Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial	
Peter Stiefelhagen, Hachenburg	
Medikamentöse Therapie beim akuten Lungenversagen:	
Mehr Mythen als Fakten	239
Neue Arzneimittel in der Diskussion	
Norbert Gattermann, Düsseldorf, und Annemarie Musch, Stuttgart	
Deferasirox	240
Orale Therapie bei tranfusionsbedingter Eisenüberladung	
Zertifizierte Fortbildung	248
Übersicht	
Sandra Hochauf und Sebastian M. Schellong, Dresden	
Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie	250
Robert Dinser, Uwe Lange und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim	
Chondroprotektiva	258
Consensus	
Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut	
Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren	263
Empfehlung und Begründung	
Pharmakovigilanz	
Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patricia Hirsch und Peter Dieckmann, Tübingen	
Schwere allergische Reaktion bei bekannter	
Überempfindlichkeit	270
Klinische Studien	
	777
Schlaganfall: Ergebnisse der Studien ESPRIT und SITS-MOST	272
Referiert & kommentiert	274
	274
Aus Forschung und Entwicklung) / /
Aus Forschung und Entwicklung Therapiehinweise Kongresse, Symposien, Konferenzen	277 280

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,

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 †

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk

Dr. Annemarie Musch

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Telefon (0711) 25 82-234 Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München Prof Dr med Stefan Burdach München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt

Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg

Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Essen

Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld

Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln

Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Freiburg

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Martin Reincke, München

Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg

Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen

Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts LA-Med geprüft 2006

WissenschaftlicheVerlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Impressum

282

Medikamentöse Therapie beim akuten Lungenversagen: Mehr **Mythen als Fakten**



Das akute Lungenversagen im Rahmen eines Schocks oder einer Sepsis gehört zu den alltäglichen Herausforderungen der Intensivmedizin. Trotz gewisser Fortschritte ist die Letalität mit 40% weiterhin sehr hoch.

Heute weiß man, dass hohe Tidalvolumina, hohe Beatmungsdrücke und rezidivierendes Kollabieren und Wiedereröffnung der Atemwege einen Lungenschaden induzieren oder verstärken können. Doch wie niedrig das Tidalvolumen und wie hoch der PEEP (=positiv endexspiratorischer Druck) sein müssen, ist bisher nicht bekannt, so Prof. Rolf Rossaint, Aachen, im Rahmen des Seminarkongresses "Interdisziplinäre Intensiymedizin" (Garmisch-Partenkirchen, 4.–9. März 2007). Empfehlenswert sind ein Tidalvolumen von 6 bis 8 ml/kg und ein PEEP von 10 bis 15 cm H₂O. Ebenso wenig geklärt ist, ob der Beatmungsmodus (z. B. Volumenoder Druck-kontrolliert) die Überlebensrate beeinflusst. Darüber hinaus sollte die invasive Beatmung so früh als möglich beendet werden, um das Risiko einer Ventilator-assoziierten Pneumonie zu minimieren.

Wichtig sind auch adjuvante physikalische Maßnahmen. Dazu gehört die Bauchlagerung, die bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einem akuten Lungenversagen zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt, und zwar durch eine homogenere Belüftung der Lunge. Ein Anstieg der Überlebensrate als Folge der Bauchlagerung konnte aber bisher nicht dokumentiert werden.

Wie sieht es mit medikamentösen Therapiestrategien aus? Zunächst konnte gezeigt werden, dass eine tägliche Unterbrechung der Analgosedierung während der Beatmung die Beatmungsdauer und auch die Verweildauer auf der Intensivstation reduziert. Darüber hinaus sollte, so Prof. Klaus Lewandowski, Essen, möglichst frühzeitig eine enterale Ernährung angestrebt werden. Dagegen kann eine Surfactant-Therapie bei erwachsenen Patienten derzeit nicht empfohlen werden. Gleiches gilt für inhalierbares Stickstoffmonoxid, da in einer Reihe randomisierter kontrollierter Studien kein Nutzen bezüglich Letalität und Dauer der Beatmung gezeigt werden konnte. Ähnlich steht es mit Prostaglandin E1, und auch andere Substanzen wie Acetylcystein und Lisofyllin sind wirkungslos, um nicht zu sagen sinnlos.

Ein weiteres häufig propagiertes Therapieprinzip ist die Behandlung mit Beta-2-Rezeptoragonisten wie Salbutamol. Bewiesen ist, dass diese Wirkstoffe die pulmonale Neutrophilen-Sequestration und -aktivierung reduzieren, zur Rückbildung des Lungenödems beitragen, die Surfactant-Sekretion steigern und Entzündungsund Gerinnungsvorgänge vorteilhaft modulieren. Ihr klinischer Nutzen wird aber erst nach Abschluss einer laufenden Phase-III-Studie zu beurteilen sein.

Somit bleibt als gesichertes Therapieprinzip nur die Gabe von Methylprednisolon in fortgeschrittenen Stadien des akuten Lungenversagens. Für diese Substanz ist eine signifikante und vorteilhafte Wirkung auf den arteriellen Blutdruck, den pulmonalen Gasaustausch und die Beatmungsdauer bewiesen. Allerdings konnte die Sterblichkeitsrate nach 2 bis 6 Monaten nicht reduziert werden. Entwickelt sich das akute Lungenversagen im Rahmen einer schweren Sepsis, kann der Einsatz von aktiviertem Protein C erwogen werden.

Die ernüchternde Erkenntnis lautet: Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten beim akuten Lungenversagen sind sehr begrenzt. Es sind zur Zeit keine neuen Medikamente in Sicht. Es bleibt als wichtigste Strategie die Prävention, durch eine frühzeitige adäquate Therapie einer Sepsis oder eines Schocks.

Und eine wesentliche Verbesserung der Prognose scheint wohl nur durch die konsequente Anwendung moderner Beatmungsstrategien zu erreichen zu sein.

> Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Deferasirox

Orale Therapie bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

Norbert Gattermann, Düsseldorf, und Annemarie Musch, Stuttgart

Patienten, die einer regelmäßigen Bluttransfusion bedürfen, sind durch eine chronische Eisenüberladung des Körpers gefährdet. Daher sollten sie eine Therapie mit Eisenchelatbildnern erhalten. Diese bestand bisher in einer subkutanen Dauerinfusion von Deferoxamin. Seit dem 28. August 2006 steht Deferasirox (Exjade®) zur Verfügung, das oral gegeben wird.

Arzneimitteltherapie 2007;25:240-7.

Eisenstoffwechsel und Eisenüberladung

Wiederholte, regelmäßige Bluttransfusionen, wie sie zur Behandlung von myelodysplastischen Syndromen, Sichelzellanämie und Thalassämie (siehe Kasten) erforderlich sind, also nicht zur kurzfristigen Behandlung von Blutverlusten, können zu einer Störung der Eisenbilanz des Körpers führen, zur so genannten erworbenen, sekundären Eisenüberladung.

Eisen ist ein lebenswichtiges Spurenelement. Der Gesamteisengehalt des Körpers beträgt bei gesunden Erwachsenen 3 bis 5 g. Eisen kommt im Körper überwiegend in Verbindung mit Proteinen vor: Mehr als die Hälfte des Gesamteisens ist als Zentralatom eingebaut in Hämoglobin. Aber auch in Myoglobin und lebenswichtigen Enzymen, wie Cytochrom-P450-Enzymen, kommt es als so genanntes Funktionseisen vor. Die intrazelluläre Speicherung erfolgt gebunden an das lösliche Protein Ferritin in der Darmmukosa sowie in Leber, Milz und Knochenmark. Ein kleiner Ferritin-Anteil ist im Serum zu finden. Im Serum wird Eisen gebunden an Apotransferrin (=Transferrin) transportiert und aus dieser Transportform an die eisenverwertenden Zellen (z. B. zur Hämoglobin-Synthese in den Zellen der erythroblastischen Reihe) abgegeben (Abb. 1). Die Bindungskapazität von Apotransferrin ist begrenzt. Bei Überlastung dieses Transportproteins wird Eisen an kleinere Moleküle

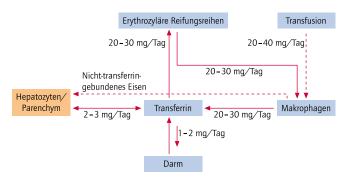


Abb. 1. Eisenstoffwechsel - dargestellt sind die physiologischen Haupt-Stoffwechselwege des Eisentransfers im menschlichen Körper (blaue Pfeile, durchgezogene Linien/Pfeile) sowie der Eisentransfer bei wiederholten Bluttransfusionen, die zur Eisenüberladung führen (rote Pfeile, gestrichelte Linien/Pfeile) [nach Porter J 2005]

gebunden (=nicht-transferrin-gebundenes Eisen). Dieses kann von Makrophagen aufgenommen werden; es gelangt entweder über Transferrin an eisenverwertende Zellen oder akkumuliert bei einem Eisenüberangebot in Geweben (insbesondere der Leber) und wird als unlösliches, nicht mehr verwertbares Hämosiderin abgelagert. Nicht-Transferringebundenes und freies Eisen ist prooxidativ, fördert die Formierung/Bildung hoch reaktiver Hydroxylradikale, die mit zelleigenen Proteinen, Lipiden und der DNS reagieren, und wirkt so toxisch auf Körperzellen (Abb. 2), insbesondere Herzmuskelzellen. Lebensbedrohliche Folgeerkrankungen der Eisenüberladung sind, neben Herzversagen, Leberversagen und Störungen des Hormonhaushalts.

Der tägliche Eisenbedarf liegt entsprechend den täglichen Eisenverlusten (Abschilferung epithelialer Zellen, Blutverlust) bei etwa 1 bis 2 mg täglich, er ist in der Wachstumsphase und in der Schwangerschaft erhöht. Die Eisenaufnahme erfolgt mit der Nahrung aus dem Dünndarm. Der menschliche Körper verfügt über keinen physiologischen Mechanismus, über den überschüssiges Eisen ausgeschieden werden kann.

Erhält also beispielsweise ein splenektomierter Thalassämie-Patient zur Aufrechterhaltung eines Hämoglobin-Werts von 12 g/dl etwa 300 ml Blut pro kg Körpergewicht (KG) im Jahr, entspricht dies einer täglichen Eisenaufnahme von etwa 24 mg, womit die normale tägliche Eisenaufnahme um mehr als das 10fache überschritten wird. Dies überfordert die physiologischen Eisenstoffwechselwege, es kommt zur Eisenablagerung im Gewebe.

Therapie

Die Therapie der Wahl bei Patienten mit chronischer Eisenüberladung ist die Gabe von Eisenchelatbildnern. Diese binden Eisen, die gebildeten Komplexe können über die Nieren und die Fäzes ausgeschieden werden. Die Spiegel freien Eisens und nicht-transferrin-gebundenen Eisens ebenso wie

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Moorenstr. 5. 40225 Düsseldorf. E-Mail: Gattermann@med.uni-duesseldorf.de

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44,

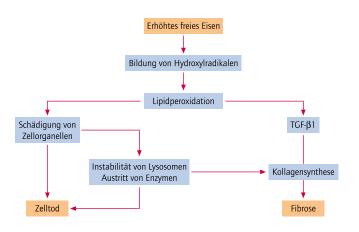


Abb. 2. Toxisches Potenzial erhöhter Spiegel freien Eisens im Körper [nach Porter J 2005]

Abb. 3. Der dreizähnige Eisenchelator Deferasirox

von Ferritineisen und Hämosiderin werden reduziert, so dass darauf geachtet werden muss, dass der physiologische Eisenhaushalt nicht gestört wird.

Die Therapie der Patienten bestand bislang standardmäßig in einer langsamen, subkutanen Pumpeninfusion von Deferoxamin (Desferal®) über 8 bis 12 Stunden an 5 bis 7 Tagen in der Woche. Am 28. August 2006 erhielt der orale Eisenchelatbildner Deferasirox (ICL670, Handelsname Exjade®), der in den USA bereits Ende Juni 2005 zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung zugelassen wurde, auch in Europa eine entsprechende Zulassung.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Deferasirox ist ein dreizähniger Eisenchelator (Abb. 3), der mit hoher Affinität und Selektivität dreiwertiges Eisen bindet. Zur Bildung des hexakoordinierten Komplexes bedarf es jeweils zweier Moleküle des Liganden Deferasirox. Die entstandenen Eisenchelatkomplexe werden überwiegend über die Galle und die Fäzes ausgeschieden. In einer Studie mit 24 erwachsenen Patienten mit Thalassämie, die an einer Eisenüberladung litten, betrug die tägliche Eisennettoausscheidung (definiert als Eisengehalt in den Fäzes der Patienten abzüglich des Eisengehalts in der aufgenommenen Nahrung) 0,119, 0,329 und 0,445 mg/kg KG bei einer täglichen Deferasirox-Dosis von 10, 20 und 40 mg/kg KG [1].

Pharmakokinetik

Nach der Einnahme von Deferasirox wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 1,5 bis 4 Stunden erreicht (=t_{max}). Im Steady State zeigt der Eisenchelator eine annä-

Myelodysplastische Syndrome

Potenziell maligne Veränderung der Blutbildung; es kann zu morphologischen Veränderungen von sowohl Erythrozyten, Leukozyten als auch Thrombozyten, insbesondere jedoch ihrer Vorläuferzellen im Knochenmark, kommen. Der häufigste klinische Befund ist eine Anämie, die in etwa 90 % der Fälle im weiteren Verlauf transfusionsbedürftig wird. Die Erkrankung wird vermutlich durch medizinische (z.B. Chemotherapie, Bestrahlung), umweltbedingte (z.B. toxische Chemikalien) und erbliche Faktoren (genetische Prädisposition) begünstigt. Die Therapie ist individuell verschieden auszurichten, meist ist jedoch eine Transfusionstherapie mit Blut und Erythrozytenkonzentrat erforderlich.

Sichelzellanämie

Autosomal rezessiv vererbte Störung der Hämoglobinbildung (Hämoglobinopathie); die durch eine Punktmutation im Globingen charakterisiert ist. Dies führt zu einem Aminosäurenaustausch in der Beta-Kette des roten Blutfarbstoffs, es wird das so genannte Hämoglobin S (HbS) gebildet. Heterozygote Merkmalsträger bleiben meist symptomlos. Bei homozygoten Merkmalsträgern kann die sichelförmige Verformung der Erythrozyten (Sichelzellen) zu erhöhter Blutviskosität und Stase des Bluts in kleinen Gefäßen und so zu Gewebe- und Organschäden führen. Gleichzeitig zerfallen die Erythrozyten schneller und es kommt trotz vermehrter Bildung im Knochenmark zur Anämie (chronische hämolytische Anämie). Die kurative Therapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Zu den symptomatischen Maßnahmen zählt die Transfusion von Blut oder Erythrozytenkonzentrat.

Thalassämie

Autosomal rezessiv vererbte Erkrankung; bei heterozygoten Merkmalsträgern ist sie nur leicht ausgeprägt, bei homozygoten nimmt sie einen schweren Verlauf (Thalassaemia major). Der Erkrankung liegt eine Mutation im Globingen und damit eine Störung der Globinsynthese zugrunde, meist wird die Beta-Kette des Proteins in nicht ausreichender Menge synthetisiert (so genannte Beta-Thalassämie) und es besteht ein Überschuss an Alpha-Globinketten (quantitative Hämoglobinopathie). Das Hauptsymptom ist die hypochrome Anämie. Der kurative Ansatz zur Behandlung homozygoter Merkmalsträger besteht in der möglichst frühen Knochenmarktransplantation (allogene Stammzelltransplantation). Die symptomatische Therapie (Bluttransfusion und Eisenelimination) muss lebenslang durchgeführt werden: Die Patienten erhalten alle 3 bis 4 Wochen Bluttransfusionen zum Ausgleich der Anämie und damit der Unterbindung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Die Eisenelimination erfolgt mit Eisenchelatbildnern, die überschüssiges Eisen binden und zur Ausscheidung bringen.

hernd dosisabhängige Zunahme von C_{max} und AUC_{0-24h}. Nach Mehrfachdosierung steigt die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt 70%; sie steigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, insbesondere bei der Aufnahme fettreicher Nahrung, um 50% und mehr. Bei der empfohlenen Einnahme 30 Minuten vor einer Mahlzeit (normaler bis hoher Fettgehalt) ist die Bioverfügbarkeit um 13 bis 25% erhöht. Bei Kindern ist die Plasmakonzentration gegenüber der bei Erwachsenen erniedrigt (z.B. Kinder < 6 Jahre: etwa 50% niedrigere Plasmakonzentration). Die wichtigen phar-



Tab. 1. Pharmakokinetische Daten zu Deferasirox [nach 2]

makokinetischen Daten von Deferasirox sind in **Tabelle 1** wiedergegeben [2].

Zur Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen, wie älteren Menschen (>65 Jahre), Patienten mit Nierenund/oder Leberfunktionsstörungen, liegen keine Daten

Klinische Ergebnisse

Wirksamkeit

Die eisendepletierende Therapie mit Deferasirox wurde in Studien mit Erwachsenen und Kindern untersucht. Diese Patienten litten an unterschiedlichen Erkrankungen, wie Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und anderen angeborenen oder erworbenen Anämien (z.B. myelodysplastischen Syndromen), und hatten eine Eisenüberladung infolge der Transfusionsbehandlung. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Phase-II- und -III-Studien mit Patienten mit Beta-Thalassämie vorgestellt.

Phase II: Erwachsene mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer offenen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Deferasirox und Deferoxamin verglichen [3]. Eingeschlossen waren 71 Patienten (>18 Jahre; 45 Frauen, 26 Männer) mit Beta-Thalassaemia major und einer Eisenüberladung aufgrund der notwendigen Transfusionsbehandlung. Sie mussten über mindestens 4 Wochen bereits eine Deferoxamin-Therapie (mittlere Dosis: ≥30 mg/kg KG an 5 Tagen pro Woche) erhalten haben. Weiterhin musste in den letzten 12 Monaten vor dem Screening bei mindestens 2 Untersuchungen ein Ferritin-Serumwert von 2 000 bis 8 000 ng/ml oder bei einer Bestimmung der Eisenkonzentration in der Leber ein Wert von 5 bis 15 mg Fe/g Trockengewicht gemessen worden sein. In der Wash-out-Phase musste die Lebereisenkonzentration

ebenfalls in diesem Bereich liegen. Weiterhin musste der Hämoglobin-Wert der Patienten seit einem Jahr zwischen 10,5 und 13,5 g/dl betragen.

Patienten mit erhöhten Leberwerten (AST- und ALT-Werte >250 U/l) und erniedrigter Creatininclearance (<80 ml/ min) wurden ausgeschlossen.

Nach der fünftägigen Wash-out-Phase erhielten die Patienten randomisiert für 48 Wochen

- 10 mg/kg KG Deferasirox täglich,
- 20 mg/kg KG Deferasirox täglich oder
- 40 mg/kg KG Deferoxamin jeweils an 5 aufeinander folgenden Tagen in der Woche.

Eine Dosisanpassung war in einem vorgegebenen Rahmen möglich. Während der Therapie wurden die Eisenkonzentration in der Leber alle 12 Wochen und die Ferritin-Serumwerte alle 2 Wochen bestimmt. Primärer Endpunkt waren Wirksamkeit und Verträglichkeit der Deferasirox-Therapie im Vergleich zur Gabe von Deferoxamin in einer Standarddosis. Sekundäre Endpunkte waren die Effekte auf die Eisenkonzentration in der Leber (als anerkanntes Maß für die Gesamteisenkonzentration im Körper), den Ferritin- und den Eisenserumwert sowie auf Transferrin und die Transferrinsättigung.

Alle Patienten erhielten im Studienzeitraum täglich eine vergleichbare Menge Blut transfundiert (im Mittel 0,34 ml Erythrozyten/kg KG) und nahmen vergleichbar viel Eisen pro Tag auf (durchschnittlich 0,37 mg/kg KG). Eine Dosisanpassung wurde am häufigsten in der 10-mg-Deferasirox-Gruppe vorgenommen (die mittlere Dosis lag zum Studienende bei 11,7±2,12 mg/kg KG täglich), in der Deferoxamin-Gruppe war dies am seltensten erforderlich.

Jeweils 2 Patienten in der 20-mg-Deferasirox- und der Deferoxamin-Gruppe brachen die Studie ab. Die Gründe hierfür waren bei 3 Patienten unerwünschte Ereignisse, bei einem dieser Patienten scheint ein Zusammenhang mit der Gabe von Deferoxamin zu bestehen. Der vierte Patient brach die Therapie aufgrund von Unwirksamkeit ab.

Es wurden keine deutlichen Unterschiede in der Verträglichkeit der beiden Therapien festgestellt.

Die Eisenkonzentration in der Leber wurde durch die Gabe von 20 mg/kg KG Deferasirox täglich vergleichbar reduziert wie bei der Gabe von Deferoxamin (-2,1 und -2,0 mg Fe/g Trockengewicht). Der Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, d. h., eine Reduktion der Eisenkonzentration in der Leber von > 10% gegenüber dem Ausgangswert zeigten, war ebenfalls vergleichbar (72,7 und 76,2%). Dahingegen wurde in der 10-mg-Deferasirox-Gruppe nur eine minimale Reduktion (-0,4 mg Fe/g Trockengewicht) festgestellt, 45,8% der Patienten sprachen auf die Therapie an.

Der durchschnittliche Ferritin-Serumwert blieb in der 20mg-Deferasirox- und der Deferoxamin-Gruppe unverändert, in der 10-mg-Deferasirox-Gruppe zeichnete sich ein Trend zu einem moderaten Anstieg ab. Auch bei den anderen Parametern des Eisenstoffwechsels konnten keine eindeutigen Veränderungen ausgemacht werden.

Deferasirox wurde in dieser Studie in beiden Dosierungen gut vertragen. Die Wirksamkeit, gemessen an der Reduktion der Eisenkonzentration in der Leber, war in der 20-mg-Deferasirox-Gruppe mit der von Deferoxamin in Standarddosis vergleichbar.

Tab. 2. Dosierung von Deferasirox und Deferoxamin entsprechend der Eisenkonzentration in der Leber zu Beginn der Phase-III-Studie [nach 5]

	≤3 mg Fe/g Trockengewicht	>3-7 mg Fe/g Trockengewicht	>7-14 mg Fe/g Trockengewicht	> 14 mg Fe/g Trockengewicht
Deferasirox				
Patienten [n]	15	78	84	119
Dosis nach Protokoll [mg/kg KG pro Tag]	5	10	20	30
Eisenkonzentration in der Leber zu Studienbeginn [mg Fe/g Trockengewicht] (MW±SD)	2,5±0,21	4,9±1,08	10,6±2,08	24,2±7,82
Mittlere Tagesdosis [mg/kg KG] (MW±SD)§	$6,2 \pm 1,6$	$10,2 \pm 1,2$	$19,4 \pm 1,7$	$28,2 \pm 3,5$
Deferoxamin				
Patienten [n]	14	79	91	106
Dosis nach Protokoll [mg/kg KG pro Tag] ⁺	20-30	25-35	35-50	≥50
Eisenkonzentration in der Leber zu Studienbeginn [mg Fe/g Trockengewicht] (MW±SD)	2,7±0,28	5,2±1,22	10,6±2,03	23,9±8,06
Mittlere Tagesdosis [mg/kg KG] (MW±SD)§*	33,9±9,9	36,7±9,2	42,4±6,6	51,6±5,8
Verhältnis der mittleren Dosis von Deferasirox zu der von Deferoxamin	1:5,5	1:3,6	1:2,2	1:1,8

[§] Die angegebene Dosis wurde über den Zeitraum von einem Jahr ermittelt

Phase II: Kinder mit Beta-Thalassämie

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

Die Verträglichkeit, aber auch die Wirksamkeit der eisendepletierenden Therapie mit Deferasirox bei Kindern wurde in einer offenen Studie über 48 Wochen untersucht [4]. In dieser Studie wurden 20 Kinder (2 bis < 12 Jahre) und 20 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit transfusionsbedürftiger Beta-Thalassaemia major eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren:

- Behandlung mit Deferoxamin zuvor über mindestens 4 Wochen (mittlere Dosis: 20-60 mg/kg KG pro Tag)
- Ferritin-Serumwert ≥1000 ng/ml bei mindestens 2 Untersuchungen in den letzten 12 Monaten vor dem Scree-
- Eisenkonzentration in der Leber ≥2,5 mg Fe/g Trockengewicht bei einer Bestimmung im letzten Jahr vor dem Screening

Kinder mit Leberwerten, die 5fach erhöht waren gegenüber der oberen Normgrenze, und/oder einem Creatinin-Serumwert, der über der oberen Normgrenze lag, konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Nach einer fünftägigen Wash-out-Phase erhielten die Kinder Deferasirox in einer täglichen Dosis von zunächst 10 mg/kg KG. Dosisanpassungen konnten individuell nach 12 Wochen vorgenommen werden. Während der Studienlaufzeit wurden unter anderem die Eisenkonzentration in der Leber und der Ferritin-Serumwert bestimmt.

18 Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum Deferasirox in der initialen Dosis, bei 21 Patienten wurde die Dosis aufgrund von unzureichender Wirksamkeit ge-

- 14 Kinder erhielten 15 mg/kg KG Deferasirox täglich
- 4 Kinder und 7 Jugendliche erhielten 20 mg/kg KG Deferasirox täglich
- 1 Kind erhielt 30 mg/kg KG Deferasirox täglich

Die durchschnittliche Deferasirox-Dosis lag zum Studienende bei 11,3 mg/kg KG Deferasirox täglich. Ein Kind brach die Therapie aufgrund von mäßig ausgeprägtem Juckreiz

Leichte Übelkeit bei 2 Jugendlichen und moderater Juckreiz bei 2 Kindern waren die einzigen unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden.

Die Eisenkonzentration in der Leber blieb in den ersten 12 Wochen annähernd gleich. Sie lag zu Studienbeginn überwiegend in einem Bereich von 2 bis <7 mg Fe/g Trockengewicht, bei einem Drittel der Patienten lag sie im Bereich von 7 bis < 10 mg Fe/g Trockengewicht und bei 2 Patienten betrug sie ≥10 mg Fe/g Trockengewicht.

Im weiteren Studienverlauf zeigte sich eine leichte Zunahme der Eisenkonzentration in der Leber. Diese war von der transfusionsbedingten Eisenaufnahme abhängig und war dementsprechend bei größerer Eisenaufnahme größer. Auch der Ferritin-Serumwert stieg mit der Zeit leicht. Insgesamt schienen Jugendliche und Patienten, die eine Eisenkonzentration in der Leber von 2 bis <7 mg Fe/g Trockengewicht zu Studienbeginn aufwiesen, am meisten zu profitieren.

In dieser Studie konnte die Verträglichkeit der Deferasirox-Therapie bei Kindern und Jugendlichen gezeigt werden. Die Dosierung des Eisenchelators war aber zu niedrig gewählt, um eine negative Nettoeisenbilanz aufrecht zu erhalten oder zu erreichen (vergleiche die eingesetzten Dosierungen in den anderen Studien).

Phase III: Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer offenen Studie sollte die Nichtunterlegenheit der Therapie mit Deferasirox gegenüber der Standardtherapie

[†] Patienten der ersten beiden Gruppen (≤3 oder > 3-7 mg Fe/g Trockengewicht), die in die Deferoxamin-Gruppe randomisiert wurden, konnten ihre bisherige Deferoxamin-Dosis beibehalten, sofern sie bereits damit behandelt wurden

^{*}Die angegebene Dosierung ist umgerechnet entsprechend der im üblichen 5-Tages-Regime gegebenen $MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung$



Tab. 3. Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie, gemessen über die Reduktion der Eisenkonzentration in der Leber [nach 5]

Eisenkonzentration in der Leber zu Studienbeginn [mg Fe/g Trockengewicht]	Ansprechen Eisenkonzentration in der Leber nach 1 Jahr [mg Fe/g Trockengewicht]	Versagen Eisenkonzentration in der Leber nach 1 Jahr [mg Fe/g Trockengewicht]
2 bis < 7	1 bis < 7	<1 oder ≥7
7 bis < 10	1 bis < 7	<1 oder ≥7
≥10	Reduktion um ≥ 3	Reduktion < 3

Tab. 4. Wirksamkeitsanalyse: Ansprechen auf die Therapie mit Deferasirox [nach 5]

	Deferasirox	Deferoxamin			
Insgesamt					
Patienten [n]	276	277			
Ansprechen [%]*	52,9 (n=146)	66,4 (n=184)			
95%-KI	47,0; 58,8	60,9; 72,0			
Patienten mit einer Eisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht					
Patienten [n]	85	87			
Ansprechen [%] ⁺	40,0 (n=34)	82,8 (n=72)			
95%-KI	29,6; 50,4	74,8; 90,7			
Patienten mit einer Eisenkonzentration	≥7 g Fe/g Trocke	ngewicht			
Patienten [n]	191	190			
Ansprechen [%]§	58,6 (n=112)	58,9 (n=112)			
95%-KI	51,7; 65,6	52,0; 65,9			

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

- *Differenz: -13,5 (95%-KI: -21,6; -5,4)
- + Differenz: -42,8 (95%-KI: -55,9; -29,7)
- § Differenz: -0,3 (95%-KI: -10,2; 9,6)

Definition der Nichtunterlegenheit: Der untere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls (zweiseitig) für die Differenz musste oberhalb von -15 % liegen.

mit Deferoxamin in der Behandlung der chronischen Eisenüberladung, definiert als eine Eisenkonzentration in der Leber von ≥ 2 mg Fe/g Trockengewicht, gezeigt werden [5]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Beta-Thalassämie im Alter ab 2 Jahren, die regelmäßig Bluttransfusionen (mindestens 8 pro Jahr) erhielten. Sie wurden für den Zeitraum von einem Jahr randomisiert entweder mit Deferasirox (n=296) oder Deferoxamin (n=290) in individueller Dosierung entsprechend der Eisenkonzentration in der Leber zu Studienbeginn behandelt (Tab. 2).

Ausschlusskriterien waren unter anderen ein ALT-Wert von >250 U/l im letzten Jahr vor dem Studienbeginn und ein Creatinin-Serumwert, der über der oberen Normgrenze

Die meisten Patienten (97,4%) hatten bereits zuvor eine eisendepletierende Therapie erhalten.

Primäres Wirksamkeitskriterium war die Reduktion der Eisenkonzentration in der Leber nach 12 Monaten Therapie (Tab. 3).

In beiden Behandlungsgruppen brachen vergleichbar viele Patienten die Therapie ab: 17 Patienten in der Deferasiroxund 12 in der Deferoxamin-Gruppe.

Bei 553 Patienten konnte die Eisenkonzentration in der Leber sowohl zu Studienbeginn als auch nach 52 Wochen Therapie bestimmt werden, sie konnten somit in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen werden.

Der primäre Endpunkt wurde bei der Berücksichtigung aller Dosisgruppen nicht erreicht (Tab. 4).

Die Nichtunterlegenheit der Therapie mit Deferasirox gegenüber der mit Deferoxamin konnte bei Patienten gezeigt werden, die zu Studienbeginn eine Eisenkonzentration von ≥7 mg Fe/g Trockengewicht aufwiesen und eine Deferasirox-Dosis von 20 oder 30 mg/kg KG bzw. ≥35 mg/kg KG Deferoxamin erhielten (Dosis-Verhältnis zwischen beiden Behandlungen: 1:2). Diese Patienten machten den Großteil (69%) der Patienten aus, die in diese Analyse einbezogen werden konnten.

In den beiden Niedrigdosis-Deferasirox-Gruppen (5 bzw. 10 mg/kg KG; Eisenkonzentration in der Leber ≤7 mg Fe/g Trockengewicht) konnte die Nichtunterlegenheit gegenüber der Gabe von Deferoxamin nicht gezeigt werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten eine im Vergleich zur Dosierung von Deferoxamin niedrigere Deferasirox-Dosis erhielten (Patienten durften bei Randomisierung in die Deferoxamin-Gruppe, wenn sie bereits zuvor Deferoxamin erhielten, weiter mit ihrer bisherigen Dosis behandelt werden).

Verträglichkeit

In der Phase-III-Studie (siehe oben) traten am häufigsten Juckreiz, gastrointestinale Störungen und ein leichter, nicht fortschreitender Anstieg des Creatinin-Serumwerts auf.

Dies spiegelt sich auch in den in der Fachinformation enthaltenen Angaben zur Verträglichkeit der Therapie mit Deferasirox wider.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen, traten bei der Therapie mit Deferasirox am häufigsten auf (bei 26% der Behandelten), gefolgt von Hautausschlag bei etwa 7% der Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Diese Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittel schwer ausgeprägt und gingen bei weiterer Behandlung zurück.

Zu berücksichtigen sind die bei der Therapie beobachteten Veränderungen von Nierenfunktionsparametern: So wurde bei etwa 36% der in Studien behandelten Patienten ein Anstieg des Creatinin-Serumspiegels um > 33 % gegenüber dem Ausgangswert (teilweise lagen die Werte über dem oberen Normalwert) bei mehr als zwei aufeinander folgenden Untersuchungen festgestellt. Dieser war dosisabhängig und fiel bei etwa zwei Drittel dieser Patienten ohne eine Dosisanpassung unter die 33-%-Schwelle. Bei einem Teil der Patienten sank der Spiegel auch nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch nicht, es konnte teilweise nur eine Stabilisierung der Werte erreicht werden.

Bei 2% der Behandelten wurde ein nicht dosisabhängiger Anstieg der Leberwerte beobachtet. Selten trat eine Leberwerterhöhung um mehr als das 10fache des oberen Normalwerts auf.

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2% der Patienten beobachtet.

Vereinzelt wurden ein Hörverlust im hohen Frequenzbereich und eine Linsentrübung berichtet.

Wechselwirkungen

Deferasirox sollte nicht zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden, da eine Wirkungsabschwächung durch die Bindung von Aluminium nicht ausgeschlossen werden kann. Daten hierzu gibt es nicht.

Da Deferasirox glukuronidiert wird, kann es bei gleichzeitiger Gabe von Induktoren der Glucuronyltransferasen (Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen, UGT), wie Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin, zu einem Abfall der Plasmakonzentration kommen. Daher sollte der Ferritin-Serumspiegel während und nach der gleichzeitigen Therapie kontrolliert werden.

Eine Wechselwirkung mit CYP2C8-Substraten (z.B. Paclitaxel, Repaglinid) kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Gabe von Deferasirox zusammen mit anderen Chelatbildnern kann aufgrund fehlender Daten noch nicht empfohlen werden.

Indikation

Die von der EMEA zugelassene Indikation für die Therapie mit Deferasirox ist die chronische Eisenüberladung bei folgenden Patientengruppen

- Patienten (>6 Jahre) mit Beta-Thalassaemia major, die häufig Transfusionen erhalten (≥7 ml/kg Erythrozytenkonzentrat pro Monat)
- Patienten, bei denen eine Therapie mit Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist (Patienten mit anderen Anämien, wie Sichelzellanämie oder myelodysplastischen Syndromen, Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren und Patienten mit Beta-Thalassaemia major, die nur selten Bluttransfusionen erhalten [<7 ml/ kg Erythrozytenkonzentrat pro Monat])

Das Ziel der Therapie mit dem Eisenchelatbildner ist es, die transfundierte Eisenmenge wieder zu eliminieren, damit die Eisenbalance im Körper aufrechtzuerhalten, und/oder eine Eisenüberladung zu reduzieren.

Die Notwendigkeit einer intensiven Eisenchelation ist bei chronisch transfusionsbedürftigen Thalassämie-Patienten völlig unstrittig. Wenn solch eine solche Behandlung nicht durchgeführt wird, versterben die Patienten mit Thalassaemia major meist im dritten Lebensjahrzehnt an schwerer Herzinsuffizienz, verursacht durch Eisenablagerungen im Myokard.

In Deutschland und anderen mittel- und nordeuropäischen Ländern sind Thalassämien selten. Deshalb wird es sich hier bei chronisch transfusionsbedürftigen Patienten vor allem um ältere Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) handeln. Diese klonalen Knochenmarkserkrankungen, die hauptsächlich nach dem 60. Lebensjahr auftreten, werden im Zuge der absehbaren demographischen

Entwicklung in Zukunft häufiger anzutreffen sein. Die aktuelle Inzidenz beträgt über alle Altersgruppen 5/100000 pro Jahr, bei über 70-Jährigen 20 bis 40/100 000 pro Jahr. Bei myelodysplastischen Syndromen muss die Indikation für eine Eisenchelation differenziert betrachtet werden. Patienten mit "fortgeschrittenem myelodysplastischem Syndrom", d.h. mit erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark oder Blut (RAEB-I und RAEB-II gemäß WHO-Klassifikation; RAEB=refraktäre Anämie mit Blastenexzess) haben eine schlechte Prognose. Mit oder ohne leukämische Transformation versterben viele dieser Patienten wegen ausgeprägter hämatopoetischer Insuffizienz an Infektionen und Blutungen. Die meisten Patienten mit RAEB-I und RAEB-II werden deshalb, auch wenn sie regelmäßig transfusionsbedürftig sind, die klinischen Manifestationen der Eisenüberladung nicht erleben. Daher sollte hier die Indikation zur Eisenchelation sehr zurückhaltend gestellt werden.

Eine andere Situation liegt bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS vor, die in erster Linie an der Ineffizienz ihrer Erythropoese leiden. Gemäß WHO-Klassifikation handelt es sich um Patienten mit refraktärer Anämie (RA), refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) oder 5q-Syndrom. Diese Patienten haben eine recht gute Prognose und werden oft jahrelang mit Erythrozytenkonzentraten versorgt. Wegen der Gefahr einer transfusionsbedingten Hämosiderose ist die Indikation zur Eisenchelation hier großzügiger zu stellen. Wenn die Ferritinwerte über 1000 ng/ml steigen, sollte die Problematik der Eisenüberladung mit den Patienten besprochen werden. Je höher der Transfusionsbedarf ist, desto früher sollte dann mit der Behandlung begonnen werden. Schwierig ist die Therapieentscheidung bei Patienten mit mittlerer Prognose, also bei Patienten mit refraktärer Anämie und multilineärer Dysplasie, mit oder ohne Ringsideroblasten (RCMD und RCMD-RS gemäß WHO-Klassifikation). Hier sollte man zur Risikoabschätzung das International Prognostic Scoring System (IPSS) heranziehen. Etwa ein Drittel der Patienten mit RCMD±RS gehören in die Niedrigrisiko-Gruppe (IPSS Low) und etwa die Hälfte in die Riskogruppe "intermediär-1" (IPSS Int-1). Die Prognose dieser beiden Untergruppen, nämlich etwa 5 Jahre bei IPSS Low und etwa 3 Jahre bei IPSS Int-1, ist gut genug, um die Indikation für eine Eisenchelator-Behandlung stellen zu können.

Da bei myelodysplastischen Syndromen nicht genau bekannt ist, welchen Anteil die transfusionsbedingte Eisenüberladung an der Morbidität und Sterblichkeit der Patienten hat, müssen sich die Empfehlungen zur Eisenchelation weitgehend auf Expertenmeinungen stützen. Diese sind in $zwei\,Ver\"{o}ffentlichungen\,zusammenge fasst, der en\,Aussagen$ weitgehend übereinstimmen [7, 8]. Tabelle 5 beschreibt das klinische Profil von MDS-Patienten, denen die Eisenchelation zu empfehlen ist.

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Deferasirox steht in Form von Tabletten zur Verfügung, die in einem Glas Wasser oder Orangensaft dispergiert werden müssen; diese Suspension wird von den Patienten getrunken. Die Einnahme erfolgt einmal täglich, nüchtern, mindestens 30 Minuten vor dem Essen. Die Einnahme sollte nach Möglichkeit jeweils zur gleichen Tageszeit (beispielsweise morgens) erfolgen.

Nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (etwa 100 ml/kg) und wenn ein klinischer Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Ferritin-Serumwert > 1000 μg/l) vorliegt, sollte überlegt werden, ob eine eisendepletierende Therapie begonnen wird.

Die Dosierung (mg/kg) muss patientenindividuell berechnet und anschließend auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden. Deferasirox ist in drei verschiedenen Tablettenstärken erhältlich: Tabletten zu 125, 250 und

Empfohlen wird eine initiale Dosis von 20 mg/kg KG Deferasirox. Eine höhere initiale Dosis (30 mg/kg KG) kann erforderlich sein, wenn die Reduktion einer erhöhten Eisenkonzentration im Körper bei Patienten, die zudem mehr als 14 ml/kg Erythrozytenkonzentrat monatlich (etwa > 4 Einheiten monatlich) erhalten, erforderlich ist. Eine niedrigere initiale Dosis von 10 mg/kg KG ist dagegen möglich, wenn bei den Patienten keine Reduktion der Eisenkonzentration im Körper erforderlich ist und sie weniger als 7 ml/kg Erythrozytenkonzentrat monatlich (etwa <2 Einheiten monatlich) erhalten. Das Ansprechen der Patienten auf die Therapie sollte überwacht und die Dosis entsprechend angeglichen werden.

Wurden Patienten bereits auf die Therapie mit dem Eisenchelatbildner Deferoxamin eingestellt, sollte bei der Umstellung auf die Gabe von Deferasirox eine initiale Dosis gewählt werden, die numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis entspricht (z. B. 20 mg/kg KG Deferasirox täglich entsprächen so einer Deferoxamin-Therapie mit 40 mg/kg KG pro Tag). Auch hier ist das Ansprechen der Patienten auf die Therapie wieder insbesondere dann zu überwachen, wenn eine initiale Dosis von < 20 mg/kg KG Deferasirox täglich gegeben wird.

Die Erhaltungstherapie sollte unter regelmäßiger Kontrolle des Ferritin-Serumspiegels alle 3 bis 6 Monate erfolgen. Die Dosisanpassung kann in Schritten von 5 bis 10 mg/kg KG vorgenommen werden. Sie sollte sich nach dem Trend der Ferritin-Serumwerte, dem Ansprechen der Patienten auf die Therapie und dem jeweiligen Therapieziel, der Aufrechterhaltung oder der Reduktion des Eisenspiegels im Körper, richten.

Bei älteren Patienten (>65 Jahre) und Kindern (2 bis 17 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren haben zwar eine geringere Deferasirox-Aufnahme, jedoch wird auch hier zunächst die gleiche initiale Dosis wie bei Erwachsenen empfohlen, gefolgt von der individuellen Dosisanpassung.

Daten zur Therapie von Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor. Die Gabe von Deferasirox ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Creatininclearance von <60 ml/min. Weiterhin wird empfohlen den Creatinin-Serumspiegel vor der Therapie zweifach zu bestimmen, im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach einer Änderung der Therapie sollte eine wöchentliche, anschließend eine monatliche Kontrolle der Spiegel erfolgen. Die Dosis muss um 10 mg/kg KG reduziert werden, wenn ohne andere mögliche Ursachen – bei zwei aufeinander

Tab. 5. Profil von Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, die wahrscheinlich von einer Eisenchelation profitieren [7]

Regelmäßiger Transfusionsbedarf

Niedrigrisiko-MDS (low- und intermediate-1 gemäß IPSS)

MDS-Typen RA, RARS und 5q-gemäß WHO-Klassifikation

Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation (Vermeidung erhöhter transplantationsassoziierter Morbidität infolge Eisenüberladung)

Längerfristig stabiler Krankheitsverlauf (unabhängig vom MDS-Typ)

Ferritinwerte > 1 000-2 000 ng/ml oder sonstiger Nachweis signifikanter Eisenüberladung

Keine schwere Beeinträchtigung der Prognose durch Begleiterkrankungen

folgenden Messungen ein Anstieg des Creatinin-Serumspiegels von >33% gegenüber dem Ausgangswert und ein Abfall der Creatininclearance unter den unteren Normalwert (<90 ml/min) festgestellt wurde. Bei Kindern ist eine entsprechende Dosisreduktion vorzunehmen, wenn bei zwei aufeinander folgenden Messungen ein Abfall der Creatininclearance unter den unteren Normalwert (<90 ml/min) und ein Anstieg des Creatinin-Serumspiegels über den altersentsprechenden Normalwert festgestellt wurde. Führt die Dosisreduktion zu keiner Veränderung von Creatinin-Serumspiegel und Creatininclearance, sollte die Therapie abgebrochen werden. Ein erneuter Beginn der Therapie muss patientenindividuell abgewogen werden.

Alle Patienten sollten monatlich auf Proteinurie untersucht werden.

Nach der Markteinführung von Deferasirox traten einige Fälle von akutem Nierenversagen und Zytopenie auf [9]. Einige dieser Patienten starben (die meisten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und wiesen zahlreiche Begleiterkrankungen auf). Aus diesem Anlass wurde unlängst in einem "Dear-Doctor-Letter" in den USA auf die Notwendigkeit von Nierenfunktionskontrollen hingewiesen, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko aufgrund vorbestehender Nierenerkrankungen, höherem Lebensalter, Begleiterkrankungen oder Einnahme von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion hemmen. Bei ungeklärter Zytopenie sollte ein Therapieabbruch erwogen werden; ist die Ursache der Zytopenie geklärt, kann die Therapie mit Deferasirox gegebenenfalls wieder begonnen werden.

Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, eine Kontrolle der Leberwerte vor Behandlungsbeginn sowie monatlich während der Therapie wird empfohlen. Bei einem anhaltenden fortschreitenden Anstieg der Leberwerte, der nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden kann, sollte die Therapie unterbrochen werden. Normalisieren sich die Werte, kann patientenindividuell eine erneute Therapie versucht werden. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht behandelt werden.

Vor Therapiebeginn sollten weiterhin ein Hör- und Sehtest durchgeführt und in Abständen von 12 Monaten wiederholt werden, da bei der Therapie Hör- und Sehvermögen beeinträchtigt werden könnten. Bei Kindern sollten Wachstum und körperliche Entwicklung überprüft werden.

Weiterhin wird empfohlen, die kardiale Funktion bei den Patienten zu untersuchen, da die chronische Eisenüberladung zu kardialer Dysfunktion führen kann.

Kosten der Therapie

Bei Verwendung einer "Standard-Dosierung" von 20 mg/kg pro Tag und Zugrundelegung des Abgabepreises über eine öffentliche Apotheke betragen die Tagestherapiekosten für Deferasirox etwa 64 Euro bei einem 50 kg schweren Patienten und knapp 100 Euro bei einem Patienten, der 75 kg wiegt.

Bei einer äquivalenten Dosierung von Deferoxamin (40 mg/ kg pro Tag) betragen die reinen Medikamentenkosten bei den beispielhaft gewählten Patienten etwa 51 und 76 Euro. Bei der Deferoxamin-Behandlung ist jedoch zu berücksichtigen, dass hier weitere Kosten für eine (elektronische) Pumpe, Verbrauchsmaterial und die Zubereitung durch den Apotheker entstehen.

Zusammengefasst kann man sagen, dass eine Behandlung mit dem neuen oralen Eisenchelator Deferasirox keine Kosten einspart, aber auch nicht wesentlich teurer ist als die parenterale Behandlung mit Deferoxamin.

Bewertung

Es steht außer Frage, dass der orale Eisenchelator Deferasirox ein Durchbruch in der Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung ist. Vor allem Thalassämie-Patienten, die seit Jahren oder Jahrzehnten mit der unbequemen parenteralen Deferoxamin-Behandlung zurechtkommen mussten, haben ein Medikament wie Deferasirox sehnsüchtig erwartet. Es handelt sich also nicht um irgendein Nachahmer-Präparat, dessen Daseinsberechtigung schwer zu begründen ist, sondern um einen echten Fortschritt. Es gibt zwar schon seit längerer Zeit den oralen Eisenchelator Deferipron (Ferriprox®), der jedoch den Nachteil hat, dass er schwere Agranulozytosen auslösen kann. Im vergangenen Jahr ist die Ärzteschaft über mehrere Fälle schwerer, zum Teil tödlicher, Septikämien informiert worden, die bei der Behandlung mit Deferipron auftraten. Bei den betroffenen Patienten war die vorgeschriebene engmaschige (wöchentliche) Blutbildkontrolle nicht durchgeführt worden. Es hat lange gedauert, einen Eisenchelator zu finden, der ausreichend wirksam und gleichzeitig gut verträglich ist. Die Firma Novartis hat in einem intensiven Forschungsund Entwicklungsprogramm über 700 verschiedene Substanzen getestet, Deferasirox (ICL670) war das Molekül Nr. 670. Der Erfolg des neuen Medikaments bedeutet nicht, dass jetzt bei allen Patienten die Behandlung von Deferoxamin auf Deferasirox umgestellt werden muss. Beide Medikamente sind in der Eisenausscheidung ähnlich effektiv, wenn sie äquivalent dosiert werden: 20 mg/kg Deferasirox täglich entsprechen in etwa 40 mg/kg Deferoxamin täglich. Patienten, die sich an ihre Deferoxamin-Behandlung gewöhnt haben und eine gute Compliance zeigen, brauchen nichts zu ändern, falls die Therapie nachweislich effektiv ist. Die meisten Patienten werden jedoch froh sein, die 8bis 12-stündigen, über eine elektrische Pumpe gesteuerten, möglichst an 5 bis 7 Tagen pro Woche durchzuführenden subkutanen Infusionen, oder die morgens und abends zu applizierenden subkutanen Bolusinjektionen (im allgemeinen jeweils 10 ml Volumen) dadurch zu ersetzen, dass sie einmal täglich Deferasirox-Tabletten in Wasser oder Orangensaft auflösen und die Suspension trinken.

Literatur

- 1. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R. Krebs-Brown Al. Anderson IR. Alberti D. Sizer KC. Nathan DG. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Lancet 2003;361:1597-602
- Fachinformation EXJADE®: Stand August 2006.
- Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H, Alberti D. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica 2006;91:873-80.
- Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, Leoni G, Lavagetto A, Zappu A, Longo F, Maseruka H, Hewson N, Sechaud R, Belleli R, Alberti D. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a oncedaily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. Haematologica 2006;91:1343-51.
- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kourakli-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermylen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P, Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood 2006;107:3455-62
- Porter J. Pathophysiology of iron overload. Hematol Oncol Clin N Am 2005;19(Suppl 1):8-12.
- Gattermann N, Porter JB, Lopes LF, Seymour J. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Hematology/Oncology Clinics of North America 2005;19 (suppl 1):18-25.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology. V3.2006. Myelodysplastic Syndromes.
- 9. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Exjade

Deferasirox

Fragen zum Thema

1. Therapie der chronischen Eisenüberladung: Welche Aussage ist falsch?

- A Chelatbildner bringen Eisen zur Ausscheidung.
- B Es werden nicht nur die Spiegel freien Eisens reduziert.
- C Standard ist eine Eisenchelatbildner-Bolusinjektion.
- D Zu beachten ist, dass bei der Therapie der physiologische Eisenhaushalt nicht gestört wird.

2. Welche Aussage zum Eisenstoffwechsel im Körper trifft nicht zu?

- A Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen findet sich nicht in Geweben.
- B Eisen wird im Serum an Apotransferrin gebunden trans-
- C Es gibt keinen physiologischen Mechanismus zur Ausscheidung von überschüssigem Eisen.
- D Überschüssiges Eisen wird beispielsweise als Hämosiderin in Geweben abgelagert.

3. Welche Aussage zur Wirkungsweise ist richtig?

- A Deferasirox bindet zweiwertiges Eisen.
- B Die Eisenbindung (Komplex) erfolgt im Verhältnis 1:1.
- C Die Eisenausscheidung erfolgt v.a. über Galle und Fäzes.
- D Die Affinität zu dreiwertigem Eisen ist gering.

4. Welche Aussage zur Pharmakokinetik von **Deferasirox ist falsch? Deferasirox**

- A hat eine Plasmahalbwertszeit von 8 bis 16 Stunden.
- B wird hauptsächlich glukuronidiert.
- C zeigt stets eine Bioverfügbarkeit von etwa 70%.
- D ist zu 99% an Plasmaproteine gebunden.

5. Was trifft nicht zu? Die Wirksamkeit der Therapie

- A wurde in stets doppelblinden Phase-III-Studien gezeigt.
- B wurde auch bei Kindern und Jugendlichen untersucht.
- C wurde im Vergleich zur Standardtherapie untersucht.
- D wurde u.a. bei Patienten mit Beta-Thalassaemia major und Eisenüberladung gezeigt.

6. Welche Aussage zu den Ein-/Ausschlusskriterien in den Studien ist nicht korrekt?

- A Patienten mit erniedrigter Creatininclearance wurden ausgeschlossen.
- B Erhöhte Leberwerte waren ein Ausschlusskriterium.
- C Es mussten bestimmte Lebereisenkonzentrationen für den Studieneinschluss vorliegen.
- D Die Patienten durften zuvor keine eisendepletierende Behandlung erhalten haben.

7. Studienergebnisse: Was trifft nicht zu?

A Phase II (Erwachsene): Mit 20 mg/kg KG Deferasirox täglich wurde eine vergleichbare Reduktion der Lebereisenkonzentration gezeigt wie mit der Standardtherapie.

- B Phase III: Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht.
- C Phase II (Erwachsene, Kinder/Jugendliche): Patienten mit einer Lebereisenkonzentration von 2 bis <7 mg Fe/g Trockengewicht zu Studienbeginn schienen von der Deferasirox-Therapie am meisten zu profitieren.
- D Phase III: Die Nichtunterlegenheit der Deferasirox-Therapie (20 bzw. 30 mg/kg KG) gegenüber der Gabe von Deferoxamin (≥35 mg/kg KG) wurde bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration zu Studienbeginn von ≥7 mg Fe/g Trockengewicht gezeigt.

8. Welche Aussage zur Dosierung von ist falsch?

- A Die Dosis muss patientenindividuell berechnet werden.
- B Empfohlen wird eine initiale Dosis von 20 mg/kg KG.
- C Bei der Umstellung von Deferoxamin auf Deferasirox sollte Deferasirox so dosiert werden, dass die Dosis numerisch der Hälfte der bisherigen Deferoxamin-Dosis entspricht.
- D Die empfohlene Anfangsdosis von 20 mg/kg KG Deferasirox gilt nicht für Kinder.

9. Welche Aussage zur Verträglichkeit ist falsch?

- A Am häufigsten wurden in den Studien gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet.
- B Veränderungen von Nierenfunktionsparametern waren stets reversibel.
- C Dosisabhängige Leberwerterhöhungen traten auf.
- D Vereinzelt wurden Hörverlust (hoher Frequenzbereich) und Linsentrübung beobachtet.

10. Welche Aussage zur Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung von Deferasirox ist falsch?

- A Die Einnahme sollte 1x täglich nüchtern erfolgen.
- B Die Therapie ist bei chronisch transfusionsbedürftigen Patienten mit Thalassämie klar indiziert.
- C Die Durchführung von Hör- und Sehtest vor Therapiebeginn sowie unter der Therapie in bestimmten Zeitabständen wird empfohlen.
- D Spezielle Einschränkungen, Vorsichtmaßnahmen, Kontrollen oder Kontraindikationen im Zusammenhang mit Leber- und/oder Nierenfunktion gibt es nicht.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 249 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 zu den Fragen aus Heft 5:

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



Bitte in Druckschrift ausfüllen

Lernen + Punkten mit der AMT

Deferasirox

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

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

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

Name, Vorname	Abonnentennummer*	_
Straße		_
PLZ/Ort		_
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift	_

*Die in der Regel sechsstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

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

ihr Fortbildungspunkt		
Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Juli 2007 bis	Γ	٦
15. August 2007)	∟ AMT-Redaktion, Stuttgart	
Datum	Unterschrift	

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

Arzneimitteltherapie Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	Α	В	С	D
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie

Sandra Hochauf und Sebastian M. Schellong, Dresden

Die Phlebothrombose ist durch eine Gerinnselbildung im tiefen Venensystem - meist der Beine (Abb. 1) - gekennzeichnet. Das akute lebensbedrohliche Risiko ist die Entwicklung einer Lungenembolie. Die behindernde Langzeitfolge ist das postthrombotische Syndrom. Die Akutbehandlung mit parenteralen Antikoagulanzien zielt auf die Verhütung der Lungenembolie, die Erhaltungstherapie vorwiegend mit Vitamin-K-Antagonisten auf die Verhinderung des Rezidivs. Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms können durch eine konsequente Kompressionstherapie gesenkt werden. Während viele invasive Behandlungsverfahren (Fibrinolyse, Thrombektomie, Cavafilter) mangels Beweis ihrer Wirksamkeit weitgehend verlassen wurden, konnte die konservative Therapie in den letzten Jahren wesentlich optimiert werden.

Arzneimitteltherapie 2007;25:250-7.

Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie sind zwei Manifestationen einer Erkrankung: venöse thromboembolische Erkrankung oder venöse Thromboembolie. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Neben dem Alter existieren verschiedene temporäre und permanente Risikofaktoren. Die stärksten temporären Risikofaktoren sind das Trauma und der chirurgische Eingriff, die stärksten permanenten Risikofaktoren die Krebserkrankung und thrombophile Defekte. Etwa 30% der Fälle venöser Thromboembolien bleiben jedoch ungeklärt und werden als idiopathische Episode bezeichnet.

Entsprechend der Pathogenese der Erkrankung beinhaltet die Therapie drei Komponenten:

- 1. Die Kontrolle der Progression des Thrombus während der akuten Phase der Erkrankung, um das Auftreten einer möglicherweise fatalen Lungenembolie zu vermeiden.
- 2. die Kontrolle einer akuten und chronischen pulