich auch dadurch erklären, dass bei einer Koronarintervention oder Bypass-Operation in den USA häufig eine sehr hohe, für uns kaum vorstellbare finanzielle Eigenbeteiligung anfällt. Das dürfte in Deutschland sicherlich anders aussehen.

Die Ergebnisse sind nichts sensationell Neues. Bereits in früheren Studien wurde gezeigt, dass eine Koronarintervention bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht vor einem Infarkt schützen und auch nicht prognostisch wirksam sein kann. Dies liegt an der Beschaffenheit stabiler Plaques; das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom ist hier nur sehr gering. Dies sollte man immer im Gedächtnis haben und auch so dem Patienten mitteilen, wenn ein Ballonkatheter eingesetzt werden soll.

Die wichtigste Botschaft der Studie allerdings ist, dass für die Prognose von KHK-Patienten die *medikamentöse Begleittherapie* entscheidend ist, egal, ob aus Gründen der Lebensqualität eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wird oder nicht. Nicht nur bei Patienten, sondern auch bei Ärzten ist dies angesichts der spektakulären Technologie der invasiven Kardiologie etwas in Vergessenheit geraten.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Quelle

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503–16.

CCR5-Hemmer Maraviroc

Chemokin-Corezeptor 5 (CCR5) als neue Zielstruktur in der HIV-Therapie

Jürgen K. Rockstroh, Bonn, und Annemarie Musch, Stuttgart

Der CCR5-Hemmer Maraviroc (Celsentri®) wurde in Europa Ende September 2007 zur HIV-Therapie vorbehandelter Patienten zugelassen. Der neue Wirkstoff muss in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneistoffen eingesetzt werden.

Voraussetzung für die Therapie mit Maraviroc ist der Nachweis von ausschließlich CCR5-tropen HI-Viren beim Patienten und damit der Nachweis von HI-Viren, die für den Eintritt in die T-Zelle neben der Bindung an CD4 einer weiteren Bindung an den ebenfalls von diesen Zellen exprimierten Chemokin-Corezeptor 5 bedürfen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:82-7.

In Deutschland waren Ende 2007 nach Angaben des Robert Koch-Instituts etwa 59 000 Menschen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HI-Virus) infiziert oder an AIDS erkrankt [1].

Die Prognose der Betroffenen hat sich mit der Entwicklung der antiretroviralen Therapie deutlich verbessert: Nach Einführung der Monotherapie mit dem nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) Zidovudin 1987 gelang der entscheidende Fortschritt 1996 durch die Kombination verschiedener antiretroviral wirkender Arzneistoffklassen, genauer gesagt hier zunächst durch die Hinzunahme des Proteasehemmers Indinavir [2].

Das Ziel der antiretroviralen HIV-Therapie ist die dauerhafte maximale Unterdrückung der Virusvermehrung, da eine Eradikation des Virus bislang nicht möglich ist. Es handelt sich daher um eine (lebenslange) Dauertherapie, die insbesondere durch Langzeittoxizität und Resistenzbildung erschwert werden kann. Die Resistenzbildung war insbesondere zu Beginn der antiretroviralen Therapie problematisch. Heute stellt die Langzeitverträglichkeit meist die größere Herausforderung dar.

Etwa 30 000 HIV-Infizierte erhalten derzeit in Deutschland eine antiretrovirale Therapie, mit der bei über 80 % der Patienten die Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze und damit das Therapieziel erreicht wird. Die restlichen knapp 20% der Patienten umfassen auch diejenigen Patienten, die auch heute noch dringend neuer Behandlungsoptionen bedürfen, da sie das Therapieziel bis-

lang nicht erreicht haben. Dies sind meist Patienten, die bereits sehr lange mit HIV infiziert sind und die gesamte Entwicklung der HIV-Therapie „erlebt“ haben. Heute ist bekannt, dass diese Patienten zunächst nur unzureichend (Mono- oder Doppel-NRTI-Therapie) therapiert werden konnten und dadurch dann häufig Resistenzen akkumuliert haben.

Mit Maraviroc steht vorbehandelten Patienten in Deutschland seit Mitte Oktober 2007 eine neue Behandlungsoption zur Verfügung.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Maraviroc (Abb. 1) gehört zur Gruppe der Eintrittshemmer. Es ist der erste Vertreter der so genannten CCR5-Hemmer. Damit HI-Viren in T-Zellen eindringen können, ist zusätzlich zur Bindung an CD4 auf der Oberfläche von T-Zellen ein weiteres auslösendes Ereignis erforderlich (siehe Kasten). Dies ist meist die Interaktion mit dem ebenfalls membranständigen Chemokin-Corezeptor 5 (CCR5) der T-Zellen. Durch diese Interaktion verändert sich die Konformation von gp41, einem Glykoprotein der Virushülle, und die Fusion der Membranen wird ausgelöst (Abb. 2).

CCR5-Hemmer verhindern die Interaktion des HI-Virus mit CCR5. Maraviroc bindet selektiv und reversibel an CCR5. Es kommt zu einer Konformationsänderung von CCR5. Die Interaktion zwischen HI-Virus und CCR5 über das virale

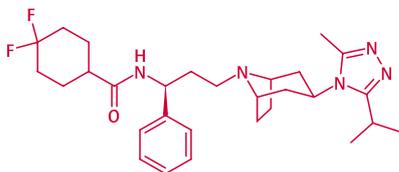


Abb. 1. Maraviroc (Celsentri®)

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh, Medizinische Universitätsklinik Bonn, Innere-Rheuma-Tropen Ambulanz, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn-Venusberg,
E-Mail: Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

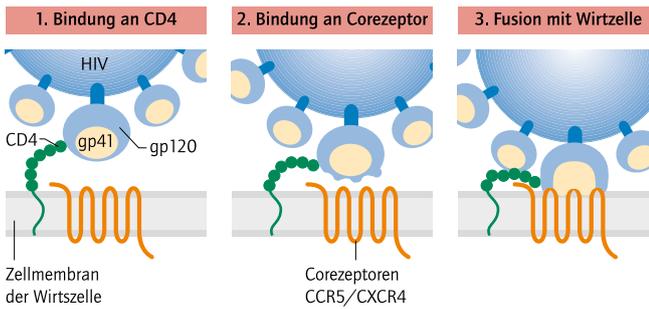


Abb. 2. Eintritt von HI-Viren in CD4-positive T-Zellen

Zunächst heften sich die Viren an die T-Zellen an: Über das Hüllprotein gp120 erfolgt eine Bindung an CD4 auf der Oberfläche von T-Zellen; hierbei ändert sich die Konformation von gp120 so, dass das Glykoprotein an einen weiteren Rezeptor, meist den Chemokin-Corezeptor 5 (CCR5) binden kann. Die Interaktion mit dem zweiten Rezeptor ist der Auslöser für die Fusion von Virus- und Wirtszellmembran: Durch die Bindung des Virus an den Corezeptor ändert sich die Konformation eines weiteren viralen Hüllproteins, des gp41. gp41 gibt daraufhin ein Fusionspeptid an die T-Zelle ab. Der Kontakt ist nun eng genug für die Fusion der Membranen und den endgültigen Eintritt der Viren in die T-Zellen [nach 3]

Hüllprotein gp120 ist gestört und die für die Fusion und den endgültigen Eintritt der HI-Viren in die T-Zellen erforderliche Triggerung unterbleibt [9].

Maraviroc verhindert also den Eintritt von HI-Viren in CD4-positive T-Zellen und die Neuinfektion weiterer Zellen.

Allerdings wirkt Maraviroc nur bei Infektionen mit so genannten CCR5-tropen (auch R5-tropen) HI-Viren, das heißt, HI-Viren, die als auslösendes Ereignis für die Membranfusion eine Interaktion mit CCR5 benötigen. Die meisten HI-Viren sind CCR5-trope Viren. Sie werden insbesondere bei Neuinfizierten nachgewiesen. Daneben gibt es so genannte CXCR4-trope (auch X4-trope) Viren und dual oder gemischt-trope Viren (hier gibt es dual tropic, das ist das Vorhandensein von beiden Rezeptoren auf einer Zelle, und mixed tropic, das ist das Vorkommen von X4- und CCR5-tropen Zellen nebeneinander in einer gegebenen Population). CXCR4-trope Viren sind Viren, bei denen die zusätzliche Interaktion mit CXCR4 oder aber mit beiden Rezeptoren (CCR5 und CXCR4) die Membranfusion auslöst. Diese Viren, vor allem aber dual-trope Viren, treten vermehrt erst in späteren Stadien der HIV-Infektion auf.

Corezeptor-Bindung und HI-Virusinfektion [5-8]

Die beiden wichtigsten Corezeptoren für den Eintritt von HI-Viren in T-Zellen sind CCR5 und CXCR4. Die Selektivität der Viren für jeweils einen bestimmten Corezeptor oder beide Rezeptoren wird als Tropismus bezeichnet. Die entscheidende Bedeutung der Interaktion zwischen Virus und Corezeptor zeigte sich, als beobachtet wurde, dass Menschen mit einer bestimmten Mutation resistent gegen eine HI-Virus-Infektion sind. Diese Mutation ($\Delta 32$) im für CCR5 kodierenden Gen führt dazu, dass das membranständige Protein zwar exprimiert wird, aber funktionsuntüchtig ist. Homozygote Merkmalsträger (etwa 1 % der weißen Bevölkerung) sind weitgehend resistent gegen die Infektion mit HI-Viren. Bei heterozygoten Merkmalsträgern (etwa 10 bis 15 % der weißen Bevölkerung) schreitet die Erkrankung langsamer fort.

Tab. 1. Pharmakokinetik von Maraviroc [nach 4]

| | |
|-----------------------------------|---|
| Absolute Bioverfügbarkeit | 23 % (100-mg-Dosis), 33 % (300-mg-Dosis, geschätzt) |
| Verteilungsvolumen | Etwa 194 l |
| Plasmaproteinbindung | Etwa 76 % (mäßige Affinität zu Albumin und saurem Alpha-1-Glykoprotein) |
| Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) | 13,2 h (nach intravenöser Gabe von 30 mg) |
| Clearance | 44,0 l/h (total) 10,17 l/h (renal) |

Pharmakokinetik

Für Maraviroc wird nach der Einnahme eine variable Resorption mit mehreren Spitzenplasmakonzentrationen beschrieben [4]. Die Resorption war bei Gesunden, die eine 300-mg-Tablette gleichzeitig zu einer fettreichen Mahlzeit einnahmen, verringert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) wurden um 33 % reduziert. Dennoch kann Maraviroc zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. In den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit gab es hierzu keine Beschränkungen.

Wichtige pharmakokinetische Daten von Maraviroc sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Maraviroc wird in der Leber über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem, insbesondere über das Isoenzym CYP3A4, zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Maraviroc ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Der Arzneistoff wird zu einem großen Teil über die Fäzes, der Rest über die Nieren eliminiert. In Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Arzneistoff wurde nach der Einmalgabe von 300 mg Maraviroc ermittelt, dass 76 % des Arzneistoffs über die Fäzes und etwa 20 % über die Nieren eliminiert werden. Der Rest wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Daten vor. Bei älteren Patienten wurden bislang keine Besonderheiten festgestellt.

Da Maraviroc in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Zur Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig andere Arzneistoffe einnehmen, die wie Maraviroc über CYP3A4 verstoffwechselt werden und dadurch die Metabolisierung von Maraviroc hemmen. Die renale Clearance kann dann bis zu 70 % der Gesamtclearance von Maraviroc ausmachen. In diesem Fall wird eine Dosisreduktion von Maraviroc empfohlen.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Maraviroc wurde unter anderem in 2 Phase-IIb/III-Studien untersucht, den MOTIVATE-Studien (Maraviroc plus optimal background therapy in viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients). Insgesamt wurden über 1000 Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, behandelt:

- Infektion mit CCR5-tropen HI-Viren (HIV-1)
- HIV-RNS im Plasma > 5000 Kopien/ml

Tab. 2. Charakteristika der Patienten in den beiden Phase-IIb/III-Studien MOTIVATE-1 und -2 (angegeben sind Mittelwerte)

| | Maraviroc (300 mg zweimal täglich plus optimierte Hintergrundtherapie) (n = 426) | Plazebo plus optimierte Hintergrundtherapie (n = 209) |
|--|--|---|
| Alter [Jahre] (Bereich) | 46,3 (21-73) | 45,7 (29-72) |
| Männer [%] | 89,7 | 88,5 |
| HIV-RNS, Mittelwert [\log_{10} Kopien/ml] | 4,85 | 4,86 |
| CD4-Zellzahl, Median [Zellen/mm ³] (Spanne) | 166,8 (2,0-820,0) | 171,3 (1,0-675,0) |
| Virusmenge $\geq 100\,000$ Kopien/ml beim Screening [n] | 179 (42,0%) | 84 (40,2%) |
| CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³ [n] | 250 (58,7%) | 118 (56,5%) |
| Patienten mit genotypischem Empfindlichkeits-Score (GSS-Score) [n] | | |
| 0 | 102 (23,9%) | 51 (24,4%) |
| 1 | 138 (32,4%) | 53 (25,4%) |
| 2 | 80 (18,8%) | 41 (19,6%) |
| ≥ 3 | 104 (24,4%) | 59 (28,2%) |

■ Antiretrovirale Therapie bereits über mindestens 6 Monate zuvor mit mindestens drei antiretroviral wirksamen Arzneistoffklassen (≥ 1 nichtnucleosidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer [NNRTI], ≥ 1 NRTI, ≥ 2 Proteasehemmer und/oder Enfuvirtid) oder dokumentierte Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem Arzneistoff jeder Klasse

Zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie (OBT = optimized background therapy) erhielten die Patienten in den Studien randomisiert im Verhältnis 2 : 2 : 1:

- Maraviroc (300 mg) zweimal täglich
- Maraviroc (300 mg) einmal täglich
- Plazebo

Die jeweilige Einzeldosis für Maraviroc war von der Begleitmedikation abhängig: Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneistoffe erhielten, die CYP3A4 hemmen – hier mit Ritonavir geboosterte Proteasehemmer (außer Tipranavir) und/oder Delavirdin –, wurde die Maraviroc-Dosis auf 150 mg je Einzelgabe reduziert.

Etwa 90% der eingeschlossenen Patienten erhielten Proteasehemmer, so dass überwiegend die Dosis 150 mg Maraviroc je Einzelgabe eingesetzt wurde.

Primärer Endpunkt war die Änderung der HIV-RNS-Menge im Blut nach 48 Wochen gegenüber der Ausgangssituation. Eine geplante Zwischenauswertung fand nach 24 Wochen statt.

Die Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation sind in Tabelle 2 zusammengefasst; sie waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Zwischenauswertung nach 24 Wochen zeigte sich bei den Patienten, die Maraviroc zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie erhielten, eine signifikant stärkere Reduktion der Virusmenge im Blut gegenüber der Ausgangssituation als bei den Patienten, die eine optimierte antiretrovirale Hintergrundtherapie plus Plazebo erhielten. Zudem wurde in den Maraviroc-Gruppen eine signifikant stärkere Zunahme der CD4-positiven Zellen beobachtet.

Bei der zweimal täglichen Dosierung des CCR5-Hemmers zeigten sich verglichen mit der einmal täglichen Gabe etwas

bessere Behandlungsergebnisse. Im Folgenden werden die gepoolten Daten der Behandlungsgruppen, die Maraviroc in der empfohlenen zweimal täglichen Dosierung erhielten, vorgestellt.

Nach 48 Wochen wurde bei den Patienten, die Maraviroc zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie erhielten, ein signifikant besseres Ergebnis im primären Endpunkt festgestellt als bei den Patienten, die ausschließlich eine optimierte antiretrovirale Hintergrundtherapie plus Plazebo erhielten. Die Virusmenge im Blut konnte in der Maraviroc-Gruppe signifikant stärker gesenkt werden (Abb. 3).

Patienten, die Maraviroc erhielten, erreichten zudem signifikant häufiger eine Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze als Patienten mit optimierter antiretroviraler Hintergrundtherapie allein (Abb. 4). Auch konnte bei den Patienten der Maraviroc-Gruppe eine signifikant

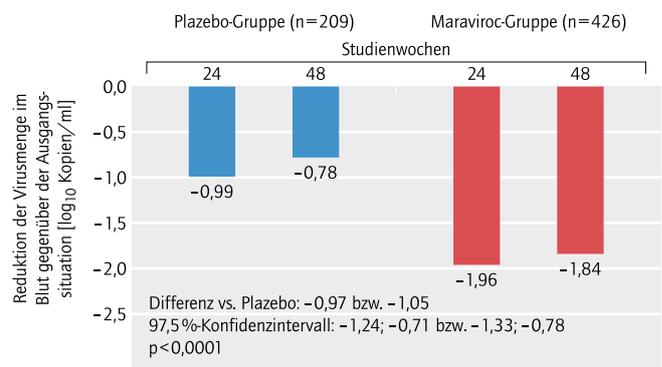


Abb. 3. Primärer Endpunkt der MOTIVATE-Studien: Reduktion der Virusmenge (HIV-RNS) im Blut nach 48 Wochen Therapie mit Maraviroc zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie gegenüber der Ausgangssituation; nach 24 Wochen fand eine erste Zwischenanalyse statt (gepoolte Daten, angegeben sind Mittelwerte) [nach 4] Die Patienten der Maraviroc-Gruppe erhielten Maraviroc (300 bzw. 150 mg) zweimal täglich zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie. Die Patienten der Plazebo-Gruppe erhielten ebenfalls eine optimierte antiretrovirale Therapie

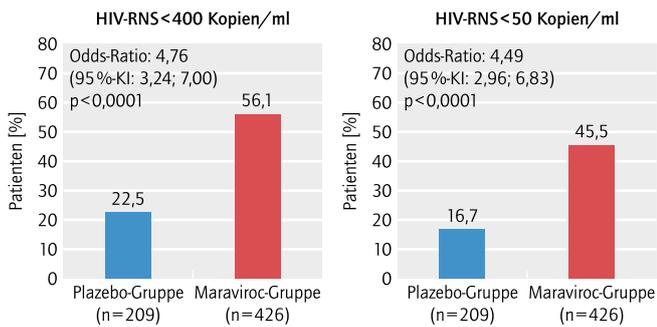


Abb. 4. Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze (<400 Kopien/ml bzw. <50 Kopien/ml) nach 48 Wochen Therapie mit Maraviroc zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie, Ergebnisse der MOTIVATE-Studien (gepoolte Daten) [nach 4]
Die Patienten der Maraviroc-Gruppe erhielten Maraviroc (300 bzw. 150 mg) zweimal täglich zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie. Die Patienten der Placebo-Gruppe erhielten ebenfalls eine optimierte antiretrovirale Therapie

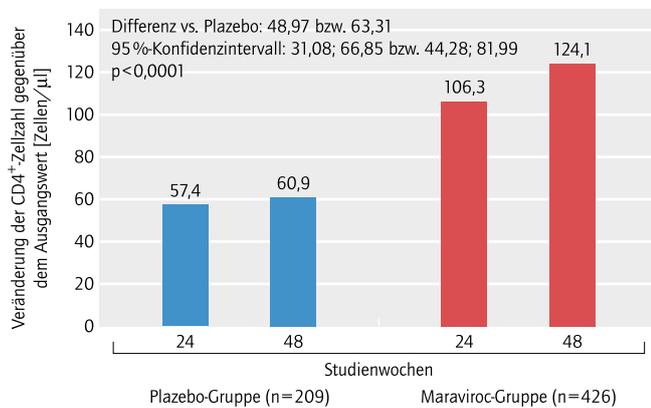


Abb. 5. Veränderung der Zahl CD4+-Zellen nach 24 und 48 Wochen Therapie mit Maraviroc zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie, Ergebnisse der MOTIVATE-Studien (gepoolte Daten, angegeben sind Mittelwerte) [nach 4]
Die Patienten der Maraviroc-Gruppe erhielten Maraviroc (300 bzw. 150 mg) zweimal täglich zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie. Die Patienten der Placebo-Gruppe erhielten ebenfalls eine optimierte antiretrovirale Therapie

größere Zunahme der Zahl CD4+-positiver Zellen gegenüber der Ausgangssituation festgestellt werden (Abb. 5). In Subgruppenanalysen wurde festgestellt, dass Patienten mit großer Viruslast in der Ausgangssituation von der Therapie mit Maraviroc ebenfalls profitieren, auch wenn das Ansprechen insgesamt niedriger ausfällt als bei den Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast: Bei 34,7 % der Patienten, die in der Ausgangssituation eine Virusmenge im Blut von mindestens 100 000 Kopien/ml aufwiesen, wurde eine Reduktion unter die Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml erreicht (gepoolte Daten). Demgegenüber gelang dies bei Patienten der Placebo-Gruppe nur bei 9,5 %.

Weiterhin wurde in den MOTIVATE-Studien gezeigt, wie wichtig eine Kombination neuer Wirkstoffe wie Maraviroc mit mindestens einem weiteren aktiven, das heißt nach Resistenztestung wirksamen, antiretroviralen Arzneistoff ist. Die Patienten, bei denen im Rahmen der optimierten

Hintergrundtherapie mindestens ein weiterer aktiver, antiretroviraler Arzneistoff eingesetzt werden konnte, hatten eine größere Chance, mit der Therapie eine maximale Unterdrückung der Virusvermehrung zu erreichen. Unter Berücksichtigung der erheblichen Vorbehandlung der Patienten war dies insbesondere für Patienten der Fall, die erstmals mit Enfuvirtid (T20) behandelt wurden. Hier erzielten 61 % der Patienten der Maraviroc-Gruppe (zweimal täglich) in Kombination mit T20 eine Reduktion unter die Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml in Woche 48 gegenüber nur 27 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Verträglichkeit

In den Phase-III-Studien (MOTIVATE) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der Maraviroc-Gruppe, die die zugelassene und empfohlene zweimal tägliche Dosis von 300 mg des CCR5-Hemmers erhielt, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen (Tab. 3). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Wechselwirkungen

Maraviroc wird über CYP3A4 metabolisiert, so dass Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die ebenfalls über dieses CYP-Isoenzym metabolisiert werden und/oder als Inhibitor oder Induktor fungieren, auftreten können [nach 4]. Daher muss beispielsweise die Maraviroc-Dosis von 300 mg zweimal täglich auf 150 mg zweimal täglich reduziert werden, wenn bei der antiretroviralen Therapie gleichzeitig Proteasehemmer eingesetzt werden. Proteasehemmer hemmen CYP3A4 oder werden ebenfalls über dieses CYP-Isoenzym abgebaut. Dies gilt nicht für mit Ritonavir geboostertes Tipranavir und Fosamprenavir.

Dagegen ist bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc und Efavirenz eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich 600 mg erforderlich, da Efavirenz ein CYP3A4-Induktor ist. Wird gleichzeitig mit Maraviroc und Efavirenz aber auch ein Proteasehemmer eingesetzt, muss eine Dosisreduktion von Maraviroc auf zweimal täglich 150 mg vorgenommen werden. Die empfohlene Dosierung von 300 mg Maraviroc zweimal täglich kann bei dieser Dreierkombination beibehalten werden, wenn Fosamprenavir/Ritonavir als Proteasehemmer eingesetzt wird.

Eine detaillierte Übersicht zur Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen wird in der Fachinformation von Maraviroc gegeben.

Eine Anpassung des Dosierungsintervalls kann erforderlich sein bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A4-Hemmer einnehmen, oder bei gleichzeitiger Gabe mit Arzneistoffen, die wie Maraviroc ebenfalls über die Nieren eliminiert werden. Eine engmaschige Kontrolle ist hier erforderlich.

Maraviroc ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Eine Hemmung dieses Transportproteins durch Maraviroc kann nicht ausgeschlossen werden, wurde bislang aber nicht untersucht.

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen [n] (%) der Therapie mit Maraviroc in den Phase-III-Studien MOTIVATE-1 und -2; die Patienten erhielten in diesen Studien randomisiert Maraviroc oder Placebo zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie (OBT) (gepoolte Daten, angegeben sind unerwünschte Wirkungen mit einer Inzidenz $\geq 2\%$ in ≥ 1 Gruppe) [nach 4]

| | Maraviroc (300 mg 2-mal täglich plus OBT, n = 426) | Placebo plus OBT (n = 209) |
|------------------------|--|----------------------------|
| Bauchschmerzen | 11 (2,6) | 2 (1,0) |
| Schmerzen im Oberbauch | 8 (1,9) | 5 (2,4) |
| Obstipation | 13 (3,1) | 3 (5,4) |
| Diarrhö | 37 (8,7) | 25 (12,0) |
| Dyspepsie | 10 (2,3) | 2 (1,0) |
| Flatulenz | 10 (2,3) | 7 (3,3) |
| Übelkeit | 51 (12,0) | 24 (11,5) |
| Erbrechen | 7 (1,6) | 8 (3,8) |
| Fatigue | 33 (7,3) | 16 (7,7) |
| Fieber | 7 (1,6) | 7 (3,3) |
| Appetitlosigkeit | 9 (2,1) | 5 (2,4) |
| Benommenheit | 21 (4,9) | 8 (3,8) |
| Dysgeusie | 9 (2,1) | 2 (1,0) |
| Kopfschmerzen | 30 (7,0) | 21 (10,0) |
| Schlaflosigkeit | 14 (3,3) | 4 (1,9) |
| Hautausschlag | 18 (4,2) | 3 (1,4) |

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Maraviroc ist zugelassen zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit HIV-Infektion, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren (Typ 1) nachgewiesen wurden [nach 4]. Der CCR5-Hemmer muss laut Zulassung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen eingesetzt werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Maraviroc zweimal täglich, wobei abhängig von den anderen gleichzeitig eingesetzten Arzneistoffen aufgrund von Wechselwirkungen eine Reduktion auf 150 mg zweimal täglich oder eine Steigerung auf 600 mg zweimal täglich vorgenommen werden sollte. Maraviroc kann sowohl unabhängig von einer Mahlzeit als auch zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Eine Anwendung bei Kindern wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen. Bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist Vorsicht geboten, da nur begrenzt Erfahrungen vorliegen.

Kosten der Therapie

Die reinen Arzneimittelkosten für Maraviroc betragen in der empfohlenen Dosis von 300 mg zweimal täglich 36 Euro pro Tag (Apothekenverkaufspreis). Dies ist deutlich höher als die täglichen Therapiekosten für beispielsweise einen mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer wie Lopinavir (25,78 Euro /Tag) in der HIV-Ersttherapie, aber niedriger als die Therapiekosten für einen der neueren Proteasehem-

mer, die speziell für deutlich behandlungserfahrene HIV-Patienten mit nachgewiesenen Medikamentenresistenzen zugelassen wurden. Die Behandlungskosten betragen hier beispielsweise für Tipranavir 32,34 Euro Tagestherapiekosten zuzüglich 7,37 Euro für die notwendige Ritonavir-Boosterung.

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Seit Mitte Oktober 2007 ist Maraviroc als neue Option für die Therapie von vorbehandelten HIV-Infizierten in Deutschland im Handel erhältlich. Maraviroc ist der erste antiretrovirale Arzneistoff, der gegen eine humane Zielstruktur gerichtet ist. Die anderen bislang zugelassenen antiretroviralen Arzneistoffe wirken auf virale Proteine.

Das günstige Verträglichkeitsprofil von Maraviroc in Verbindung mit der nachgewiesenen eindrucksvollen Wirksamkeit gibt dem HIV-behandelnden Arzt eine Chance, eine weitere wirksame Substanz in das Armentarium der HIV-Medikamente einzufügen, die er insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und der Notwendigkeit einer Therapieumstellung berücksichtigen wird.

Limitierend ist, dass die Substanz nur bei ausschließlich CCR5-tropen HI-Viren in Frage kommt und diese bei über viele Jahre vorbehandelten Patienten nur bei etwa 50% der Patienten vorkommen. Trotzdem sollte herausgestellt werden, dass mit der Einführung neuer Substanzklassen, aber auch mit Proteasehemmern, die auch bei mehreren bereits akquirierten Proteasehemmer-assoziierten Medikamentenresistenzen noch aniretroviral voll wirksam sind, sich auch für multiple vorbehandelte Patientengruppen neue antiretrovirale Medikamentenkombinationen ergeben. Allein die dauerhafte Kontrolle der HIV-Replikation vermindert auf viele Jahre gesehen das HIV-assoziierte Erkrankungsrisiko dramatisch. Die Verhinderung der HIV-Krankheitsprogression ist selbst unter Berücksichtigung der nicht unerheblichen zusätzlichen Therapiekosten als sicher kosteneffektiv zu beurteilen. Inwieweit Maraviroc auch bei früheren Therapie-Situationen zum Einsatz kommt, oder als Switch-Substanz aufgrund seines günstigen Verträglichkeitsprofils eingesetzt wird, wird maßgeblich von den Ergebnissen aktuell laufender Studien mit dieser Substanz abhängen. Als erster Eintrittshemmer ist Maraviroc zudem ausgesprochen attraktiv als möglicher Bestandteil einer Postexpositionsprophylaxe. Aufgrund fehlender Daten kann derzeit jedoch noch keine allgemein gültige Empfehlung gegeben werden.

Mit der Notwendigkeit eines Tropismus-Tests vor dem Einsatz von Maraviroc ergeben sich zunächst einige logistische Hürden, die aber wie viele andere Tests in der Vergangenheit im HIV-Bereich (z. B. HLA-B5701 Testung vor Abacavir-Gabe, genotypischer Resistenztest vor Therapiebeginn, Medikamentenspiegel) lösbar erscheinen. Hier ist in der nahen Zukunft mit verbesserten und alternativen Tropismus-Bestimmungsverfahren zu rechnen.

CCR5-inhibitor Maraviroc

The CCR5-inhibitor Maraviroc (Celsentri®) was approved in Europe at the end of September 2007 for the treatment of HIV in pretreated patients. This new com-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

pound should be used in combination with other antiretroviral active drugs. Based on its unique mechanism of action maraviroc is only recommended in patients which depict exclusively CCR5-tropic HIV and where HIV correspondingly solely uses the chemokine receptor 5 for entering a T-cell after initial binding to CD4.

Keywords: Maraviroc, CCR5-inhibitor, HIV

Literatur

1. http://www.rki.de/clin_048/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/47_07.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/47_07.pdf
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725–33.
3. Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10598–602.
4. Fachinformation Celsentri®, Stand: September 2007.
5. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367–77.
6. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996;273:1856–62.
7. de Roda Husman AM, Koot M, Cornelissen M, Keet IP, et al. Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;127:882–90.
8. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996;2:1240–3.
9. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4721–32.

Bücherforum

Therapie-Handbuch

Herausgegeben von Wolfram Domschke, Mathias Berger, Werner Hohenberger, Thomas Meinertz, Kurt Possinger und Dietrich Reinhardt. Urban & Fischer, Elsevier, 2007. 5. Auflage. Etwa 240 Seiten, 40 Tabellen. Loseblatt/Loseblattwerk. 69,95 Euro (Fortsetzungspreis; setzt voraus, dass das Grundwerk für mindestens 2 Jahre zur Fortsetzung bezogen wird; jede Nachlieferung kostet 49,95 Euro, pro Jahr sind 3 Nachlieferungen geplant).

Mittlerweile ist die 5. Auflage des erstmals 1983 aufgelegten Therapie-Handbuchs erschienen. Ziel des Buchs ist es, ständig aktuelles Wissen zu vermitteln. Aus diesem Grund wurde die Form eines praktisch zu handhabenden Ringbuchs gewählt, in dem das jeweils neu errungene Wissen ergänzt werden kann. Damit „Neueinsteiger“ nichts verpassen, wird die alte Auflage auf CD-ROM mitgeliefert. Zusätzlich kann der Abonnent kostenlos Zugriff auf die Online-Ausgabe erwerben.

Der systematische Aufbau des Buchs ermöglicht dem Leser einen guten Überblick über die dargestellten Themengebiete. Ein ausführliches Inhaltsverzeichnis findet sich sowohl zu Beginn des Buchs als auch vor jedem Kapitel. Ein detailliertes Stichwortverzeichnis hilft dabei, konkrete Fragen gezielt und mühelos zu beantworten.

Das Therapie-Handbuch gibt einen umfassenden organbezogenen Überblick über die wichtigsten Krankheitsbilder. Dabei werden die einzelnen Behandlungsmöglichkeiten von allen Seiten beleuchtet und fächerübergreifend zusammengefasst, indem Pharmakotherapie, interventionelle und chirurgische Möglichkeiten sowie rehabilitative Maßnahmen in einem Kapitel nachzulesen sind. Die Darstellungen sind detailliert und zugleich gut verständlich. Der Fokus liegt auf der Anwendung im klinischen Alltag mit evidenzbasierten Therapieempfehlungen, die an praxisorientierten Beispielen erläutert werden. Dabei werden essenzielle Grundlagen und pathophysiologische Hintergründe erklärt, so dass ein umfassendes Verständnis für die Durchführung der Therapie vermittelt wird. Besonderen Wert legen die Autoren auf die Darstellung von notwendigen Therapiemodifikationen bei besonderen Patientengruppen, die den Arzt häufig vor Probleme stellen. So finden sich eigene Kapitel zu geriatrischen Patienten, Kindern sowie Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Neu in dieser Auflage sind insbesondere weitere Ausführungen zur Infektiologie, Erkrankungen des Genitaltrakts, Behandlung neurologischer psychiatrischer Krankheitsbilder, Palliativmedizin sowie eine Vertiefung der



Pharmakotherapie. Die Übersichtlichkeit wurde verbessert, indem erstmals die wichtigsten Kernaussagen den Kapiteln vorangestellt sind. Zudem helfen viele tabellarische Übersichten bei der schnellen Erfassung besonders wichtiger Inhalte.

Das Lehrbuch und Nachschlagewerk, das sich durch seine Form immer im Fluss befindet und um neue Erkenntnisse erweitert werden kann, ist nicht nur ideal für Studenten sondern auch für Internisten, Allgemeinmediziner und Ärzte aller anderen Fachrichtungen die einen umfassenden Überblick wünschen.

Dr. Petra Lehmann,
Regensburg

Maraviroc

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur antiretroviralen HIV-Therapie ist falsch?

- A Die Virusvermehrung soll unterdrückt werden.
- B Eine Eradikation des HI-Virus ist bisher nicht möglich.
- C Resistenzbildung erschwert die HIV-Therapie.
- D Langzeittoxizität spielt keine Rolle.

2. Eintritt von HI-Viren in T-Zellen: Welche Aussage ist richtig?

- A Die Voraussetzung für das Eindringen von HI-Viren in T-Zellen ist allein die Bindung an CD4 auf T-Zellen.
- B HI-Viren können nur in T-Zellen eindringen, die sowohl CCR5 als auch CXCR4 exprimieren.
- C Die beiden wichtigsten Corezeptoren für den Eintritt von HI-Viren in T-Zellen sind CCR5 und CXCR4.
- D Die initiale Anheftung der HI-Viren erfolgt über die Bindung von gp41 an CD4 auf T-Zellen.

3. Chemokin-Corezeptoren: Welche Aussage ist richtig?

- A Die Selektivität von HI-Viren für CD4 wird als Tropismus bezeichnet.
- B CCR5-trope Viren sind erst nach jahrelanger Erkrankung beim Patienten nachweisbar.
- C Durch eine Mutation ($\Delta 32$) im für CCR5 kodierenden Gen wird CCR5 funktionsuntüchtig.
- D 10 % der weißen Bevölkerung exprimiert CCR5 nicht.

4. Welche Aussage ist falsch?

- A Maraviroc gehört zu den Eintrittshemmern.
- B Maraviroc ist ein CCR5-Hemmer.
- C Durch Maraviroc wird eine Neuinfektion weiterer Zellen mit dem HI-Virus verhindert.
- D Nur sehr wenige HI-Viren sind CCR5-trope Viren.

5. Pharmakodynamik: Welche Aussage ist richtig? Maraviroc

- A bindet irreversibel an das virale Protein CCR5.
- B bindet irreversibel an das virale Protein CXCR4.
- C bindet reversibel an CCR5 und verhindert die Bindung von CCR5 an CD4.
- D bindet reversibel an CCR5 und hemmt die Interaktion mit gp120.

6. Pharmakokinetik: Welche Aussage ist falsch? Maraviroc

- A kann zum Essen eingenommen werden.
- B wird nicht über CYP3A4 metabolisiert.
- C ist ein Substrat von P-Glykoprotein.
- D wird überwiegend über die Fäzes eliminiert.

7. Wechselwirkungen: Welche Aussage ist falsch?

- A Wechselwirkungen können mit CYP3A4-Substraten auftreten.

- B Bei eingeschränkter Nierenfunktion und Gabe weiterer Arzneistoffe, die renal eliminiert werden, ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls notwendig.
- C Bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc und CYP3A4-Induktoren bedarf es keiner Dosisanpassung.
- D Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Maraviroc P-Glykoprotein hemmt.

8. MOTIVATE-Studien: Welche Aussage trifft zu?

- A Nur Patienten, die zuvor keine antiretrovirale HIV-Therapie erhalten haben, konnten eingeschlossen werden.
- B Die zusätzliche Gabe von Maraviroc zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie führte zu einer stärkeren Reduktion der Viruslast als die zusätzliche Gabe von Placebo.
- C Mit der 2-mal täglichen Gabe von 300 mg Maraviroc wurden keine besseren Ergebnisse als mit einer 1-mal täglichen Gabe von 300 mg erzielt.
- D Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der HIV-RNS-Menge im Blut nach 4 Wochen.

9. MOTIVATE-Studien: Welche Aussage ist falsch?

- A Durch die Gabe von Maraviroc wurde eine signifikant größere Zunahme der CD4⁺-Zellzahl festgestellt.
- B Patienten mit anfangs großer Viruslast profitierten nicht von der Therapie mit Maraviroc.
- C Die Kombination von Maraviroc mit mindestens einem weiteren aktiven, antiretroviralen Arzneistoff erhöhte die Chance, mit der Therapie eine maximale Unterdrückung der Virusvermehrung zu erreichen.
- D Die häufigsten Nebenwirkungen in der Maraviroc-Gruppe waren Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen.

10. Welche Aussage zu Indikation und Dosierung von Maraviroc ist falsch?

- A Maraviroc muss in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneistoffen verabreicht werden.
- B Die übliche Dosierung beträgt 300 mg 1-mal täglich.
- C Maraviroc darf nur verabreicht werden, wenn ausschließlich CCR5-trope Viren nachgewiesen wurden.
- D Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

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

Lösungen aus Heft 1

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Maraviroc

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

| | |
|---|---------------------|
| Name, Vorname | Abonnenntennummer* |
| Straße | |
| PLZ/Ort | |
| Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. | Datum, Unterschrift |

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. März 2008 bis
15. April 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. April 2008 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

| Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | A | B | C | D |
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Sitaxentan

Selektiver Endothelin-Rezeptorantagonist: Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH)

Marius Hoeper, Hannover, und Annemarie Musch, Stuttgart

Der selektive Endothelin-Typ-A(ET_A)-Rezeptorantagonist Sitaxentan (Thelin[®]) wurde im August 2006 zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen. Seit Dezember 2006 ist der Arzneistoff erhältlich. Damit ist neben dem nicht-selektiven Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan (Tracleer[®]) eine weitere Substanz aus dieser Stoffgruppe verfügbar. Bislang ist unklar, ob die ET_A-Rezeptorselektivität Vorteile gegenüber einer nicht-selektiven ET_A/ET_B-Rezeptorblockade bringt.

Arzneimitteltherapie 2008;26:90-5.

Bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine Erkrankung der kleinen Lungenarterien, bei der es durch Vasokonstriktion und Gefäßumbau zu einem progredienten Anstieg des Strömungswiderstands im kleinen Kreislauf kommt. Unbehandelt führt diese Krankheit innerhalb weniger Monate bis Jahre zum Tod durch Rechtsherzversagen. Abzugrenzen ist die PAH von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, die zum Teil wesentlich häufiger sind, aber – von Ausnahmen abgesehen – meist weniger schwer verlaufen (siehe Kasten).

Patienten mit PAH sind in frühen Krankheitsstadien beschwerdefrei. Erstes Symptom ist typischerweise eine zunehmende Belastungsdyspnoe, häufig begleitet von Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Bei fortschreitender Erkrankung treten Thoraxschmerzen ähnlich wie bei Angina pectoris auf und es kann zu Belastungs-induzierten Synkopen kommen. Am Ende stehen die typischen Zeichen des

Pulmonale Hypertonie

Bei der pulmonalen Hypertonie werden der Pathogenese entsprechend fünf Formen unterschieden (WHO-Klassifikation):

- Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
- Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
- Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie
- Pulmonale Hypertonie in Folge chronisch thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
- Verschiedene weitere Formen

Bei der PAH wird weiterhin unterschieden zwischen meist idiopathischer, aber auch familiärer PAH sowie sekundär auftretender PAH bei Bindegewebserkrankungen, Lebererkrankungen, HIV-Infektionen und nach der Einnahme von Appetitzüglern. Die Klassifizierung der PAH entsprechend funktionellem Schweregrad erfolgt in Anlehnung an die Stadieneinteilung der chronischen Herzinsuffizienz durch die New York Heart Association (NYHA).

Tab. 1. Endothelin-1, Rezeptortypen

| | Nachweis im Gewebe | Wirkungen |
|---------------------------|---|---|
| ET _A -Rezeptor | Glatte Gefäßmuskelzellen Kardiomyozyten | Vasokonstriktion (Gefäß-Remodelling: Hypertrophie der Gefäßintima, Fibrosierung der Media) |
| ET _B -Rezeptor | V. a. vaskuläre Endothelzellen (EC) Bei pulmonaler Hypertonie auch auf glatten Muskelzellen (VSMC) | EC: Ausschüttung von Vasodilatoren wie NO und Prostacyclin EC: Endothelin-1-Clearance in Lunge und Nieren VSMC: Vasokonstriktion, Proliferation |

Rechtsherzversagens mit gestauten Halsvenen, Ödemen und Aszites.

Die Therapie der PAH zielt derzeit auf eine pulmonale Vasodilatation sowie eine Hemmung der Progression der Erkrankung. Auch wenn die eigentlichen Ursachen der PAH nach wie vor nicht bekannt sind, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Mediatoren identifiziert, die an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind, darunter Endothelin-1, ein potenter Vasokonstriktor, der auch die Proliferation von Gefäßmuskelzellen und Fibroblasten fördert.

Bei Patienten mit PAH wurden deutlich erhöhte Endothelin-1-Spiegel in Gewebe und Plasma festgestellt. Endothelin-1 entfaltet seine biologischen Wirkungen über zwei verschiedene Rezeptortypen, ET_A und ET_B. ET_A-Rezeptoren werden unter anderem auf glatten Gefäßmuskelzellen exprimiert (Tab. 1); über diese wird die Vasokonstriktion,

Prof. Dr. med. Marius Hoeper, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Pneumologie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: hoeper.marius@mh-hannover.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70193 Stuttgart

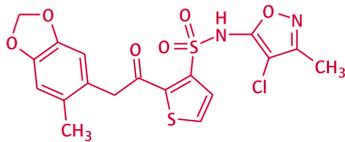


Abb. 1. Sitaxentan

Tab. 2. Pharmakokinetische Daten zu Sitaxentan [nach 1, 6]

| | |
|--|---|
| Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration t_{max} | Innerhalb von 1–4 h |
| Absolute Bioverfügbarkeit | 70–100% |
| Plasmaproteinbindung | Mehr als 99% (primär Bindung an Albumin) |
| Metabolismus | Stark ausgeprägt, häufigstes Stoffwechselprodukt sind Metaboliten mit geringerer antagonistischer Wirkung am ET_A -Rezeptor (≥ 10 fach weniger potent); In In-vitro-Studien wurde eine Metabolisierung über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme (CYP2C9 und CYP3A4, CYP3A5) gezeigt |
| Plasmahalbwertszeit | 10 h |
| Elimination | Urin (etwa 50–60% einer oralen Dosis), Fäzes (<1% wird als aktiver Wirkstoff ausgeschieden) |

aber auch die Proliferation der Gefäßzellen vermittelt. ET_B -Rezeptoren finden sich überwiegend auf vaskulären Endothelzellen. Endothelin-1 löst über diese Rezeptoren eine Vasodilatation aus. Weiterhin dienen endotheliale ET_B -Rezeptoren der Clearance von zirkulierendem Endothelin-1. Allerdings finden sich bei Patienten mit PAH auch auf den

Tab. 3. Studiendesign von STRIDE-1 und -2: Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Sitaxentan [nach 2, 3]

| | STRIDE-1 (randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie) (n = 178) | STRIDE-2 (randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie) (n = 245) |
|-------------|--|---|
| Patienten | Alter: 16–75 Jahre Idiopathische PAH: 94 Patienten (53%) PAH assoziiert mit angeborenem Herzfehler: 42 Patienten (24%) PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankung: 42 Patienten (24%) NYHA-Schweregrad: II: 59 Patienten (33%) III: 117 Patienten (66%) IV: 2 Patienten (1%) | Alter: 12–78 Jahre Idiopathische PAH: 144 Patienten (59%) PAH assoziiert mit angeborenem Herzfehler: 26 Patienten (11%) PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankung: 74 Patienten (30%) NYHA-Schweregrad: II: 92 Patienten (37%) III: 144 Patienten (59%) IV: 9 Patienten (4%) |
| Studienarme | Sitaxentan 300 mg 1 x/d: 63 Patienten Sitaxentan 100 mg 1 x/d: 55 Patienten Placebo: 60 Patienten | Sitaxentan 100 mg 1 x/d: 61 Patienten Sitaxentan 50 mg 1 x/d: 62 Patienten Placebo: 62 Patienten Bosentan 125 mg 2 x/d (offen, verblindete Auswertung): 60 Patienten |

glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße ET_B -Rezeptoren, die dort wahrscheinlich vasokonstriktorische und proliferative Reize vermitteln. Aufgrund dieser komplexen Rezeptorexpression, die nach wie vor nicht vollständig verstanden wird, gibt es seit längerem eine Debatte, ob selektive oder nicht-selektive Endothelin-Rezeptorantagonisten bei PAH vorteilhaft sind.

Im August 2006 wurde Sitaxentan (Thelin®), als erster selektiver ET_A -Rezeptorantagonist von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Therapie von Patienten mit PAH im Stadium NYHA III zugelassen. Seit Dezember 2006 ist der Arzneistoff verfügbar.

Bereits etabliert ist die Therapie mit dem nicht-selektiven Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan, der seit 2002 zur Therapie zur Verfügung steht.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Sitaxentan (Abb. 1) ist ein selektiver ET_A -Rezeptorantagonist; die Affinität zu diesem Rezeptor ist gegenüber der zum ET_B -Rezeptor 6500fach größer. Sitaxentan blockiert die Bindung von Endothelin-1 am ET_A -Rezeptor und somit dessen vasokonstriktorische und proliferationsfördernde Wirkung.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten von Sitaxentan sind in Tabelle 2 wiedergegeben [1, 6]. Der Arzneistoff wird nach der Einnahme rasch resorbiert. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert. Sitaxentan ist im Plasma nahezu vollständig gebunden an Proteine, insbesondere an Albumin, wobei das Ausmaß der Bindung innerhalb des klinisch relevanten Bereichs konzentrationsunabhängig ist.

Sitaxentan wird weitgehend metabolisiert, weniger als 1% der Dosis werden als aktiver Wirkstoff ausgeschieden. Es wurde eine Beteiligung der Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme 2C9, 3A4 und 3A5 gezeigt. Die aktiven Metaboliten haben eine mindestens 10fache geringere antagonistische Wirkung am ET_A -Rezeptor als die Ausgangssubstanz.

Die Ausscheidung erfolgt über Urin (50–60%) und Fäzes.

Alter, Geschlecht oder Rasse scheinen nach den bislang vorliegenden Daten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitaxentan zu haben. Daten zum Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitaxentan liegen nicht vor.

Klinische Ergebnisse

Wirksamkeit

In den STRIDE-Studien (STRIDE = Sitaxentan to relieve impaired exercise), dem klinischen Entwicklungsprogramm für Sitaxentan, wurde bei Patienten mit (überwiegend idiopathischer) PAH im NYHA-Schweregrad II–IV unter anderem eine deutliche Besserung der kardiopulmonalen Hämodynamik, der körperlichen Leistungsfähigkeit und des NYHA-Schweregrads gezeigt [1].

Tab. 4. Ergebnisse in STRIDE-1: Sitaxentan-Therapie bei Patienten mit PAH; angegeben sind Mittelwerte (Standardabweichung), sofern nicht anders vermerkt [nach 2]

| Endpunkte | | Plazebo | Sitaxentan 100 mg | Sitaxentan 300 mg |
|--|--------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| Primärer Endpunkt | | | | |
| Maximale Sauerstoff-Aufnahme (angegeben als % des unter Berücksichtigung von Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht berechneten Werts) | Ausgangssituation | 48 (18) | 45 (14) | 45 (16) |
| | Veränderung nach | | | |
| | Woche 12 | -0,1 (9,10) | -0,4 (8,92) | +3,0 (11,08) |
| | Median | 0,0 | 0,5 | 3,1 |
| | Minimum; Maximum | -26,3; 21,1 | -22,8; 27,0 | -64,6; 18,1 |
| | p-Wert* p-Wert [†] | | 0,847 0,835 | 0,219 0,005 |
| Sekundäre Endpunkte | | | | |
| 6-Minuten-Gehstrecke [m] | Veränderung nach | -13 | +22 | +20 |
| | Woche 12 | | (p < 0,01 vs. Plazebo) | (p < 0,01 vs. Plazebo) |
| NYHA-Schweregrad | Besserung nach | 9/60 | 19/63 (29%) | 16/55 (30%) |
| | Woche 12 | (15%) | (p < 0,02 vs. Plazebo) | (p < 0,02 vs. Plazebo) |
| Sicherheit | | | | |
| Veränderung von Leberwerten (Serum-Transaminasen > 3 x oberer Normwert) | | 3% (2/59) | 0% | 10% (6/63) |

* Adjustierter p-Wert: vs. Plazebo; † p-Wert: vs. Plazebo

Zum STRIDE-Studienprogramm mit mehr als 1400 Patienten gehören u. a. STRIDE-1 und -2 [2, 3]. In diesen randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien erhielten die Patienten entweder Sitaxentan oder Plazebo über 12 bzw. 18 Wochen (Tab. 3). In STRIDE-2 wurden in einem zusätzlichen Studienarm Patienten offen mit Bosentan behandelt (verblindete Auswertung). Bosentan wurde in Standarddosis verabreicht: Zunächst erhielten die Patienten 62,5 mg zweimal täglich für 4 Wochen, anschließend zweimal täglich 125 mg als Erhaltungsdosis. Die Behandlung mit Sitaxentan (und Bosentan) wurde jeweils in einer anschließenden offenen Verlängerungsstudie (STRIDE-1X und -2X) über bis zu 12 Monate, teilweise auch darüber hinaus, fortgesetzt.

In STRIDE-1 war der primäre Endpunkt (maximale Sauerstoff-Aufnahme) nur bei der höheren Dosis von 300 mg/Tag Sitaxentan gegenüber Plazebo signifikant, wenn auch marginal, verbessert, wohingegen für sekundäre Endpunkte wie 6-Minuten-Gehstrecke oder NYHA-Schweregrad für beide untersuchten Dosierungen (300 und 100 mg/Tag) signifikante Effekte gezeigt werden konnten. Gleichzeitig traten Transaminasen-Anstiege auf mehr als das 3fache des oberen Grenzwerts bei 10% der Patienten der 300-mg-Gruppe auf, aber in keinem Fall unter einer Dosierung von 100 mg/Tag. Daraufhin wurden in der nachfolgenden STRIDE-2-Studie Dosierungen von 50 mg und 100 mg/Tag untersucht (Tab. 4).

In STRIDE-2 verbesserte sich die 6-Minuten-Gehstrecke (primärer Endpunkt) in der 100-mg-Sitaxentan-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe signifikant (Abb. 2). Gleiches galt für Patienten, die Bosentan erhielten, nicht jedoch für die Patienten der 50-mg-Sitaxentan-Gruppe. In der 100-mg-Sitaxentan-Gruppe konnte zudem gegenüber Plazebo signifikant häufiger eine Besserung des NYHA-Schweregrads gezeigt werden (Abb. 3). Aus diesen Gründen wurde Sitaxentan in einer Dosis von 100 mg/Tag (einmal täglich) für die Therapie der PAH zugelassen.

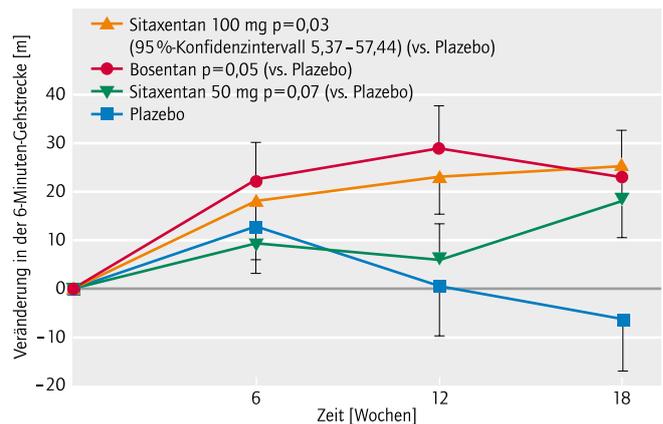


Abb. 2. Primärer Endpunkt in STRIDE-2: Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 18 Wochen Therapie mit Sitaxentan (100 mg, 50 mg), Bosentan oder Plazebo im Vergleich zur Ausgangssituation (angegeben: Mittelwert ± Standardabweichung) [nach 3]

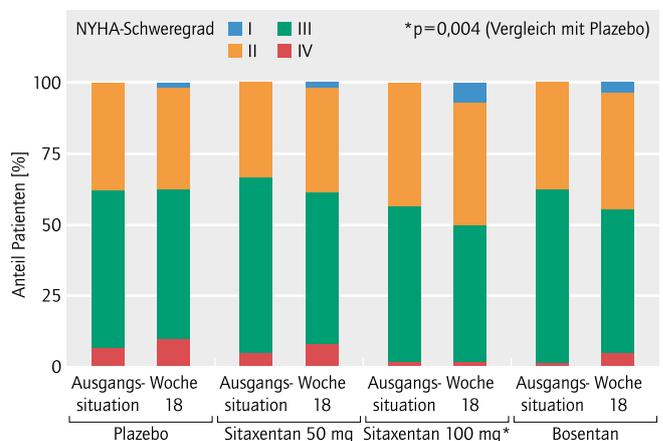


Abb. 3. Veränderungen des NYHA-Schweregrads bei Patienten mit PAH in STRIDE-2: Therapieergebnis nach 18 Wochen bei der Einnahme von Sitaxentan (50 oder 100 mg 1x täglich) oder Plazebo oder Bosentan im Vergleich zur Ausgangssituation [nach 3]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die in den Placebo-kontrollierten Studien bei Gabe der empfohlenen Dosis von täglich 100 mg Sitaxentan auftraten und mit der Sitaxentan-Gabe in Verbindung stehen können, waren Kopfschmerzen, periphere Ödeme und verstopfte Nase [1]. Unerwünschte Wirkungen von Sitaxentan auf Laborparameter wurden bei der Leber-Aminotransferase-Aktivität und beim Hämoglobin-Wert festgestellt. Sitaxentan führte in Phase-II- und -III-Studien zu einer Erhöhung sowohl der Alanin-Aminotransferase(ALT)- als auch der Aspartat-Aminotransferase(AST)-Aktivität:

- Über 3fach erhöhte AST-Werte gegenüber dem oberen Grenzwert normaler Aktivität traten bei 7% der Patienten auf, die Sitaxentan in einer Dosis von 100 mg täglich erhielten (n=887), und bei 5% der Patienten, die Placebo erhielten (n=155)
- Über 5fach erhöhte ALT-Werte gegenüber dem oberen Grenzwert normaler Aktivität wurden bei 4% der Patienten der Sitaxentan-Gruppe (100 mg täglich, n=887) und bei 0,6% der Patienten der Placebo-Gruppe (n=155) beobachtet

Eine Reduktion des Hämoglobin-Werts um mehr als 15% gegenüber der Ausgangssituation wurde in Placebo-kontrollierten Studien bei 7% der Patienten beobachtet, die Sitaxentan erhielten (n=149), sowie bei 5% der Patienten mit Placebo (n=155). Eine Reduktion um mindestens 1 g/dl trat bei 60% der mit Sitaxentan behandelten Patienten und bei 32% der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Wechselwirkungen

Sitaxentan wird über die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2C9, 3A4 und 3A5 metabolisiert. In-vitro-Analysen zeigten, dass Sitaxentan CYP2C9 sowie in geringerem Maße CYP2C19, CYP3A4 und CYP2C8 hemmt [1].

Klinisch relevante Wechselwirkungen im Sinn einer erhöhten Exposition gegenüber dem gleichzeitig verabreichten Arzneistoff sind bei gleichzeitiger Gabe mit solchen Arzneistoffen, die überwiegend über CYP2C9 metabolisiert werden, zu erwarten. Beispielsweise führt die gleichzeitige Gabe von Sitaxentan und Warfarin zu einer erhöhten Warfarin-Exposition. Eine ähnliche Wechselwirkung könnte auch bei gleichzeitiger Therapie mit anderen oralen Antikoagulanzen wie Phenprocoumon auftreten, wurde allerdings bislang nicht beobachtet. Eine langsame Aufdosierung oder eine Dosisreduktion des oralen Antikoagulans kann erforderlich sein. Die Dosierung des Antikoagulans sollte sich an der INR orientieren, die während der Therapieeinleitung bzw. -beendigung engmaschig, d. h. wöchentlich zu kontrollieren ist.

Bei gleichzeitiger Gabe von Sitaxentan mit oralen Kontrazeptiva wird die Estrogen-Exposition erhöht (Estrogen=CYP-3A4/5-Substrat): Die ovulationshemmende Wirkung wird dadurch nicht beeinträchtigt, das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigt aber möglicherweise, insbesondere bei Raucherinnen.

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin ist kontraindiziert, da es zu erhöhten Sitaxentan-Spiegeln kommen kann. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist unklar, vermutet

wird ein Zusammenhang mit dem OATP-Transportprotein (OATP=Organic anion transporting polypeptides), das durch Ciclosporin gehemmt wird: Sitaxentan könnte ein Substrat dieses Proteins sein. Demzufolge ist bei der Anwendung mit Arzneistoffen, die dieses Protein stark hemmen, Vorsicht geboten.

Zwischen Sitaxentan und Sildenafil, einer Substanz, die ebenfalls in der Therapie der PAH eingesetzt wird, bestehen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Indikation, Anwendung

Sitaxentan ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit PAH mit NYHA-Schweregrad III zur Verbesserung ihrer körperlichen Belastbarkeit. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 100 mg Sitaxentan. Der Arzneistoff kann sowohl mit als auch unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Zur Therapie von Kindern und Jugendlichen liegen bislang keine Daten vor. Der Einsatz von Sitaxentan wird bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (bzw. Leber-Transaminasen-Werte > 3fach erhöhte Obergrenze des Normalwerts) dürfen nicht mit Sitaxentan behandelt werden.

Da sowohl eine Verbindung zwischen Leberfunktionsstörungen und der zugrunde liegenden Erkrankung, der PAH, als auch zwischen Leberfunktionsstörungen und Gabe von Endothelin-Rezeptorantagonisten gezeigt wurde, muss sowohl vor der Therapie als auch während der Therapie monatlich eine Kontrolle der ALT- und AST-Werte als Marker für mögliche Leberschäden durchgeführt werden. Veränderungen der ALT- und AST-Werte können gleich zu Beginn und während der Behandlung auftreten, meist verlaufen sie asymptomatisch und können sich auch spontan rückbilden. Bei Veränderungen während der Therapie wird die in **Tabelle 5** wiedergegebene Vorgehensweise empfohlen.

Bei der Therapie mit Sitaxentan sollte weiterhin der Hämoglobin-Wert vor Behandlungsbeginn sowie 1 und 3 Monate danach kontrolliert werden. Sinkt der Hämoglobin-Wert unter der Therapie, ist die Ursache zu ermitteln und entsprechend zu reagieren.

Die Behandlung mit Sitaxentan ist zu überdenken, Therapiealternativen sind ins Auge zu fassen, wenn im Behandlungszeitraum von mindestens 12 Wochen eine weitere Verschlechterung bei einem Patienten zu beobachten ist. Eine Dosissteigerung ist angesichts des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht ratsam: Der Zugewinn an Wirkung wiegt das steigende Risiko für Leberschäden nicht auf. Bei der Kombination mit anderen Arzneistoffen, die zur Behandlung der PAH zugelassen sind, ist Vorsicht geboten, bislang liegen keine entsprechenden Daten vor.

Kosten

Bislang sind in Deutschland mit Sitaxentan und Bosentan zwei Endothelin-Rezeptorantagonisten für die Therapie der

Tab. 5. Empfohlene Vorgehensweise bei Veränderungen der ALT- und/oder AST-Werte während der Therapie mit Sitaxentan [nach 1]

| Veränderung von ALT-/AST-Wert | Empfohlene Vorgehensweise |
|--|--|
| >3 und ≤5 x Obergrenze des Normalbereichs | Bestätigung durch weiteren Test innerhalb von 2 Wochen, bei Bestätigung weiterhin in zweiwöchentlichem Abstand überwachen: Sinken die Werte, Tests wieder in monatlichen Abständen fortsetzen |
| >5 x Obergrenze des Normalbereichs | Steigen die Werte auf >5 x Obergrenze des Normalbereichs, Therapie abbrechen und Werte im Abstand von maximal 2 Wochen kontrollieren: Sinken die Werte wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte, kann die Behandlung fortgesetzt werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt; es sollte ein Hepatologe konsultiert werden, eine häufigere Kontrolle der ALT-/AST-Werte ist erforderlich |
| Erhöhte Werte plus klinische Symptome einer Leberschädigung (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Gelbsucht) | Therapie abbrechen, eine Wiederaufnahme der Therapie sollte nicht erfolgen |

PAH zugelassen. Die Jahrestherapiekosten sind für beide Substanzen nahezu identisch (etwa 40 000 Euro pro Jahr) und übersteigen die Kosten für andere zugelassene PAH-Therapien (Sildenafil in einer Dosierung von 3 x 20 mg/Tag etwa 13 000 Euro pro Jahr und Iloprost-Aerosol in einer Dosierung von 6 x 5 µg/Tag etwa 30 000 Euro pro Jahr).

Zusammenfassung

Mit dem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten Sitaxentan steht Patienten mit PAH eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Sitaxentan scheint vergleichbar wirksam zu sein wie Bosentan. Zudem kann bei Patienten, die auf Bosentan nicht zufrieden stellend angesprochen bzw. die Bosentan nicht vertragen haben, durch die Gabe von Sitaxentan ein Nutzen gezeigt werden (z. B. Besserung der 6-Minuten-Gehstrecke) [4].

Die Verträglichkeit des selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten ist insgesamt gut. Leberwert-Erhöhungen (Serum-Transaminasen) scheinen bei der Gabe von Sitaxentan seltener zu sein als bei Gabe von Bosentan. In STRIDE-2 wurde ein Anstieg der Serum-Transaminasen bei 3% der Patienten, die 100 mg Sitaxentan täglich erhielten, beobachtet, sowie bei 5% in der 50-mg-Sitaxentan- und 11% in der Bosentan-Gruppe; bei Gabe von Placebo war dies bei 6% der Patienten der Fall. Dennoch muss auch unter Sitaxentan eine monatliche Kontrolle der Transaminasen durchgeführt werden. Klinisch relevante Wechselwirkungen sind mit oralen Antikoagulanzen möglich, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich wird. Nicht zu befürchten sind Interaktionen bei einer Kombination mit dem Phosphodiesterase(PDE)-5-Hemmer Sildenafil, der ebenfalls zur Therapie der PAH zugelassen ist.

In der aktualisierten ESC-Leitlinie (Pocket Guidelines; ESC=European Society of Cardiology) ist Sitaxentan aufgenommen worden. Es wird auch in der deutschen Leitlinie zur Therapie von Patienten mit PAH im NYHA-Schweregrad III empfohlen (IA) [siehe 5].

Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese der Erkrankung ist möglicherweise eine Kombination verschiedener Wirkstoffe die Therapie der Wahl bei Patienten mit PAH. Bislang fehlen aber noch Daten aus randomisierten kontrollierten Studien.

Ungeklärt bleibt die Frage, ob Endothelin-Rezeptor-Selektivität klinische Vorteile bringt. Da es dazu keine belastbaren Daten gibt, wird die Entscheidung zwischen Bosentan und Sitaxentan derzeit eher unter Sicherheitsaspekten zu treffen sein. Die im Vergleich zu Bosentan etwas geringere Inzidenz von Transaminasen-Anstiegen unter Sitaxentan in Kurzzeitstudien ist ermutigend, aber noch ist unklar, ob die Substanz auch bei Langzeitanwendung ein entsprechend günstiges Profil zeigt. Die fehlenden Interaktionen mit Sildenafil könnten ebenfalls für Sitaxentan sprechen, wobei noch nicht geklärt ist, ob die Interaktionen zwischen Bosentan und Sildenafil überhaupt klinische Relevanz haben. Insgesamt sind Endothelin-Rezeptorantagonisten gut verträgliche Substanzen. Die häufigsten Begleitscheinungen, also Kopfschmerzen, Flusherscheinungen und Schwellungen der Nasenschleimhaut sind in der Regel gering ausgeprägt und werden gut toleriert. Eine initiale Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention tritt in <5% der Fälle auf, ist aber nicht immer durch Diuretika beherrschbar und erfordert in seltenen Fällen eine Beendigung der Therapie. Hier ist ebenfalls noch unklar, ob dieses Problem unter Sitaxentan seltener als unter Bosentan auftritt.

Ein wesentlicher therapeutischer Effekt der Endothelin-Rezeptorantagonisten scheint in einer Verlangsamung der Progression der PAH zu liegen, wahrscheinlich vermittelt durch eine Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskelzellen. Seit Einführung dieser (und anderer) Substanzen hat sich die Lebenserwartung von PAH-Patienten wesentlich deutlicher verbessert, als dies durch die kontrollierten Kurzzeitstudien zu erwarten gewesen wäre. Die 3-Jahresüberlebensrate dieser Patienten ist innerhalb der letzten Jahre von etwa 40% auf etwa 80% gestiegen. Daher gehören Endothelin-Rezeptorantagonisten gegenwärtig zur Standard-Therapie der PAH.

Sitaxentan

Sitaxentan is a selective endothelin A receptor antagonist. It was approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension in December 2006. Thus in addition to bosentan, a non selective endothelin receptor antagonist, another drug blocking the endothelin system is available. Until now it is not clear, if drugs specifically inhibiting only the endothelin A receptor are superior to non selective endothelin receptor antagonists.

Keywords: Sitaxentan, selective endothelin receptor antagonist, pulmonary arterial hypertension

Literatur

1. Fachinformation Sitaxentan (Thelin®), Stand: August 2006.
2. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, et al. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
3. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan. *JACC* 2006;47:2049–56.
4. Benza RL, Keogh AM, Sandoval J, Barst RJ, et al. Sitaxentan improves six minute walk distance in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart defects. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: S76.
5. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert, et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2006;60:749–71.
6. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/thelin/Theelin%20EPARScientificDen.pdf>

— Bücherforum —**Das Hammerexamen**

Repetitorium für den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Mit Student-Consult-Zugang. Herausgegeben von Mark Buchta, Dirk W. Höper, Andreas Sönnichsen. Elsevier GmbH, München 2006. XIV, 2 272 Seiten, 600 farbige Abbildungen. Kartoniert. 99,95 Euro.

Mit Einführung der Studienreform im Fach Medizin wurden im Jahre 2002 nicht nur Inhalte und Ablauf des Medizinstudiums geändert, sondern auch die Staatsexamina reformiert. Aus früheren drei Staats-examina wurde eins gemacht – das „Hammerexamen“. Geschickterweise finden sowohl der schriftliche als auch der mündliche Teil nach dem praktischen Jahr statt. Vor der Reform schloss sich an das praktische Jahr (PJ), in dem Medizinstudenten ein Jahr an einer Klinik arbeiten, lediglich die mündliche Prüfung an. Nun stehen die Studenten vor einem Dilemma: Vor der Reform konzentrierte sich das PJ darauf, Erfahrung im klinischen Alltag zu sammeln. Nach der Reform sehen sich die Studenten nun im Zwiespalt zwischen Klinik und Lehrbüchern, die zu Hause zur Prüfungsvorbereitung warten. In einem Satz: Die Zeit ist knapp! Da bedarf es eines guten Buchs, das Lerninhalte knapp, übersichtlich und verständlich präsentiert. Für große Lehrbücher der einzelnen Fächer bleibt keine Zeit.

Einen gelungenen Neuanfang stellt „Das Hammerexamen“ dar. 2006, kurz vor dem ersten Hammerexamen zum ersten Mal erschienen, greift das Buch auch den neuen Gegenstandskatalog-Entwurf auf. Gelernt wird nun nicht mehr nach Fächern, sondern nach Symptomenkomplexen und Krank-

heitsbildern. Womit wir auch schon bei der Gliederung des Buchs sind, das in drei Hauptteile aufgeteilt ist. Der erste Teil beschäftigt sich mit Symptomen und Symptomenkomplexen. Weiter untergliedert ist er nach einzelnen Organsystemen, beispielsweise Kreislauforganen, Atmungsorganen, Harntrakt oder Augen. In den einzelnen Kapiteln werden zahlreiche Symptome mit Differenzialdiagnosen sowie wichtige Fragen bei der Anamnese vorgestellt. Auch die weitere Diagnostik und die zugehörige körperliche Untersuchung werden besprochen.

Im zweiten Teil des Buchs werden Krankheitsbilder dargestellt. Diese sind nicht nach Fachgebieten gegliedert, sondern orientieren sich primär an Organkomplexen, wie beispielsweise Krankheiten des Bluts und der blutbildenden Organe oder Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes. Bei Letzterem zum Beispiel werden so die Fächer Innere Medizin und Orthopädie in Zusammenhang gebracht und fächerübergreifend dargestellt. Da auch im Hammerexamen die alte Ordnung nach Fachgebieten verlassen wurde und vor allem in den Fallbeispielen fächerübergreifendes Wissen geprüft wird, ist diese Form der Darstellung von großem Vorteil.

In einem dritten Teil werden schließlich noch Grundlagenfächer behandelt, die vor der Reform im ersten Staatsexamen geprüft worden waren. So findet man hier die allseits „beliebte“ klinische Chemie, Mikrobiologie und Hygiene, aber auch große Fächer wie Chirurgie und Radiologie, die nicht unter den Krankheitsbildern im zweiten Teil besprochen wurden.



Das Buch zeichnet sich vor allem durch eine farbige Gliederung aus: Jedes Kapitel hat eine andere Farbe, Überschriften sind bunt unterlegt, Tabellen und Merksätze weisen eine eigene farbliche Markierung auf – das wird besonders optische Lern-typen beeindrucken. Unentbehrlich für das Lernen sind jedoch auch die überdurchschnittlich vielen Tabellen. Diese geben auf einen Blick im Text dargestellte Inhalte wieder und sind zum Lernen optimal. Der Text ist leicht verständlich und gut zu lesen. Zusätzlich markiert sind prüfungsrelevante Fakten.

Darüber hinaus bietet das Buch nach Kauf, wie viele neue Lehrbücher der Elsevier GmbH, einen Zugang zum Internetportal Student Consult. Hier findet sich das Buch online mit weiteren Links zum problemorientierten Lernen (POL), mit Abbildungen zum Download, aber auch mit interaktiven Lerneinheiten zur Wiederholung. Alles in allem ist dieses Buch ein sehr gelungenes Werk zur Prüfungsvorbereitung auf das Hammerexamen und kann allen Studenten, die in kurzer Zeit viel Wissen erwerben wollen, nur empfohlen werden.

Christina Breitbach,
Friedrichshafen

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Aktuelle Diagnostik und Therapieansätze

Alexander Röth und Ulrich Dührsen, Essen

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist klinisch durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Die Ursache ist eine Mutation des PIG(Phosphatidyl-Inositol-Glykan)-A-Gens der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle, wodurch es zum Verlust des GPI(Glykosylphosphatidylinositol)-Ankers und entsprechend verankerter Proteine auf der Oberfläche der betroffenen Zellreihen kommt. Die Diagnose wird mit Hilfe der Durchflusszytometrie gestellt, wodurch auch Art und Größe des PNH-Klons bestimmt werden können. Im Vordergrund der Behandlung steht die symptomatische Therapie. Bei sehr schweren Verläufen bietet die allogene Knochenmarktransplantation eine kurative Option. Ein neuer Ansatz in der Behandlung der PNH ist die Hemmung der terminalen Komplementstrecke durch einen monoklonalen Antikörper (Eculizumab). Hierdurch konnte in Studien die komplementvermittelte intravasale Hämolyse gehemmt, der Transfusionsbedarf gesenkt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und auch das Risiko für thromboembolische Ereignisse gesenkt werden, welche die Haupttodesursache der PNH darstellen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:96-101.

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist durch die klassische klinische Trias hämolytische Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Die Ausprägung und Kombination der einzelnen Symptome gestaltet sich jedoch sehr variabel. Auch der zeitliche Verlauf kann sehr unterschiedlich sein, teils mit einer chronischen Symptomatik, teils mit schubartigen Exazerbationen. Zu einem großen Teil überwiegen die chronischen Verläufe. Die namensgebende Hämoglobinurie (Abb. 1) tritt nur bei einem Teil der Patienten auf [1, 2].

Pathophysiologie

Der PNH liegt eine erworbene Mutation des PIG(Phosphatidyl-Inositol-Glykan)-A-Gens auf dem X-Chromosom einer

oder mehrerer pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen zugrunde. Die Nachkommen der mutierten Stammzelle können sich ausbreiten und einen mehr oder weniger großen Anteil des gesamten blutbildenden Systems einnehmen. Das Genprodukt des PIG-A-Gens, die N-Acetylglucosaminyltransferase, ist verantwortlich für die Biosynthese des GPI(Glykosylphosphatidylinositol)-Ankerproteins. Der GPI-Anker ist notwendig für die Verankerung der verschiedensten Oberflächenproteine in der Zellmembran. Je nach Art der Mutation sind die GPI-Anker teilweise oder vollständig defekt. Die fehlende Expression der GPI-verankerten Proteine führt in den betroffenen Zellreihen zu einer Funktionseinschränkung, die für die unterschiedlichen Symptome der PNH verantwortlich ist [3, 4].

Die *Coombs-negative Hämolyse* und *Hämoglobinurie* sind Leitsymptome der PNH. Die Ursache hierfür ist eine defekte Bindung der komplementregulierenden Membranfaktoren CD 55 (DAF = decay accelerating factor) und CD 59 (MIRL = membrane inhibitor of reactive lysis) durch das Fehlen des GPI-Ankers auf den Erythrozyten. Diese Faktoren schützen physiologischerweise die Erythrozyten vor der Anlagerung von aktivierten autologen Komplementkomponenten und damit der komplementvermittelten Zelllyse. Der Umfang der Hämolyse ist abhängig von der Größe des



Abb. 1. Leitsymptom der PNH: die Hämoglobinurie
Hier dargestellt ist der typische dunkle Morgenurin eines PNH-Patienten, der zur Namensgebung der Erkrankung führte. Es liegt hier aber eine chronische Hämolyse vor, und die morgendliche Dunkelfärbung ergibt sich durch die Konzentrierung des Morgenurins. Wie dargestellt verschwindet die Dunkelfärbung im Laufe des Tages.

Dr. med. Alexander Röth, Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen, Klinik für Hämatologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: alexander.roeth@uni-due.de

Tab. 1. Klinische Symptome bei Diagnosestellung der PNH [mod. nach 5]

| Symptome | Häufigkeit |
|----------------------------------|------------|
| Anämie-Symptome | 35 % |
| Hämoglobinurie | 26 % |
| Hämorrhagien | 18 % |
| Aplastische Anämie | 13 % |
| Gastrointestinale Beschwerden | 10 % |
| Hämolytische Anämie und Ikterus | 9 % |
| Eisenmangelanämie | 6 % |
| Thromboembolische Komplikationen | 6 % |
| Infektionen | 5 % |
| Neurologische Symptome | 4 % |

PNH-Klons und damit der Menge betroffener Zellen. Unbehandelt verläuft die Hämolyse in der Regel chronisch mit Episoden von hämolytischen Krisen oder Paroxysmen mit dem typischen colarfarbenen Morgenurin (Abb. 1). Diese Krisen können durch Infektionen, Kontrastmittel, Operationen oder aber auch durch starke körperliche Belastung ausgelöst werden [5, 6].

Venöse Thrombosen, insbesondere intraabdominal (Milzvenen-, Pfortader-, Leberventhrombosen [Budd-Chiari-Syndrom]) oder zerebral, stellen ein weiteres Leitsymptom der PNH dar. Etwa die Hälfte aller PNH-Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Thrombose, und etwa ein Drittel stirbt als Folge davon [1, 2]. Die genaue Ursache der Thromboseneigung konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Man nimmt an, dass GPI-defiziente Thrombozyten leichter durch Komplement aktiviert werden können als normale Thrombozyten. Dies führt zu einer höheren Prothrombinase-Aktivität und zur Thrombusbildung. Als alternativer Mechanismus wird auch eine direkte Aktivierung der Gerinnungskaskade durch die intravaskuläre Hämolyse diskutiert [7, 8]. Eine PNH sollte deshalb insbesondere bei Patienten mit Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen und jungem Alter ausgeschlossen werden.

Viele PNH-Patienten zeigen initial eine Zytopenie, die von einer isolierten subklinischen Verringerung einer Zelllinie bis hin zu einer schweren aplastischen Anämie reichen kann [1]. Die Zytopenie und das Fehlen von funktionell wichtigen Oberflächenproteinen auf Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten führen zu einer Kompromittierung des Immunsystems. Auch entwickeln Patienten mit einer aplastischen Anämie häufig sekundär eine PNH [9].

Diagnose

Die Diagnose der PNH ist oft schwierig, da die initiale Symptomatik vielgestaltig ist und die Hämoglobinurie in etwa 75 % der Fälle fehlt. Die klinischen Symptome bei Diagnosestellung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Man nimmt an, dass einige Symptome der PNH, wie Dysphagie, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, aber auch Kopfschmerzen und erektile Dysfunktion, durch eine Beeinträchtigung der glattmuskulären Funktion aufgrund der Bindung von

Stickstoffmonoxid (NO) an freies Hämoglobin hervorgerufen werden. Typischerweise treten diese Beschwerden insbesondere während hämolytischer Krisen der PNH auf [10, 11].

Die Durchflusszytometrie hat sich als Methode der Wahl für die Diagnose der PNH etabliert [12, 13]. Hierdurch lässt sich das Fehlen der GPI-verankerten Oberflächenproteine auf sämtlichen hämatopoetischen Linien nachweisen. Man unterscheidet Zellen, denen Oberflächenproteine vollständig fehlen (Typ-III-Zellen) von Zellen mit nur teilweise Verlust (Typ-II-Zellen). Zellen mit normaler Expression der untersuchten Oberflächenproteine werden als Typ-I-Zellen bezeichnet.

Die Mindestanforderung für die Diagnose der PNH ist das Fehlen von mindestens zwei verschiedenen GPI-verankerten Proteinen auf mindestens zwei Zellreihen. Der Anteil des PNH-Klons an der Hämatopoese kann am besten anhand des Anteils der GPI-defizienten Granulozyten abgeschätzt werden, da dieser durch Hämolyse oder Transfusionen nicht beeinflusst wird.

Andere diagnostische Testverfahren, die die vermehrte Empfindlichkeit der PNH-Erythrozyten gegenüber komplementvermittelter Hämolyse (Zuckerwasser-Test, Säurehämolysetest [Ham-Test]) nachweisen, sind weniger spezifisch und sensitiv als die Durchflusszytometrie. Sie können unter Umständen im Rahmen von Screening-Untersuchungen hilfreich sein, alleine sind sie jedoch nicht ausreichend, um die Diagnose der PNH zu sichern [14].

Die grundlegenden Empfehlungen zur Diagnostik der PNH sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Durchflusszytometrie ermöglicht es auch, die Größe des PNH-Klons im Verlauf zu untersuchen. Die Untersuchungsfrequenz richtet sich hierbei nach unterschiedlichen Faktoren. Bei neudiagnostizierten PNH-Patienten mit einem großen PNH-Klon (> 90%) wird empfohlen, die Klongröße zunächst nach sechs Monaten und danach jährlich zu kontrollieren. Patienten mit einer aplastischen Anämie und keinem oder einem sehr kleinen PNH-Klon sollten dagegen zunächst alle drei Monate für mindestens zwei Jahre untersucht werden. Bei einer nur mäßigen Klongröße von etwa 20 bis 80% sollten ebenso engmaschige Kontrollen durchgeführt werden, um eine schnelle Expansion des PNH-Klons nicht zu übersehen. Grundsätzlich gilt jedoch, dass plötzliche Veränderungen des Blutbilds oder des Lactatdehydrogenase(LDH)-Werts Anlass geben sollten, die PNH-Klongröße zu untersuchen [15].

Tab. 2. Empfehlung zur Diagnostik der PNH [mod. nach 16]

| |
|---|
| Blut- und Laborparameter: |
| Blut- und Differenzialblutbild, Retikulozyten LDH, indirektes Bilirubin, Haptoglobin |
| FACS-Analyse GPI-verankerter Proteine: |
| Mindestens 2 Zellreihen (z. B. Granulozyten und Erythrozyten) |
| Knochenmarkdiagnostik: |
| Zytologie Histologie Zytogenetik |

FACS: Durchflusszytometrie (fluorescence activated cell sorting)

Klassifikation der PNH

In Abhängigkeit von der klinischen Manifestation und dem Verlauf wird die PNH gemäß der Empfehlung der „International PNH Interest Group“ (IPIG) in drei Gruppen eingeteilt [16]:

- **Klassische PNH:** Patienten mit intravaskulärer Hämolyse (Retikulozytose, Erhöhung von LDH und indirektem Bilirubin, Erniedrigung von Haptoglobin) ohne Anhalt für eine andere Knochenmarkerkrankung.
- **PNH im Rahmen anderer Knochenmarkerkrankungen (aplastische Anämie/refraktäre Anämie/MDS):** Patienten mit Zeichen der Hämolyse und zusätzlich bestehender oder vorausgegangener Knochenmarkerkrankung. Entscheidend ist hier die Knochenmarkdiagnostik mit Zyto-genetik zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer aplastischen Anämie, eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer anderen Myelopathie (z. B. Myelofibro-se).
- **Subklinische PNH (PNH-sc):** Hier finden sich keine Hinweise auf Hämolyse. Durch die sensiblen Nachweis-methoden können auch die kleinsten GPI-defizienten Populationen nachgewiesen werden. Diese Form tritt häufig im Zusammenhang mit anderen hämatologischen Systemerkrankungen wie aplastischer Anämie oder MDS auf.

Therapie

Die PNH ist eine benigne hämatologische Erkrankung mit chronischem Verlauf und einer mittleren Überlebenszeit von etwa 10 bis 15 Jahren. Zu den prognostischen Faktoren bei Diagnosestellung, die mit einer geringeren Überlebens-wahrscheinlichkeit assoziiert sind, gehören ein Alter über 55 Jahre, Auftreten von Thrombosen, Entwicklung einer Panzytopenie, der Übergang in ein MDS oder eine akute Leuk-ämie. Im Langzeitverlauf sind bei etwa 15% der Patienten auch spontane klinische Remissionen beschrieben worden [1]. Dies sollte bei therapeutischen Entscheidungen berück-sichtigt werden. Eine Übersicht über die therapeutischen Optionen der PNH ist in **Tabelle 3** dargestellt. Für weitere therapeutische Optionen (z. B. Einsatz von Androgenen) wird auf Übersichtsarbeiten verwiesen [16].

Supportive Therapie

Im Vordergrund der symptomatischen Behandlung der PNH steht die Transfusion von Leukozyten-depletierten Erythro-zytenkonzentraten. Es ist nicht notwendig, gewaschene Erythrozytenkonzentrate zu verwenden. Mögliche Beden-ken, dass residuelles Spenderplasma der transfundierten Konzentrate eine hämolytische Krise auslösen könnte, konnten nicht bestätigt werden [17].

Eine Gabe von rekombinantem humanem Erythropoetin sollte nur erwogen werden, wenn ein absoluter oder rela-tiver Erythropoetin-Mangel besteht. Hierunter muss dann eine engmaschige Kontrolle der Hämolyseparameter erfol-gen, da durch die gesteigerte Produktion GPI-defizienter Erythrozyten die Gefahr einer hämolytischen Krise be-steht.

Tab. 3. Therapeutische Optionen der PNH [mod. nach 16]

| |
|---|
| Kurativ |
| Allogene Stammzelltransplantation |
| Symptomatische Therapie |
| Substitution von Erythrozytenkonzentraten |
| Erythropoetin bei absolutem oder relativem Mangel |
| Folsäure- und ggf. Eisen-Substitution (unter Kontrolle der Eisenspeicher) |
| Prävention und ggf. frühzeitige Behandlung von bakteriellen Infektionen |
| Steroide |
| Antikoagulation |
| Immunsuppressive Behandlung |
| Komplementinhibition mit Eculizumab (Soliris®) |

PNH-Patienten verlieren durch die Hämoglobin- und Hä-mosiderinurie Eisen und haben deshalb typischerweise niedrige Ferritin-Werte. Hier sollte entsprechend eine orale Substitution mit Eisen unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung) erfolgen. Eine intravenöse Gabe von Eisen sollte vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischer Schub ausgelöst werden kann. Bei einer zusätzlichen hämatopoetischen Insuffizienz kann es aber auch zu einer Eisenüberlagerung kommen. Aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark wird weiterhin die Gabe von Folsäure (5 mg/ Tag p. o.) empfohlen.

Exazerbationen der PNH mit hämolytischen Krisen werden häufig in zeitlichem Zusammenhang mit Infektionen beobachtet, da diese zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen können. Daher sollten Infektionen frühzeitig und konsequent empirisch antibiotisch therapiert werden [16].

Glucocorticoide

Die Therapie mit Glucocorticoiden ist sowohl für die chro-nische Hämolyse als auch für die akute Krise umstritten [18–20]. Es handelt sich hierbei um eine rein empirische Therapie, und es fehlen randomisierte Studien, die ihre Wirksamkeit beweisen. Einige Patienten scheinen jedoch gut und in kurzer Zeit auf eine Glucocorticoid-Therapie an-zusprechen (0,25–1,0 mg/kg Körpergewicht Prednison). Das schnelle Ansprechen der Hämolyse unter der Therapie, oft schon innerhalb von 24 Stunden, spricht dafür, dass dies möglicherweise durch eine Hemmung des Komplement-systems erzielt wird. Der Hauptnutzen einer Glucocorti-coid-Therapie besteht in der möglichen Abschwächung der hämolytischen Krisen. Unter diesen Umständen kann eine kurzfristige Glucocorticoid-Stoßtherapie Schwere und Dauer der Krise günstig beeinflussen, und die Komplika-tionen einer Glucocorticoid-Dauertherapie können vermei-den werden. Eine Dauertherapie mit Glucocorticoiden ist nicht indiziert [16].

Antikoagulation

Nach stattgehabter Thrombose muss eine lebenslange Anti-koagulation mit Cumarinen erfolgen. Auch Heparine kön-nen bei der PNH sicher eingesetzt werden. Bei Patienten mit einem > 50%igen Anteil an GPI-defizienten Granulozyten und fehlenden Kontraindikationen gegen eine Antikoagu-

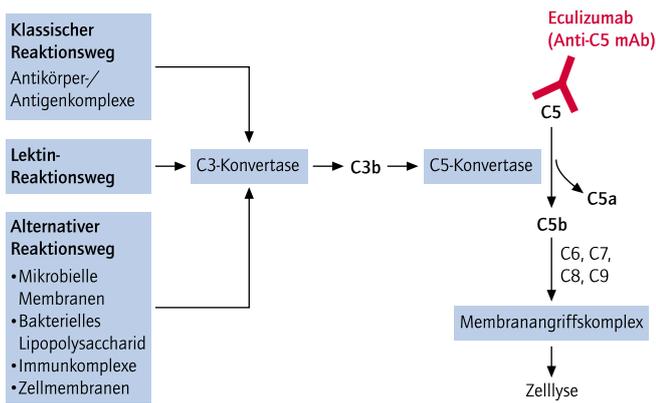


Abb. 2. Die Komplementkaskade und Eculizumab

Die Aktivierung des Komplementsystems führt zur Bildung des Membranangriffskomplexes und so zur Zellyse. Die Spaltung von C5 ist der entscheidende Schritt für den Ablauf der Komplementendstrecke. Durch den Anti-C5-Antikörper Eculizumab (Soliris®) kann diese Aktivierung effektiv blockiert werden.

lation sollte eine primär prophylaktische Antikoagulation mit Cumarinen erwogen werden. Eine retrospektive Analyse konnte hier zeigen, dass diese Gruppe der PNH-Patienten ein etwa achtfach höheres Risiko für eine Thrombose im Verlauf von zehn Jahren besitzt (44% vs. 5,8%) [21].

Immunsuppressive Behandlung

Eine immunsuppressive Therapie sollte zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität nicht durchgeführt werden. Diese sollte nur im Rahmen von Studien zur Therapie etwaiger der PNH zugrunde liegenden Knochenmarkserkrankungen (z. B. aplastische Anämie, MDS) erfolgen.

Komplementinhibition durch Eculizumab

Eine völlig neue Therapiestrategie stellt die Inhibition des Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (Soliris®) bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 (Abb. 2). Hierdurch wird das Fehlen der physiologischen komplementregulierenden Proteine auf der Oberfläche der Erythrozyten kompensiert und die intravasale Hämolyse und Hämoglobinurie fast vollständig unterbunden. Die Applikation von Eculizumab führt zu einer raschen und anhaltenden Verringerung der terminalen Komplementaktivität. Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 µg/ml reichen für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravasculären Hämolyse bei den meisten PNH-Patienten aus. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 11,3 ± 3,4 Tage und ein Steady-State wird nach etwa 49 bis 56 Tagen erreicht [22].

Ergebnisse klinischer Studien

Nach einer initialen Studie bei elf PNH-Patienten [23] wurde Eculizumab in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenter-Phase-III-Studie mit 87 transfusionsabhängigen PNH-Patienten untersucht

(TRIUMPH-Studie) [24]. Hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der Hämolyse mit einem hochsignifikanten Abfall der LDH-Werte. Die Hämoglobin-Konzentration konnte bei 49% der Patienten im Eculizumab-Arm stabilisiert werden gegenüber 0% im Placebo-Arm. Während der 26-wöchigen Studiendauer benötigten die Patienten des Placebo-Arms im Median zehn Erythrozytenkonzentrate gegenüber null im Median im Eculizumab-Arm. Weiterhin zeigte sich auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der PNH-Patienten unter Eculizumab (FACIT-Fatigue und EORTC-QLQ-Fragebogen). Interessanterweise konnten auch PNH-typische Symptome wie Dysphagie, Bauchschmerzen und erektile Dysfunktion durch Eculizumab gebessert werden [11, 25]. Die Fortsetzung der Pilotstudie und die aktuell laufenden Studien (TRIUMPH, SHEPHERD) zeigen, dass eine Dauerbehandlung mit Eculizumab über nun mehr als fünf Jahre gut verträglich und effektiv ist.

Trotz der fast vollständigen Hemmung der intravasculären Hämolyse durch Eculizumab kommt es nicht zu einer vollständigen Normalisierung aller Hämolyseparameter wie Haptoglobin, Hämopectin oder Bilirubin. Dies deutet darauf hin, dass hier eine zusätzliche extravasculäre Hämolyse eine Rolle spielt, die durch die Hemmung der terminalen Komplementstrecke möglicherweise nicht beeinflusst werden kann [10].

Darüber hinaus ergab die Auswertung aller 195 mit bisher über 250 Behandlungsjahren mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse um 85% (7,37 vs. 1,07 thromboembolische Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Interessanterweise konnten darüber hinaus auch thromboembolische Ereignisse bei bereits antikoagulierten PNH-Patienten signifikant um 94% reduziert werden (10,61 vs. 0,62 thromboembolische Ereignisse pro 100 Patientenjahre) [26]. Möglicherweise muss deshalb auch die Indikation für eine primär prophylaktische Antikoagulation unter einer Therapie mit Eculizumab neu diskutiert werden.

Eculizumab wurde im Juni 2007 in Europa für die Behandlung der PNH zugelassen. Die **Abbildung 3** zeigt das Therapieschema von Eculizumab und den Behandlungsablauf.

Nebenwirkungen und Risiken

Bei den bislang 195 mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten sind schwerwiegende Nebenwirkungen nicht aufgetreten. Insgesamt berichteten die behandelten Patienten nur über unspezifische Nebenwirkungen wie Kopf- oder Rückenschmerzen, respiratorische Infekte, Übelkeit, Pyrexie, Myalgie und Müdigkeit, die in den meisten Fällen nur leichter bis mittelschwerer Ausprägung waren. Im Rahmen der TRIUMPH-Studie waren *Kopfschmerzen* das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis unter Eculizumab. Diese waren lediglich leicht ausgeprägt und auf die beiden Erstgaben von Eculizumab begrenzt.

Da die Therapie mit Eculizumab einen Teil der natürlichen Immunabwehr blockiert, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Erregern, deren Elimination in besonderem Maße von einem funktionsfähigen Komplementsystem abhängt, insbesondere mit *Meningokokken*. Entsprechend darf eine Therapie mit Eculizumab bei Patienten mit einer nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis*

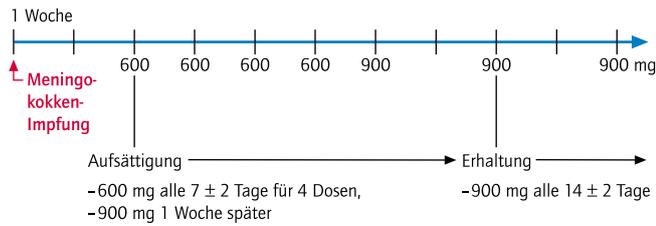


Abb. 3. Therapieschema von Eculizumab

Hier dargestellt ist der Ablauf der Behandlung mit Eculizumab. Voraussetzung ist die Impfung gegen Meningokokken mindestens 2 Wochen vor dem geplanten Therapiebeginn. Danach erfolgt eine Aufsättigung mit der Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von einer fünften Gabe von 900 mg Eculizumab und im Rahmen der Erhaltungstherapie mit 900 mg Eculizumab alle 2 Wochen. Die Applikation von Eculizumab erfolgt jeweils intravenös über mindestens 35 Minuten gefolgt von einer 60-minütigen Nachbeobachtung.

sowie bei einem bekannten oder auch dem Verdacht auf einen erblichen Komplementdefekt nicht eingeleitet werden. Weiterhin muss mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn eine Impfung gegen Meningokokken mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden. Unter einer laufenden Therapie mit Eculizumab muss die Impfung alle zwei Jahre wiederholt werden. Im Rahmen der klinischen Studien mit Eculizumab war es bei zwei Patienten zu einer Meningokokken-Infektion gekommen, obwohl alle 195 PNH-Patienten aufgrund des vorhergesehenen Risikos geimpft worden waren. Nur durch die konsequente Diagnostik und Behandlung konnten hier schwerwiegende Komplikationen vermieden werden. Die Patienten sollten deshalb bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (z. B. Kopfschmerzen unter anderem mit Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrheitszustand) entsprechend eines Risikoplans umgehend Kontakt mit einem Arzt aufnehmen, und gegebenenfalls sollten eine weitere Abklärung und Therapie eingeleitet werden.

PNH-Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, sollten durch regelmäßige Messungen der LDH-Werte weiter auf eine intravaskuläre Hämolyse hin überwacht werden. Hier kann unter Umständen eine Anpassung der Eculizumab-Dosis innerhalb des empfohlenen Dosierungsplans von 14 ± 2 Tagen während der Erhaltungstherapie (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein [22].

Behandlungsabbruch

Patienten, die die Behandlung mit Eculizumab abbrechen, sollten auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwerwiegende Hämolyse ist gekennzeichnet durch einen deutlichen Anstieg der LDH-Werte über die Werte unter der Eculizumab-Therapie in Verbindung mit einer Abnahme der PNH-Erythrozytenklonggröße um mehr als 25% innerhalb einer Woche oder kürzer, einen Hämoglobinwert unter 5 g/dl oder eine Abnahme um mehr als 4 g/dl innerhalb einer Woche oder weniger. Weitere Anzeichen wären aber auch Angina pectoris, Anstieg des Serumcreatinin-Werts um 50%, Veränderung des Geisteszustands oder aber auch das Auftreten einer Thrombose. Entsprechend

muss jeder Patient nach Behandlungsabbruch für mindestens acht Wochen engmaschig überwacht werden, um eine schwere Hämolyse oder andere Komplikationen zu erkennen. Sollte eine schwere Hämolyse auftreten, müssen entsprechend Erythrozytenkonzentrate substituiert werden, und gegebenenfalls kann auch die erneute Gabe von Eculizumab erwogen werden. In den klinischen Studien für PNH-Patienten brachen bislang 16 Patienten aufgrund verschiedenster Gründe die Behandlung mit Eculizumab ab. Hierbei wurden aber keine schwerwiegenden Hämolysen beobachtet [22].

Experimentelle Therapieansätze

Ein experimenteller Behandlungsansatz besteht darin, die Expression von CD59, die, wie bereits dargestellt, wesentlich für die Hemmung der komplementvermittelten Hämolyse ist, auf der Oberfläche der PNH-Erythrozyten wieder herzustellen. Im Rahmen einer Studie wurde ein neuartiges synthetisch modifiziertes rekombinantes humanes CD59 (rhCD59-P, Prodaptin) getestet, das sich als lösliches Protein an die Oberfläche der Zellmembran bindet. Es wurde die Fähigkeit untersucht, den Mangel an CD59 sowohl in vitro auf humanen Erythrozyten als auch in vivo in einem murinen Modellsystem zu korrigieren. Die In-vitro-Behandlung von PNH-Erythrozyten mit Prodaptin führte zu einer Normalisierung der Präsenz von CD59 auf der Zelloberfläche und verhinderte so effektiv die komplementvermittelte Hämolyse. Auch im Mäusemodell konnte hiermit die Hämolyse unterbunden werden. Diese viel versprechenden Ergebnisse zeigen einen möglichen weiteren neuen Ansatzpunkt für die Behandlung der PNH auf [27].

Knochenmarkstransplantation

Die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist die einzige potenziell kurative Therapie der PNH. Aufgrund unbefriedigender Langzeitüberlebensdaten (ca. 56%) und einer erheblichen transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität sollte die Indikation eng gestellt werden [28]. Mögliche Gründe hierfür wären beispielsweise eine sehr schwere und refraktäre hämolytische Anämie, eine rezidivierende, ausgeprägte und lebensbedrohliche Thromboseneigung, ein schwerer aplastischer Verlauf oder der Übergang in ein MDS. Die Möglichkeiten nicht-myeloablativer Konditionierungsregime sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [29].

PNH-Register und -Selbsthilfegruppe

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde von der „International PNH Interest Group“ (IPIG) eine weltweite Datenbank aufgebaut, die detaillierte therapeutische und epidemiologische Daten der PNH-Patienten erfassen soll. Hierdurch sollen neue Informationen über die Therapie und den Verlauf der PNH gewonnen werden (www.pnhsource.com).

Darüber hinaus finden sich weitere Informationen, insbesondere für betroffene Patienten, auf der Homepage der Deutschen PNH-Selbsthilfegruppe (www.pnh-info.de).

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)**Diagnosis and treatment options**

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is characterized by the clinical triad of hemolytic anemia, thrombophilia and cytopenia. This is caused by a mutation of the PIG(phosphatidylinositolglycan)-A gene of the pluripotent hematopoietic stem cell and this results in a deficiency of GPI(glycosylphosphatidylinositol)-anchors and GPI-anchored proteins on the surface of affected blood cells. Flow cytometry is the standard for diagnosis and measurement of type and size of the PNH clone. The treatment is mainly symptomatic. In case of severe complications during the course of the disease allogeneic bone marrow transplantation is the only curative option. A new treatment strategy is the inhibition of the terminal complement cascade with a monoclonal antibody (eculizumab). As shown in clinical studies this is efficient to reduce complement mediated intravascular hemolysis, reduce the need for transfusions, improve the quality of life in patients with PNH and reduce the risk for thromboembolic complications, which are the main cause of mortality in PNH.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, corpuscular hemolytic anemia, therapy, complement inhibition, eculizumab

Literatur

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253–8.
- Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348:573–7.
- Luzzatto L, Bessler M. The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 1996;3:101–10.
- Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:63–93.
- Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol* 1972;5:3–23.
- Hillmen P, Richards SJ. Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2000;108:470–9.
- Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, et al. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1993;82:1192–6.
- Hugel B, Socie G, Vu T, Toti F, et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood* 1999;93:3451–6.
- Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:91–101.
- Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:48–62.
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653–62.
- Schubert J, Alvarado M, Uciechowski P, Zielinska-Skowronek M, et al. Diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using immunophenotyping of peripheral blood cells. *Br J Haematol* 1991;79:487–92.
- Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1996;87:5332–40.
- Gupta R, Pandey P, Choudhry R, Kashyap R, et al. A prospective comparison of four techniques for diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Lab Hematol* 2007;29:119–26.
- Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:291–8.
- Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699–709.
- Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 1989;29:681–5.
- Issaragrisil S, Pankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1987;25:77–83.
- Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 1994;91:62–5.
- Zhao M, Shao Z, Li K, Chen G, et al. Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:398–401.
- Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587–91.
- Fachinformation Soliris®: Stand 2007
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552–9.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233–43.
- Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2005;90:ECR40.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123–8.
- Hill A, Ridley SH, Esser D, Oldroyd RG, et al. Protection of erythrocytes from human complement-mediated lysis by membrane-targeted recombinant soluble CD59: a new approach to PNH therapy. *Blood* 2006;107:2131–7.
- Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999;104:392–6.
- Hegenbart U, Niederwieser D, Forman S, Holler E, et al. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:689–97.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Ist eine Dosisanpassung von Linezolid (Zyvoxid®) bei übergewichtigen Patienten erforderlich?

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

Linezolid (Zyvoxid®) ist ein Oxazolidinon-Antibiotikum mit Wirkung auf grampositive Erreger und anaerobe Mikroorganismen. Wichtig ist seine Wirksamkeit gegen MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus) und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken). Zyvoxid® ist derzeit zugelassen zur Behandlung der ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonie sowie schwerer Haut- und

Weichgewebeeinfektionen durch sensible Erreger [1].

Bei übergewichtigen Patienten kann je nach Eigenschaften des Arzneistoffs eine Dosisanpassung erforderlich sein. Dosierungen werden beispielsweise auf das ideale Körpergewicht (Ideal-Body-Weight; IBW) oder das totale Körpergewicht (Total-Body-Weight; TBW) bezogen. Für die Einstufung des Patienten als übergewichtig wird der Körpermassenindex (Body-Mass-Index; BMI) verwendet. Ab einem BMI > 30 wird der Patient als übergewichtig (obesity) bezeichnet [3]. Alternativ erfolgt die Einstufung in Prozent IBW. Als adipös gelten Patienten mit > 125 % IBW.

Pharmakokinetik und Dosierung von Linezolid

Linezolid wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit ist bei intravenöser und oraler Applikation gleich. Das Verteilungsvolumen im Steady State entspricht mit 40 bis 50 Litern bei gesunden Erwachsenen ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig [1]. Linezolid hat eine gute Gewebepenetration, die Gewebekonzentrationen liegen in ähnlicher Höhe wie die Serumspiegel [6]. Für die antimikrobielle Wirkung von Linezolid ist die Dauer der Serumkonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wichtig, es handelt sich nicht um einen konzentrationsabhängigen Effekt [4].

Linezolid wird mit 2-mal täglich 600 mg dosiert. Eine Dosisanpassung

? Ist eine Dosisanpassung von Linezolid bei Übergewichtigen erforderlich?

! Primär nicht, bei Infektionen mit weniger empfindlichen Erregern kann eine Dosiserhöhung in Erwägung gezogen werden.

bei Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz ist laut Fachinformation nicht notwendig [1].

Pharmakokinetik und Dosierung bei Übergewichtigen

In der Fachinformation werden keine Informationen zur Dosierung bei Übergewichtigen aufgeführt [1]. Laut Auskunft der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung des Herstellers Pfizer ist bei übergewichtigen Patienten keine Dosisanpassung notwendig (November 2002; unveränderter Stand auf Nachfrage Juni 2007) [2].

Meagher et al. (2003) [7] untersuchten die Pharmakokinetik von Linezolid bei Patienten, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms behandelt wurden, darunter auch übergewichtige Patienten. Übergewichtige Patienten (n = 95; Gewicht > 30 % über IBW) zeigten im Vergleich zu normalen Patienten eine erniedrigte AUC und ein erhöhtes Verteilungsvolumen im Steady State. Angaben zur maximalen Se-

Korrespondenzanschrift:

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München, Apotheke Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München, Dorothea.Strobach@med.uni-muenchen.de

ADKA-Aminfo-Datenbank

Die ADKA-Aminfo-Datenbank ist eine internetbasierte Datenbank, die den technischen Rahmen für die schriftliche Beantwortung, Archivierung und statistische Auswertung von Anfragen an die Arzneimittelinformation ermöglicht. Zusätzlich bietet die Datenbank umfangreiche Recherchemöglichkeiten in den eigenen Daten. Jede Apotheke hat einen passwortgeschützten Zugriff auf die eigenen Daten, die von anderen nicht eingesehen werden können. Darüber hinaus steht allen Datenbanknutzern das FAQ-Modul (frequently asked questions) zur Verfügung, in dem von einem Expertenteam validierte Antworten zu aktuellen oder wiederkehrenden Fragestellungen hinterlegt sind.

Die ADKA-Aminfo-Datenbank wird vom Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. vertrieben. Eine Demo-Version kann unter www.adka-aminfo.de eingesehen werden. Der Vertrieb erfolgt über die ADKA-Serviceabteilung (service@adka.de). Für inhaltliche Fragen stehen die Mitglieder des Ausschusses Arzneimittelinformation und Kommunikation der ADKA zur Verfügung (siehe Demo-Version).

rumkonzentration und zur Halbwertszeit werden nicht genannt. Stein et al. (2005) [4] führten eine kleine Untersuchung mit sieben übergewichtigen Patienten (157–286 % IBW) mit Zellulitis durch. Die Patienten erhielten 2-mal täglich 600 mg Linezolid oral. Die Autoren fanden im Vergleich zu Normalpatienten erniedrigte Serumspiegel, die aber eine ausreichend lange hemmende Wirkung auf übliche Pathogene von Weichgewebeeinfektionen sicherstellten. Alle Patienten wurden erfolgreich behandelt. Mersfelder et al. (2005) [5] beschreiben einen Patienten mit einem Körpergewicht von 286 kg unter Linezolid-Therapie wegen bakterieller Zellulitis. Die Autoren fanden erniedrigte Maximalspiegel und ein deutlich erhöhtes Verteilungsvolumen im Vergleich zu Normalgewichtigen. Die Zunahme des Verteilungsvolumens war allerdings nicht proportional zum tatsächlichen Gewicht des Patienten im Vergleich zum IBW. Ursache ist wahrscheinlich der hydrophile Charakter von Linezolid. Gewichtsbezogene Dosierungen müssten sich an einem Wert zwischen IBW und TBW orientieren. Vorgeschlagen wird ein Dosierungsgewicht von

IBW + 27 % der Differenz zwischen TBW und IBW. Trotz geringerer Serumspiegel wurde der Patient erfolgreich mit der Standarddosierung therapiert.

Fazit

Insgesamt liegen wenige Informationen zur Pharmakokinetik und Dosierung von Linezolid bei übergewichtigen Patienten vor. In der Literatur beschrieben sind ein erhöhtes Verteilungsvolumen, erniedrigte maximale Serumspiegel und eine erniedrigte AUC im Vergleich zu Normalpatienten oder gesunden Probanden. In vorliegenden Fallberichten wurde die Standarddosierung mit therapeutischem Erfolg bei Übergewichtigen verwendet. Für die antibakterielle Wirkung von Linezolid ist nicht die absolute Höhe der erreichten Serumspiegel, sondern die Dauer der Linezolid-Konzentration über der MHK entscheidend. Bei normal sensiblen Erregern scheint auch bei übergewichtigen Patienten eine ausreichende Dauer der Linezolid-Konzentration über der MHK mit der Standarddosierung von 2-mal

600 mg erreicht zu werden, so dass primär keine Dosiserhöhung für übergewichtige Patienten erforderlich erscheint. Problematisch können Infektionen mit wenig sensiblen Erregern sein (mikrobiologische Testung), hier sollte eine Dosiserhöhung für übergewichtige Patienten in Erwägung gezogen werden.

Stand der Information: Juli 2007

Quellen

1. Fachinformation Zyvoxid®, Stand April 2007.
2. Fa. Pfizer, medizinisch-wissenschaftliche Abteilung, Dr. Timmler, 11/2002.
3. Krähenbühl S, et al. Variabilität der Arzneimitteltherapie. In: Jaehde U, et al. Lehrbuch der Klinischen Pharmazie. 2. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003:195–9.
4. Stein GE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother* 2005;39:427–32.
5. Mersfelder TL, et al. Linezolid pharmacokinetics in an obese patient. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:464–7.
6. Gee T, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843–6.
7. Meagher AK, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:548–53.

— Bücherforum —

Hepatitiden Rationale Diagnostik und Therapie

Herausgegeben von Michael Fuchs, mit einem Geleitwort von Wolfgang E. Fleig. Unter Mitarbeit von H. E. Blum, M. P. Manns, C. Neumann-Haefelin, K. Rösler, et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. XVIII, 197 Seiten, 35 Abbildungen, 42 Tabellen. Kunststoffeinfband 24,- Euro.

Das Ziel der Autoren, einen Ratgeber zur rationalen Diagnostik und Therapie häufiger Lebererkrankungen zu Verfügung zu stellen, ist meines Erachtens sehr gut gelungen. Der Herausgeber beschränkt sich auf die Besprechung der Virushepatitiden, der Autoimmunhepatitis sowie der alkoholischen und nichtalkoholischen

Steatohepatitis und möchte somit bewusst nicht mit einem hepatologischen Compendium konkurrieren. Das Büchlein besticht durch seine prägnante Darstellung der Krankheitsbilder, die klare Struktur der einzelnen Kapitel, verfasst von ausgewiesenen Experten und die praktischen Evidenz-basierten Empfehlungen zu relevanten praxisnahen Fragestellungen.

Die aktuelle Literatur wurde bei den Referenzen bis 2006 berücksichtigt, Tabellen und einige Grafiken tragen zum Verständnis und zur schnellen Orientierung bei.

Dieses knapp 200 Seiten umfassende Taschenbuch kann ohne Einschränkungen dem praktisch tätigen Arzt,



dem Medizinstudenten oder auch Kollegen im praktischen Jahr empfohlen werden.

Prof. Dr. med. Reinhart Zachoval,
München

Arzneimittelbedingte Leberschäden

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

Ein 9-jähriger Patient mit einem zerebralen Anfallsleiden weist bei einer Routine-Kontrolle erhöhte Leberenzym-Serumaktivitäten auf. Die Hepatitis-Serologie ist negativ. Die Medikation besteht seit mehreren Jahren aus Levetiracetam, Ethosuximid und Sultiam. Frühere Leberenzym-Kontrollen, zuletzt vor etwa 6 Monaten, waren unauffällig gewesen.

- Könnte die Medikation mit der Erhöhung der Leberenzym-Serumaktivitäten in Zusammenhang stehen?
- Wie können arzneimittelbedingte Leberschäden eingeteilt werden?
- Welche Risikofaktoren für eine arzneimittelinduzierte Lebertoxizität sind bekannt?
- Welche Therapie ist bei toxischen Leberschäden durch Arzneimittel sinnvoll?

Hintergrund

Die Zahl der Medikamente, die Nebenwirkungen an der Leber verursachen können, ist ungewöhnlich hoch. Die in der Leber gebildeten Arzneistoffmetaboliten sind oftmals sehr reaktiv und auch sehr toxisch. Neben anderen Organen steht die Leber im Mittelpunkt von arzneimittelbedingten unerwünschten Wirkungen, da sie eine wichtige Rolle für den Arzneimetabolismus spielt. Arten und Schweregrade arzneimittelbedingter Leberschäden sind vielfältig. Das Spektrum reicht von minimalen unspezifischen Veränderungen von Laborparametern ohne klinische Konsequenz bis zu akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis, akutem Leberversagen, prothrahiertes Cholestase, Zirrhose und Lebertumoren [1].

? Können Arzneimittel zu Leberschäden führen?

! Ja, eine Vielzahl von Arzneimitteln kann Leberschäden verursachen (Tab. 1). Dabei ist zwischen obligaten Leberschäden (nach Überdosierung, vorhersehbar, dosisabhängig) und fakultativen Leberschäden (normale Dosierung, nicht vorhersehbar) zu unterscheiden.

? Wie können arzneimittelbedingte Leberschäden reduziert werden?

! Der behandelnde Arzt sollte potenziell lebertoxische Medikamente und Risikofaktoren toxischer Leberschädigungen kennen und bei seiner Arzneimittelverordnung berücksichtigen.

Die arzneimittelbedingten Lebererkrankungen verlaufen zum großen Teil subklinisch und anikterisch, so dass eine genaue Angabe der Prävalenz schwierig ist. Bei 2 % aller mit einem Ikterus ins Krankenhaus eingewiesenen Patienten liegt eine medikamentös-toxische Ursache vor, bei älteren Patienten sind es bis zu 20 %.

Leberschäden durch Antiepileptika

Der hier vorliegende Fall handelt von einem 9-jährigen Patienten mit zerebralem Anfallsleiden. Er wies erhöhte Leberenzym-Serumaktivitäten auf:

- Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase): 174 I.E./l
- Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase): 436 I.E./l
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT): 454 I.E./l

Der Patient erhielt folgende Antiepileptika:

- Levetiracetam (Keppra®) (2 x 500 mg/d)
- Ethosuximid (Petnidan®) (2 x 250 mg/d)
- Sultiam (Ospolot®) (2 x 100 mg/d)

Diese Antiepileptika weisen im Gegensatz zu den meisten klassischen Antiepileptika (z. B. Valproinsäure, Phenytoin) seltener hepatische Nebenwirkungen auf. Auch eine spezifische Interaktionsträchtige Kombination ist nicht dabei. Im Einzelnen ist für

Sultiam eine Kasuistik publiziert [2], in der über einen progredienten Anstieg der Leberenzym-Serumaktivität berichtet wird. Für Ethosuximid werden „gelegentliche“ Erhöhungen der Leberenzym-Serumaktivitäten angegeben [3]. Keine Angaben sind dagegen für Levetiracetam zu finden [4]. Da keine zeitliche Korrelation zwischen Therapie- und Nebenwirkungsbeginn für eine Kausalitätsbeurteilung herangezogen werden kann, sind ein Absetzen einzelner Medikamente und ein Austausch gegen andere Antiepileptika in Erwägung zu ziehen. Die Reihenfolge des Absetzens (Sultiam, Ethosuximid, dann Levetiracetam) kann sich an der publizierten Häufigkeit für das Auftreten von arzneimittelinduzierten Lebererkrankungen orientieren und sollte bis zur gewünschten Besserung bzw. Normalisierung der Leberenzym-Serumaktivität beibehalten werden.

Klassifizierung von Leberschäden

Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen Arzneimitteln, die eine potenziell letal verlaufende Leberschädigung hervorrufen können (siehe Kasten).

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de
Priv.-Doz. Dr. Klaus Mörike, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen,
E-Mail: klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

Arzneimittel mit potenziell tödlich verlaufender Lebertoxizität

Allopurinol, Amiodaron, Carbimazol, Chlorpromazin, Clozapin, Dantrolen, Desipramin, Disulfiram, Erythromycin, Imipramin, Indometacin, Isoniazid, Mercaptopurin, α -Methyl dopa, Minocyclin, Ofloxacin, Paracetamol, Phenytoin, Propylthiouracil, Pyrazinamid, Sulfasalazin, Tetracyclin, Tiabendazol, Valproinsäure

Arzneimittelbedingte Leberschäden können wie folgt eingeteilt werden:

■ **Obligate Form**

Die obligate, durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung tritt bei *Überdosierung* auf (toxisch im engeren Sinne) und ist eindeutig *vorhersehbar*. Die Schwere der Schädigung ist *dosisabhängig*. Beispiele sind Halothan, Mercaptopurin oder Paracetamol [3].

■ **Fakultative Form**

Die fakultative Leberschädigung ist bei normaler Dosierung der Arzneimittel *nicht vorhersehbar*.

Im vorliegenden Fall ist aufgrund der wenigen Berichte zu hepatischen Nebenwirkungen der verschiedenen Antiepileptika von einer fakultativen Leberschädigung auszugehen.

Risikofaktoren für eine toxische Leberschädigung werden in beeinflussbare und genetische Faktoren unterteilt (Tab. 1).

Klinik

Die klinische Symptomatik arzneimittelbedingter Leberschädigungen umfasst Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Pruritus und Exanthem. Auffällige Symptome sind Ikterus sowie Stuhlfärbung und Dunkelfärbung

des Urins. Die Diagnose arzneimitteltoxischer Lebererkrankungen ist aufgrund der Medikamentenanamnese, der klinischen Symptomatik und der Laborbefunde zu vermuten. Die Verdachtsdiagnose einer arzneimittelbedingten Leberschädigung ist aber erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen der Leber und der Gallenwege möglich. Eine Biopsie kann die Differenzialdiagnose unterstützen. Oft wird die Diagnose einer arzneimittelbedingten Leberschädigung wegen des *uncharakteristischen klinischen Bilds* verzögert gestellt.

Therapie

Die Therapie der arzneimittelbedingten Lebertoxizität erfordert ein sofortiges Absetzen des unter Verdacht stehenden Medikaments, unabhängig davon, ob es sich um die obligate oder die fakultative Form der Leberschädigung handelt. Für die fakultative arzneimittelbedingte Lebererkrankung ist eine spezifische medikamentöse Therapie nicht gesichert. Doch ist in Einzelfällen eine Glucocorticoid-Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einer allergischen oder anderen immunologisch bedingten Reaktion, bereits erfolgreich eingesetzt worden. Bei einer Überdosierung mit Paracetamol, die der obligaten arzneimittelbedingten Leberschädigung zugerechnet wird, muss neben primärer Giftentfernung die intravenöse, hoch dosierte Gabe von Acetylcystein zur Elimination der toxischen Metaboliten angeschlossen werden. Bei einem fulminanten Verlauf mit akutem Leberversagen, ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl.

Die Prognose arzneimittelbedingter Leberschädigungen wird durch früh-

Tab. 1. Risikofaktoren toxischer Leberschädigungen

| | |
|--------------------------------|---|
| Beeinflussbare Faktoren | Hohe Dosierung |
| | Lange Therapiedauer |
| | Polypharmakotherapie |
| | Alkoholkonsum |
| | Übergewicht |
| | Diabetes mellitus |
| | Vorbestehende Leber- und Nierenerkrankungen |
| Genetische Faktoren | Enzymdefekte |
| | Geschlecht |
| | Alter |

zeitige Erkennung und das rasche Absetzen der Medikation deutlich verbessert.

Zusammenfassung

Verschiedenste Arzneimittel können eine Leberreaktion hervorrufen und die Ursache für Leberschädigungen bis hin zu einem lebensbedrohlichen akuten Leberversagen sein. Für den Arzt ist es wichtig, bei der medikamentösen Behandlung an potenziell toxische Leberschäden durch Medikamente zu denken und die Risikofaktoren zu berücksichtigen.

Literatur

1. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity 2005. J Clin Gastroenterol 2005;39:S83–9.
2. Brockmann K, Hanefeld F. Progressive elevation of liver enzymes in a child treated with sulthiame. Neuropediatrics 2001;32:165–6.
3. Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH (Hrsg.). Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Urban & Fischer. München, Jena 1999.
4. Teschke R. Leberschäden durch Arzneimittel. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:1953–7.

Klinische Studien

Schlaganfall

Frühe Sekundärprävention des Schlaganfalls mit Thrombozytenfunktionshemmern und CSE-Hemmern: Die FASTER-Studie

In der frühen Sekundärprävention ischämischer Ereignisse nach transien- ter ischämischer Attacke (TIA) und leichtem Schlaganfall scheint eine Kombinationstherapie von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einer ASS-Monotherapie überlegen zu sein. Eine therapeutische Wirkung des frühen Einsatzes von Simvastatin konnte nicht belegt werden.

Bei Patienten mit transien- ter ischämischer Attacke (TIA) und leichtem Schlaganfall besteht insbesondere in den ersten Tagen nach dem Ereignis ein hohes Risiko, einen Schlaganfall oder erneuten Schlaganfall zu erleiden. Einige der randomisierten Studien wie die CARESS-Studie und die MATCH-Studie hatten Hinweise darauf gegeben, dass die Kombination von Clopidogrel (Plavix® und Iscover®) und Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®, ASS) einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel in der frühen Sekundärprävention des Schlaganfalls überlegen ist. Darüber hinaus gibt es retrospektive Daten, die darauf hinweisen, dass möglicherweise die frühe Gabe eines CSE-Hemmers vaskuläre Ereignisse in der Frühphase nach TIA oder Schlaganfall verhindern kann. Diese Fragestellung wurde aber nicht in einer randomisier- ten Studie untersucht.

Studienziel und -design

Die FASTER-Studie ist eine Phase-II- Studie, in die 392 Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Sym- ptome eingeschlossen wurden. In einem faktoriellen Design erhielten sie entweder 81 mg ASS als Monothe- rapie oder in Kombination mit Clo- pidogrel in einer initialen Dosis von 300 mg und einer Erhaltungsdosis von 75 mg. Die Patienten wurden darüber

hinaus auf Simvastatin 40 mg oder Pla- zebo randomisiert. Alle Patienten wur- den prospektiv über 90 Tage verfolgt. Der primäre Endpunkt war Schlagan- fall nach 90 Tagen, ischämische In- sulte und zerebrale Blutungen ein- geschlossen. Als Sicherheitskriterien wurden Blutungskomplikationen und Muskelbeschwerden unter Gabe von Simvastatin erfasst.

Studienergebnis

Innerhalb der ersten 90 Tage erlitten in der Kombinationsgruppe von Clo- pidogrel plus ASS 14 Patienten (7,1 %) einen Schlaganfall verglichen mit 21 Patienten (10,8 %) mit ASS-Mono- therapie. Dies entspricht einer rela- tiven Risikoreduktion von 30 % und einer Number needed to treat (NNT) von 26, die statistisch allerdings nicht signifikant war. Mit Simvastatin hatten 21 Patienten (10,6 %) einen erneuten Schlaganfall, mit Plazebo 14 Patien- ten (7,3 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Zwischen Clopidogrel und Simvastatin war keine Interaktion zu beobachten. In der Clopidogrel-Gruppe erlitten zwei Patienten eine intrakranielle Blutung. In der ASS-Monotherapie-Gruppe trat keine zerebrale Blutung auf. Neben- wirkungen traten unter Simvastatin- Therapie nicht häufiger auf als unter Plazebo.

Kommentar

Die FASTER-Studie wurde vor- zeitig abgebrochen, da nicht genügend Patienten rekrutiert werden konnten. Dies lag unter anderem daran, dass es sich um eine von den Untersuchern selbst initiierte Studie ohne industrielle Unterstützung handelte. Dessen ungeachtet weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Kombination von zwei Thrombozytenfunktions- hemmern in der Frühphase nach TIA und leichtem Schlaganfall möglicherweise einer Monothe- rapie überlegen ist. Ob dies nur für die Kombination von Clopidogrel und ASS gilt oder auch für die Kom- bination von ASS und retardiertem Dipyridamol, wird momentan in der PROFESS-Studie untersucht. Wichtig ist auch die Beobachtung, dass eine Initialdosis von 300 mg Clopidogrel offenbar das Risiko schwerwiegender Blutungen nicht erhöht. Die frühe Gabe von Sim- vastatin hatte keinen präventiven Effekt. Dies schließt allerdings nicht aus, dass eine Langzeitgabe wirksam ist. Eine größere Phase- III-Studie, die die hier dargestell- ten Fragen bei einer größeren Pa- tientengruppe untersuchen sollte, ist bisher nicht zustande gekom- men.

Quelle

Kennedy J et al. FASTER Investigators. Fast assess- ment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a rando- mised controlled pilot trial. *Lancet Neurology* 2007;6:961–9.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Schlaganfall

Strukturierte Versorgung reduziert Rezidivrisiko

Eine rasche diagnostische Abklärung von Patienten mit transienter ischämischer Attacke (TIA) und leichtem Schlaganfall und sofortige Einleitung und Überwachung einer aggressiven Sekundärprävention in einer neurologischen Klinik senken das Risiko von Schlaganfällen innerhalb der nächsten 90 Tage um mehr als 80 % gegenüber einer Behandlung beim Hausarzt.

Hintergrund

Transiente ischämische Attacken (TIA) sind ernstzunehmende Anzeichen eines drohenden ischämischen Insultes. So erleiden 6 bis 12 % aller Patienten mit einer TIA innerhalb der nächsten 90 Tage einen Schlaganfall, wobei das Risiko in den ersten 48 Stunden nach der TIA am höchsten ist. Ähnliches gilt für Patienten mit leichtem Schlaganfall: Sie haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, einen zweiten und damit schwereren Schlaganfall zu erleiden.

Mit wenigen Ausnahmen haben alle Studien, die bisher zur Sekundärprävention des Schlaganfalls durchgeführt wurden, Patienten über einen längeren Zeitraum nach dem vaskulären Ereignis eingeschlossen. In der Zwischenzeit gibt es aber ganz klare Hinweise darauf, dass die üblichen Therapieprinzipien wie Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und CSE-Hemmern oder konsequente Blutdrucksenkung auch in der *Akutphase* nach einer TIA und einem Schlaganfall wirksam sind. Die praktische Übertragung in die klinische Praxis fehlt allerdings bisher. Mit der EXPRESS-Studie (Early use of existing preventive strategies) aus England sollte daher untersucht werden, ob eine strukturierte Sofortdiagnose und frühe Einleitung einer Sekundärprävention bei Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall das Risiko für einen weiteren Schlaganfall reduzieren kann. Aus ethischen Gründen entschlossen sich die Studienleiter, statt einer randomisierten Studie eine populationsbezogene Studie in zwei Phasen durchzuführen. Die Studie fand im Rahmen der Oxford Vascular Study, OXVASC, statt. Hier handelt es sich um eine populationsbezogene Studie in der Grafschaft Oxfordshire, UK. Im Rahmen dieser Studie wurden

91 000 Patienten erfasst, die bei 63 Allgemeinmedizinern in neun Praxen eingeschrieben sind. Seit 2001 werden bei diesen 91 000 Patienten die Anzahl der TIA und Schlaganfälle prospektiv erfasst und Patienten, die ein ischämisches Ereignis erlitten haben, werden über ein Jahr prospektiv nachverfolgt.

Die EXPRESS-Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt.

■ Erste Studienphase

Die erste Studienphase erfolgte zwischen April 2002 und September 2004. In dieser Phase hatten die *Allgemeinmediziner* die Möglichkeit, Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall in die Schlaganfall-Sprechstunde der neurologischen Abteilung der Universität Oxford zu schicken. Die Patienten wurden dort untersucht, die Pathophysiologie identifiziert und dem praktischen Arzt per Fax *Therapiehinweise für die Sekundärprävention* gegeben. Diese umfassten in der Regel die Gabe von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel (wenn Acetylsalicylsäure kontraindiziert war), Simvastatin sowie eine antihypertensive Behandlung mit Perindopril, zum Teil in Kombination mit Indapamid, und wenn notwendig weitere Antihypertensiva. Bei Patienten mit kardialer Emboliequelle wurde eine orale Antikoagulation und bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen eine Karotisendarterektomie empfohlen.

■ Zweite Studienphase

In der zweiten Studienphase von Oktober 2004 bis März 2007 konnten Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall *direkt* in die *Schlaganfall-Sprechstunde* oder die *Stroke-Unit* der Neurologie eingewiesen werden. Die Sekundärprävention wurde dort

initiiert und dann von der Neurologie über einen Zeitraum von drei Monaten überwacht.

Endpunkt der Studie war das Auftreten von Schlaganfällen innerhalb der ersten 90 Tage nach TIA oder leichtem Schlaganfall. Der Endpunkt Schlaganfall wurde von einem unabhängigen Arzt festgestellt, der nicht wusste, in welchem Zeitraum der Patient an der Studie teilgenommen hatte.

In der ersten Phase der Studie wurden 634 Patienten erfasst, in der zweiten 644. Alter, Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus und anderen vaskulären Risikofaktoren waren in der ersten und zweiten Phase der Studie vergleichbar.

Ergebnisse

485 Patienten hatten eine TIA und 793 Patienten einen leichten Schlaganfall. Das 90-Tage-Risiko eines Schlaganfalls betrug in der ersten Phase der Studie 10,3 % (32 von 310 Patienten) und in der zweiten Phase 2,1 % (6 von 281 Patienten). Dies entspricht einer relativen Reduktion um etwa 80 % und war statistisch signifikant. Die Ergebnisse waren auch signifikant für die Untergruppen der Patienten, die nur eine TIA oder nur einen Schlaganfall hatten, und für die Gesamtzahl von vaskulären Ereignissen einschließlich Herzinfarkt und Tod. Zerebrale Blutungen waren in beiden Phasen ähnlich häufig.

Sämtliche therapeutische Maßnahmen erfolgten in der zweiten Phase schneller und häufiger als in der ersten Phase. Dies betraf orale Antikoagulation, die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und CSE-Hemmern, die Einstellung des Blutdrucks und das Zeitintervall bis zu einer Karotisoperation.

Kommentar

Die EXPRESS-Studie ist eine der wichtigsten Versorgungsstudien im Bereich TIA und Schlaganfall. In Deutschland werden in Regionen, in denen es eine Stroke-Unit gibt, Patienten mit TIA in der Regel dorthin eingewiesen. In Regionen ohne Stroke-Unit werden Patienten häufig mit deutlicher Zeitverzögerung zum niedergelassenen Neurologen oder Internisten geschickt. Viel wichtiger ist aber die sofortige pathophysiologisch orientierte Abklärung und die Einleitung

einer strukturierten Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern, Antikoagulanzen (bei kardialer Emboliequelle), CSE-Hemmern und Antihypertensiva, deren Wirksamkeit in prospektiven randomisierten Studien belegt ist.

Dies stößt in Deutschland auf erhebliche Schwierigkeiten. Ein Teil der praktischen Ärzte, die die Nachversorgung durchführen, sind nicht bereit, therapeutische Empfehlungen einer Stroke-Unit zu übernehmen. Dies betrifft insbesondere die Verschreibung von Clopidogrel, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder CSE-Hemmern. Zum Teil werden hierfür Budgetgründe verantwortlich gemacht, zum anderen

befindet sich ein Teil dieser Substanzen auf Me-too-Listen oder unterliegt anderen Restriktionen. Darüber hinaus dauert es häufig viel zu lange, bis die therapeutischen Empfehlungen aus Stroke-Units in der Praxis umgesetzt werden. Außerdem fehlt eine strukturierte Nachsorge.

Die Ergebnisse aus England legen nahe, dass es dringend notwendig ist, eine integrierte Versorgung zur Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall zu initiieren und die Einleitung dieser Maßnahmen und die Nachbetreuung durch Krankenhäuser mit Stroke-Units zu ermöglichen. Jenseits des dritten Monats sinkt das

Risiko eines Schlaganfalls, so dass die Betreuung dann wie bisher von Hausärzten weitergeführt werden kann.

Bei Patienten mit schweren Schlaganfällen stellt sich das Problem nicht, da diese in der Regel in der Neurologie und anschließend in neurologischen Rehabilitationskliniken weiter betreut werden.

Quelle

Rothwell PM, et al. On behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432–42.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Periphere Fazialisparese

Wirksamkeit von Prednisolon

Im Gegensatz zu Aciclovir ist Prednisolon in niedriger Dosis bei Patienten mit peripherer Fazialisparese wirksam.

Die periphere Fazialisparese (engl. Bell's palsy) ist eine akute, einseitige Lähmung des Gesichtsnerven. Als Ursache werden Entzündung und Virusinfektionen diskutiert. Die Erkrankung hat unbehandelt eine relativ gute Prognose; im klinischen Alltag werden die Patienten allerdings meist mit Prednisolon und/oder Aciclovir behandelt. Ob diese Behandlung wirksam ist, wurde in der vorliegenden Bell's-palsy-Studie untersucht.

Studienziel und -design

In die Studie wurden 551 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten wurden zweimal randomisiert und in vier verschiedene Gruppen aufgeteilt:

- Prednisolon (25 mg 2-mal täglich) und Plazebo

- Aciclovir (400 mg 5-mal täglich) und Plazebo
- Prednisolon (25 mg 2-mal täglich) und Aciclovir (400 mg 5-mal täglich)
- Plazebo

Die Behandlung musste innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptome erfolgen und wurde über insgesamt zehn Tage durchgeführt. Der primäre Endpunkt war eine Besserung der peripheren Fazialisparese gemessen mit der *HOUSE-Brackmann-Skala*. Sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität und Schmerzen.

Studienergebnis

Drei Monate nach Randomisierung betrug der Anteil der Patienten mit vollständiger Wiederherstellung der Funktion des Nervus facialis 83 % in der Prednisolon- und 63,6 % in der Plazebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei den mit Aciclovir behandelten Patienten war der Unterschied nicht signifikant (71,2 % vs. 75,7 %).

Nach neun Monaten erreichten 94,4 % der Patienten der Prednisolon-Gruppe und 81,6 % der Patienten, die Plazebo bekamen, eine Wiederherstellung der Funktion des Nervus facialis. In sekun-

dären Endpunkten ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kommentar

Es ist immer wieder erstaunlich, wie lange es braucht, bis die Behandlung häufiger neurologischer Erkrankungen nach wissenschaftlichen Kriterien durchgeführt wird. Obwohl es gängiger Behandlungsstandard ist, Patienten mit peripherer Fazialisparese mit Prednison oder Prednisolon zu behandeln, gab es dazu bisher keine große randomisierte Studie. Die in Schottland durchgeführte Bell's-palsy-Studie belegt, dass die Gabe von Prednisolon bei peripherer Fazialisparese wirksam ist, während ein Virustatikum wie Aciclovir weder in Kombination mit Prednisolon noch allein verabreicht eine Wirkung zeigt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindeutig, dass bestehende Leitlinien zur Behandlung der peripheren Fazialisparese Evidenz-basiert überarbeitet werden müssen.

Quelle

Sullivan FM, et al. Early treatment with prednisolone or aciclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598–607.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie des Reizdarmsyndroms

Im Folgenden werden neue Ansätze zur Therapie des Reizdarmsyndroms aufgeführt, die sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich in einem bereits fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befinden.

Dexloxiglumid

Stoffgruppe

Dexloxiglumid (Abb. 1) (CR 2017; Rotapharm) wird u.a. für die Therapie des Reizdarmsyndroms vom „Obstipationstyp“, d.h. mit Obstipation als Hauptsymptom, entwickelt [1, 4].

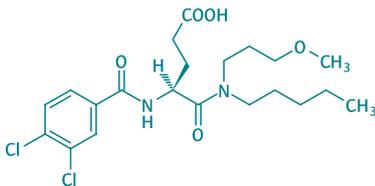


Abb. 1. Dexloxiglumid

Wirkungsmechanismus

Dexloxiglumid ist ein selektiver, reversibler Cholecystokinin-1-Rezeptoragonist. Es hemmt die Gallenblasenkontraktion und beschleunigt die Magenentleerung und den Transport des Darminhalts.

Pharmakokinetik

Der Arzneistoff wird rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt u.a. aufgrund des First-Pass-Effekts in der Leber bei 48%. Die Plasmaproteinbindung beträgt bis zu 98%. Dexloxiglumid ist ein Substrat und ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein. Die Metabolisierung erfolgt über die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4/5 und 2C9. Dexloxiglumid wird überwiegend über die Fäzes ausgeschieden [2, 3].

Studien

■ Phase III läuft: Erste Ergebnisse liegen aus einer europäischen Langzeitstudie vor (DARWIN, dexloxiglumid, a randomisation/withdrawal IBS novel trial).

In dieser Studie wurden Patienten, die auf die Therapie mit Dexloxiglumid angesprochen haben (Therapiedauer 12 Wochen), über weitere 24 Wochen randomisiert mit Dexloxiglumid oder Placebo behandelt. Es zeigte sich, dass durch die Fortsetzung der Behandlung mit Dexloxiglumid das Risiko für eine erneute Verschlechterung (Symptome der Erkrankung insgesamt, Bauchschmerzen) signifikant reduziert werden konnte.

Kurzbewertung

In 2 Studien über 12 Wochen wurde kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo nachgewiesen. In der Verlängerung einer der beiden Studien zeigte sich dann aber ein Nutzen der Therapie darin, dass das Risiko einer erneuten Verschlechterung der Symptome reduziert wird. In die Verlängerung wurden die Patienten aufgenommen, die nach den ersten 12 Wochen auf die Therapie ansprachen. Die genaue Analyse der Daten steht noch aus. Möglicherweise sind andere Indikationen wie GERD (gastro-esophageal reflux disease) für Dexloxiglumid viel versprechender.

Lubiproston

Stoffgruppe

Lubiproston (Abb. 2) (RU 0211, SPI-0211; Handelsname in den USA Amitiza®; Suncampo Pharmaceuticals, Takeda) wird für die Therapie des mit Obstipation einhergehenden Reizdarmsyndroms entwickelt [5, 6].

Wirkungsmechanismus

Lubiproston, ein Prostaglandin-E-Analogon, ist ein selektiver Chloridkanalaktivator (apikale ClC-2-Chloridka-

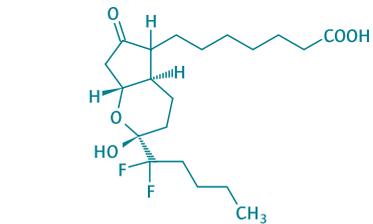


Abb. 2. Lubiproston

näle befinden sich u.a. im Darm) [7, 8]: Zusammen mit dem gesteigerten Einstrom von Chlorid ins Darmlumen kommt es zu gesteigerter Flüssigkeitssekretion in den Dünndarm: Das intraluminal Volumen und der Innendruck im Darm steigen, peristaltische Wellen werden ausgelöst und die Stuhlpassage wird gesteigert.

Pharmakokinetik

Lubiproston wird nach der Einnahme nur zu einem geringen Teil resorbiert; die Bioverfügbarkeit ist gering (die messbare Plasmakonzentration liegt unter 10 pg/l). Der Einfluss von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist bislang unklar. In den Studien wurde der Arzneistoff meist zu einer Mahlzeit eingenommen.

Ein aktiver Metabolit (M3) entsteht bei der Reduktion durch die Carbonylreductase. Die Metabolisierung findet bereits im Magen und Dünndarm statt, wahrscheinlich vor der Resorption (tierexperimentelle Daten).

Lubiproston wird zu etwa 94% an Plasmaproteine gebunden und überwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Nebenwirkungen

Bislang wurden am häufigsten Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhö berichtet.

Studien

■ Phase III abgeschlossen: In zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien wurden rund 1200 Patienten über 12 Wochen behandelt; anschließend wurde die Behandlung bei etwa 500 Patienten über bis zu 52 Wochen in einer offenen Verlängerungsstudie fortgesetzt. Das

Gesamtansprechen (allgemeine Linderung der Krankheitssymptome) war gegenüber Placebo signifikant erhöht. Die Wirkung hielt über 52 Wochen an.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Vorteil der Behandlung ist die selektive Beeinflussung des ClC-2-Chloridkanal. Elektrolytstörungen wie veränderte Natrium- oder Kaliumkonzentrationen im Serum scheinen nicht hervorgerufen zu werden. In den USA wurde im Juli 2007 die Zulassung für die Behandlung des mit Obstipation einhergehenden Reizdarmsyndroms beantragt; derzeit ist Lubiproston in den USA zur Behandlung der chronischen idiopathischen Obstipation zugelassen (Amitiza®, 2-mal täglich 24 µg). Die Dosierung für die Indikation Reizdarmsyndrom (2-mal täglich 8 µg) beträgt nur ein Drittel von der zur Therapie der chronischen idiopathischen Obstipation.

Pumosetrag

Stoffgruppe

Pumosetrag (Abb. 3) (MKC-733, DDP733; Dynogen Pharmaceuticals) wird für die Therapie des Reizdarmsyndroms mit Verstopfung entwickelt. Weitere Indikationen sind Refluxkrankheit (GERD = gastro-esophageal reflux disease; NGERD = nocturnal GERD) [9, 12].

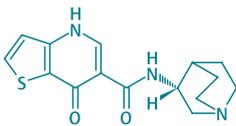


Abb. 3. Pumosetrag

Wirkungsmechanismus

Pumosetrag ist ein partieller Agonist am Serotonin(5-HT₃)-Rezeptor. DDP733 wirkt prokinetisch, weiterhin ruft es eine rasche Sphinkterkontraktion zwischen Magen und Ösophagus hervor und verhindert so den Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre [10, 11].

Pharmakokinetik

Pumosetrag wird oral gegeben. Der Arzneistoff wird allerdings nur zu einem kleinen Teil resorbiert, die Bioverfügbarkeit im Tierversuch war gering.

Nebenwirkungen

Bislang wurden leichte, vorübergehende unerwünschte Wirkungen be-

richtet wie Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Diarrhö.

Studien

- Phase II läuft, erste positive Ergebnisse liegen vor (gesteigerte Darmperistaltik, insbesondere bei Patienten mit geringer Peristaltik in der Ausgangssituation; begleitet von z. B. gesteigerter Stuhlfrequenz, Besserung gastrointestinaler Symptome)
- Phase IIb ist geplant

Besonderheiten, Kurzbewertung

Antagonisten am 5-HT₃-Rezeptor sind etablierte Arzneistoffe zur Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen, für die auch positive Wirkungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom gezeigt wurden. Als Nebenwirkung kann es zu Obstipation kommen, so dass sich diese Arzneistoffe nur für Patienten mit diarrhoischer Form eignen würden.

Pumosetrag, ein partieller Agonist am 5-HT₃-Rezeptor, wirkt prokinetisch; möglicherweise insbesondere bei gestörter Motilität im Magen-Darm-Trakt. Ein Vorteil wird in der Selektivität und in der geringen Resorption (hohe Wirkstoffkonzentration im Gastrointestinaltrakt) gesehen.

Renzaprid

Stoffgruppe

Renzaprid (Abb. 4) (Alizyme Therapeutics) wird entwickelt zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation als vorherrschendem Symptom [13].

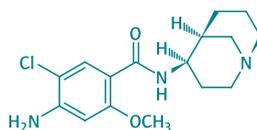


Abb. 4. Renzaprid

Wirkungsmechanismus

Renzaprid ist ein Serotonin(5-HT₄)-Rezeptoragonist und ein Antagonist am 5-HT₃-Rezeptor. Es wirkt prokinetisch.

Pharmakokinetik

Renzaprid zeigt eine lineare Pharmakokinetik. Der Arzneistoff wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert.

Studien

- Phase III läuft

Besonderheiten, Kurzbewertung

Tegaserod, ebenfalls ein Antagonist am 5-HT₄-Rezeptor, wurde in den USA aufgrund des kardiovaskulären Risikos vom Markt genommen, in Europa wurde die Zulassung nicht erteilt. Bislang wurden keine kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen berichtet. Nach den bislang publizierten Daten werden die gastrointestinalen Symptome gebessert.

Talnetant

Stoffgruppe

Talnetant (Abb. 5) (SB-223412; Glaxo-SmithKline) ist ein selektiver Neurokinin-3(NK3)-Rezeptorantagonist, der zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (Phase II), aber auch der Schizophreniebehandlung entwickelt wird (Phase III) [13].

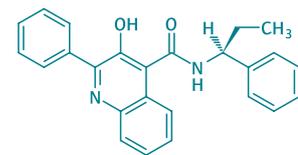


Abb. 5. Talnetant

Wirkungsmechanismus

Physiologische Liganden am NK3-Rezeptor sind Tachykinine bzw. Neurokinine, insbesondere Neurokinin B. NK3-Rezeptoren spielen vermutlich eine Rolle bei der Hemmung der gastrointestinalen Motilität und der gesteigerten Schmerzempfindlichkeit – zwei zentrale Symptome beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp. Durch die Gabe von Talnetant können die pathologische intestinale Motilität und die Nozizeption normalisiert werden [14, 15].

Pharmakokinetik

Der Arzneistoff wird oral gegeben. Im Tierversuch wurde eine gute Bioverfügbarkeit gezeigt. Talnetant passiert die Blut-Hirn-Schranke.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Viel versprechend ist der neue Behandlungsansatz, da möglicherweise nur die pathologischen Veränderungen der gastrointestinalen Motilität be-

einflusst werden. Die zentrale Wirkung des Arzneistoffs (Modulation der Dopamin-Freisetzung), die auch zur gleichzeitigen Entwicklung für die Indikation Schizophrenie führt, weckt Skepsis. Möglicherweise verhält es sich hier aber ähnlich wie beim Reizdarmsyndrom: Neurokinine spielen vorwiegend in der pathologisch veränderten Signaltransmission eine Rolle, so dass die Modulation mit NK3-Rezeptorantagonisten zur Normalisierung der Signaltransmission führt.

In Studien mit Schizophrenie-Patienten wurde so auch keine Veränderung der Prolactin-Spiegel oder des Körpergewichts beispielsweise beobachtet.

Literatur

1. Varga G. Dexloxiplumide Rotta Research Lab. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:621-6.

2. Persiani S, et al. Pharmacokinetic profile of dexloxiplumide. *Clin Pharmacokinetics* 2006;45:1177-88.
3. Hall M, Persiani S, Cheung YL, Matthews A, et al. Interaction of dexloxiplumide, a cholecystokinin type-1 receptor antagonist, with human cytochromes P450. *Biopharm Drug Dispos* 2004;25:163-76.
4. <http://www.rottafarm.com/pages/canali/r&d/profil/2017.asp>
5. <http://www.sucampo.com/inthepipeline.html>
6. <http://www.amitiza.com/>
7. Cuppoletti J, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C1173-83.
8. Camilleri M, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G942-7.
9. http://www.dynogenpharma.com/pipeline_gi.htm
10. Fujita T, et al. Effect of MKC-733, a 5-HT receptor partial agonist, on bowel motility and symptoms in subjects with constipation: an exploratory study. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:611-22.

11. Coleman NS, et al. Effect of a novel 5-HT₃ receptor agonist MKC-733 on upper gastrointestinal motility in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1039-48.
12. Evangelista S. Drug evaluation: Pumosetrag for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:416-22.
13. <http://www.alizyme.com/alizyme/products/renzapride/>
14. Evangelista S. Talnetant. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:717-21.
14. Sanger GJ. Neurokinin NK1 and NK3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br J Pharmacol* 2004;141:1303-12.
14. Sarau HM, et al. Nonpeptide tachykinin receptor antagonists: I. Pharmacological and pharmacokinetic characterization of SB 223412, a novel, potent and selective neurokinin-3 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Jun;281(3):1303-11.

am

Dermatologie

Neuropeptide steuern entzündliche Prozesse bei Psoriasis

Bei der Psoriasis („Schuppenflechte“) sind neben Immunmodulatoren auch Neuropeptide, also Botenstoffe des Nervensystems, an dem komplexen entzündlichen Geschehen beteiligt. In einer britischen Fachzeitschrift für Dermatologie wurde eine Übersicht über das, was bisher zur Rolle der Neuropeptide bei Psoriasis bekannt ist, veröffentlicht.

Die Psoriasis ist eine Hautkrankheit mit multifaktoriellem Geschehen. Die Pathogenese ist bis heute nicht vollständig verstanden. Man weiß, dass neben immunologischen Prozessen das Nervensystem eine große Rolle spielt. Dafür spricht die häufig symmetrische Verteilung der Plaques, orientiert am Verlauf wichtiger Hautnervenbahnen. Außerdem beobachtet man in den allermeisten Fällen einen deutlichen zeitlichen Zusammenhang mit emotionalem Stress, zum Beispiel bei finanziellen Problemen, Verlust einer nahestehenden Person oder auch Angststörungen und Depression. Die entzündlichen Prozesse, die bei Psoriasis ablaufen, hängen demnach nicht nur mit den Zytokinen des Immunsystems, sondern auch mit den Botenstoffen des Nervensystems

zusammen. „Neuropeptide“ bedeutet Botenstoffe des Nervensystems mit Proteinstruktur. Im Folgenden wird dargestellt, was man bisher über die Rolle einzelner Neuropeptide weiß.

Substanz P

Substanz P vermittelt die Wahrnehmung von Schmerzen und Juckreiz. Das „P“ wird daher heute häufig als „pain“ interpretiert, obwohl es ursprünglich nicht dafür stand. Über die Bedeutung von Substanz P bei Psoriasis gibt es noch widersprüchliche Aussagen. In einigen Studien wurden erhöhte Konzentrationen in betroffenen Hautarealen gefunden, in anderen Studien jedoch nicht. Substanz P ist ein Initiator für weitere Kaskaden entzündlicher Prozesse, wie Proliferation von T-Lymphozyten oder Freiset-

Weitere Informationen zum Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1R)

Therapeutische Zielstruktur von Aprepitant (Emend®).

Aprepitant ist ein NK-1-Rezeptor-Antagonist.

Indikation: Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie.

Zum Weiterlesen:

Bokemeyer C. Die Rolle des neuen NK-1-Rezeptor-Antagonisten in der antiemetischen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2004;22:129-35.

zung von Mediatoren aus Mastzellen oder Makrophagen. Zudem erweitert Substanz P die Gefäße (Tab. 1).

Den Rezeptor von Substanz P bezeichnet man als Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1R).

Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)

CGRP ist ein 37 Aminosäuren umfassendes Peptid, das vom gleichen Gen codiert wird wie Calcitonin, was dem CGRP den Namen gab. Es gehört zu den am stärksten die Blutgefäße relaxierenden Substanzen.

Eine ausgeprägte Vasodilatation des Gefäßbetts ist charakteristisch für

Tab. 1. Neuropeptide bei Psoriasis: Expression und Funktion (Auswahl)

| Neuropeptid | Rezeptor | Funktion | Expression in der Haut |
|--|-------------------------------------|--|--|
| Substanz P | Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1R) | Wahrnehmung von Juckreiz und Schmerz Mastzell-Degranulation T-Zell-Aktivierung Keratinocyten-Proliferation Förderung der Adhäsion von Molekülen Erhöhung der Freisetzung von Interleukin 6, 12, Tumornekrose-Faktor alpha Vasodilatation | Dermis Verbindung zwischen Dermis und Epidermis Blutgefäße |
| Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) | CGRP-Rezeptor 1, 2 | Vasodilatation Keratinocyten-Proliferation Mastzell-Degranulation | Epidermis Verbindung zwischen Dermis und Epidermis Blutgefäße |
| Vasoactive intestinal peptide (VIP) | VIP-Rezeptor 1, 2 | Vasodilatation Mastzell-Degranulation Freisetzung von Interleukin 6, 8 Keratinocyten-Proliferation in Zellkulturen T-Zell-Hemmung | Epidermis Verbindung zwischen Dermis und Epidermis Dermis: Blutgefäße und Drüsen |
| Nerve growth factor (NGF) | Tyrosinkinase-Rezeptor A (TrkA) p75 | Förderung der Adhäsion von Molekülen (Endothelzellen) Angiogenese Aktivierung von Lymphozyten Verlängerung der Lebenszeit sensorischer Neuronen | Basalmembran |

Psoriasis-Plaques. Erhöhte Werte von CGRP wurden in Psoriasis-Plaques gefunden, allerdings gibt es hierzu unterschiedliche Studienergebnisse. In einigen Studien wurden erhöhte Werte gegenüber normaler Haut gefunden, in anderen Studien hingegen nicht.

Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)

VIP wird außer im Dünndarm, wo es für die Relaxation der glatten Muskulatur und Hemmung der Magensäuresekretion zuständig ist, auch im zentralen und peripheren Nervensystem

sowie in weiteren peripheren Geweben gebildet. VIP wirkt einer Entzündung eher entgegen (Tab. 1). Peptid T, ein VIP-Analogen, wird in Studien therapeutisch bei Psoriasis eingesetzt.

Nervenwachstumsfaktor (NGF)

NGF gehört zu den Neurotrophinen (griech. etwa „Nervennährstoffe“). Erhöhte Werte von NGF wurden in entzündlichen Wunden und auch in Psoriasis-Plaques gefunden. NGF stimuliert das Wachstum von Hornzellen und könnte für die übermäßige Verhornung bei Psoriasis verantwortlich sein. Außerdem scheint es beim Juckreiz eine Rolle zu spielen, denn bei Psoriasis-Patienten, die unter starkem Juckreiz litten, wurden signifikant höhere Werte gefunden als bei Patienten, die weniger unter Juckreiz litten (Tab. 1).

Insgesamt sind Neuropeptide ein interessanter und viel versprechender Forschungsansatz für die Weiterentwicklung von Therapien bei Psoriasis.

Quelle

Saraceno R, et al. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155:876–82.

Bettina Martini,
Memmingen

Therapiehinweise

Vaskuläre Demenz

Cholinesterase-Hemmer und Memantin

Sowohl Cholinesterase-Hemmer als auch Memantin können kognitive Störungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz positiv beeinflussen, so das Ergebnis einer Metaanalyse. Allerdings wird durch diese Therapie bisher der klinische Gesamteindruck nicht verbessert.

Grundsätzlich werden mehrere Formen einer Demenz unterschieden. Am häufigsten sind degenerative Demenzen, an zweiter Stelle stehen vaskuläre Demenzen meist im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie. Die Prävalenz von Demenzen bei über 65-Jährigen beträgt 3 bis 4 %, die vaskuläre Demenz ist für etwa 20 % aller Demenzen verantwortlich. Zudem be-

steht eine Komorbidität zwischen vaskulären und degenerativen Demenzen. Prospektive Plazebo-kontrollierte Studien bei der vaskulären Demenz gibt es für die Cholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin und für den NMDA-Antagonisten Memantin. Keine der Substanzen ist in Europa für die Behandlung vaskulärer Demenz zugelassen.

Studiendesign

Die Metaanalyse, die hier zusammengefasst wird, referiert die Ergebnisse von drei Studien zu Donepezil, zwei zu Galantamin, einer Studie mit Rivastigmin und zwei Studien mit Memantin. Insgesamt schlossen diese Studien 3093 Patienten ein, die mit aktiven Substanzen behandelt wurden, und 2090 Patienten, die Plazebo erhielten. Die Studien dauerten jeweils sechs Monate.

Ergebnis

In allen Studien war eine signifikante Verbesserung kognitiver Funktionen zu verzeichnen: Die durchschnittliche Verbesserung gemessen auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale reichte von -1,10 Punkten bei Gabe

von Rivastigmin (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] -2,15 bis -0,05) bis zu -2,17 bei Gabe von Donepezil in einer Dosis von 10 mg täglich (95%-KI -2,98 bis -1,35).

Lediglich 5 mg Donepezil pro Tag hatte auch positive Effekte auf den klinischen Gesamteindruck.

Die Cholinesterase-Hemmer hatten insgesamt deutlich mehr Nebenwirkungen als Memantin.

Zusammengefasst kommen die Autoren bei Durchsicht aller bisher publizierten Studien zu dem Schluss, dass Cholinesterase-Hemmer und Memantin geringfügige Effekte auf kognitive Störungen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz haben. Was fehlt, sind Subgruppenanalysen von Patienten, die möglicherweise von einer entsprechenden Therapie profitieren.

Kommentar

Trotz positiver Studienergebnisse wurden bisher weder die Cholinesterase-Hemmer noch Memantin von den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden für die Behandlung der vaskulären Demenz zugelassen. Dies hat damit zu tun, dass für keine der Substanzen ein überzeugender Effekt auf das Gesamtkrankheitsbild zu sehen war; außerdem wurden die verwendeten Instrumente in den klinischen Studien für die Erfassung der Demenz bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit entwickelt und validiert, aber nicht für Patienten mit vaskulärer Demenz. Bei Patienten mit vaskulärer Demenz sind auch Art und Ausmaß der kognitiven Störungen unterschiedlich verglichen mit Pa-

tienten, die unter einer degenerativen Demenz leiden. Daher müssen zunächst neue Instrumente entwickelt werden, die die funktionellen Ausfälle für Patienten mit vaskulären Demenzen valide erfassen. Anschließend müssen die entsprechenden randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien nochmals durchgeführt werden.

Quelle

Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-92.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Ceftobiprol

Neues Cephalosporin mit breitem Wirkungsspektrum

Ceftobiprol ist ein neues Cephalosporin, das sich durch ein sehr breites Wirkungsspektrum auszeichnet. Es wirkt sowohl gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) als auch gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Aktuelle Daten wurden bei der 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy in Chicago im September 2007 vorgestellt.

Ceftobiprol (Abb. 1) ist ein neues Cephalosporin, das gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Erreger wirkt. Als erstes verfügbares Cephalosporin wirkt es auch gegen MRSA.

In-vitro-Daten

In einem In-vitro-Modell konnte gezeigt werden, dass Ceftobiprol MRSA auch in Phagozyten, also intrazellulär, abtötet. Weitere In-vitro-Studien zeigten, dass Ceftobiprol gegen sowohl in der Klinik als auch ambulant erworbene MRSA-Stämme vergleichbar gut wirksam wie Vancomycin war. Außerdem wirkte es auch auf Erreger, die gegen Vancomycin und Daptomycin resistent waren.

Die gute bakterizide Wirkung von Ceftobiprol war bei klinischen Stämmen ebenfalls nachweisbar, sie war unabhängig davon, ob es sich um Erreger aus dem Bronchialtrakt, von Haut- und Wundinfektionen oder aus dem Blut handelte. Klinische Isolate von *Pseudomonas aeruginosa*, einem der wichtigsten gramnegativen Problemerkger, sprachen in vitro auf Ceftobiprol auch dann an, wenn sie gegen Cefazidim resistent waren. Die Aktivität von Ceftobiprol gegen diese Isolate war etwas besser als die von Cefepim.

Haut- und Weichgewebeeinfektionen

In einer multizentrischen, doppelblind durchgeführten Studie wur-

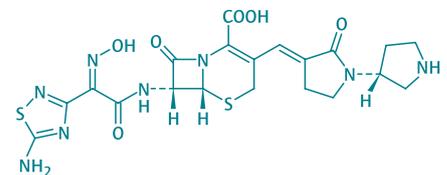


Abb. 1. Ceftobiprol (Janssen-Cilag)

den 828 Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen randomisiert (2:1) mit Ceftobiprol (3 x 500 mg, n=547) oder Vancomycin (Startdosis 2 x 1000 mg) plus Cefazidim (3 x 1000 mg) (n=281) über 7 bis 14 Tage behandelt. Bei Bedarf (Verdacht auf/Nachweis von Anaerobiern) erhielten die Patienten zusätzlich 2 Tage Metronidazol. Die Studie sollte die Nichtunterlegenheit von Ceftobiprol zeigen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 52,6 Jahren. 31% litten an Infektionen eines diabetischen Fußes, 30% hatten Abszesse, 22% Wundinfektionen. Häufigste Erreger waren *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die klinischen Heilungsraten lagen bei Abszessen, Wundinfektionen und Zellulitis in beiden Gruppen bei über 90%, aufgrund der Schwere der Erkan-

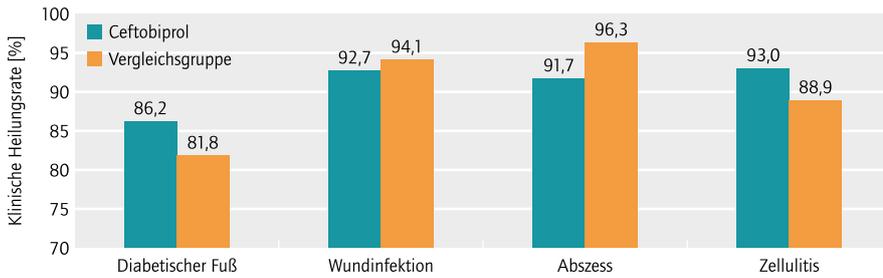


Abb. 2. Klinische Heilungsraten von Ceftobiprol bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen [nach Strauss et al.]

kung bei infiziertem diabetischem Fuß bei über 80% (Abb. 2). Die Nichtunterlegenheit von Ceftobiprol konnte signifikant belegt werden. Auch die mikrobiologischen Heilungsraten der beiden Behandlungsregime waren vergleichbar gut.

Ceftobiprol erwies sich als gut verträglich. In beiden Studienarmen traten bei mehr als 5% der Patienten Übelkeit, Reaktionen an der Infusionsstelle, Durchfall, Kopfschmerzen und Erbrechen auf. Im Kombinationsarm traten signifikant mehr Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen war bei 4% der Patienten in jeder Gruppe erforderlich.

Quellen

Philip S. Barie, Rob C. Owens, Lena M. Napolitano, Dennis L. Stevens, Marin H. Kollef, Symposium „Resistance Wars: Emerging Strategies for Fighting Infections“, veranstaltet mit Unterstützung von Ortho-McNeil im Rahmen der 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. September 2007.

Lemaire S, et al. Intraphagocytic activities of ceftobiprole vs. conventional cephalosporins against methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant S.aureus (MRSA). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster A-1438.

Saravolatz LD, et al. Activity of ceftobiprole against CA-MRSA isolates. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster E-276.

Leonard SN, et al. In-vitro activity of ceftobiprole against clinical isolates of hospital (HA)

and community-acquired (CA) methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster E-278.

Pillar CM, et al. In vitro activity profile of ceftobiprole, a broad-spectrum anti-MRSA cephalosporin, against recent S. aureus isolated from specific clinical specimens. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster E-275.

Pillar CM, et al. Profile of ceftobiprole activity against recent U.S. isolates of enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa from inpatients and ICU patients. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster E-272.

Strauss RS, et al. Successful treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI) due to a broad spectrum of bacteria with ceftobiprole. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster L-1145.

Strauss RS, et al. Microbiological eradication of gram-positive and gram-negative bacteria with ceftobiprole in complicated skin and skin structure infections (cSSSI). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster L-1143.

sh

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Postfach 101061, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
 Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
 Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
 Postfach 101061, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweise

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



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart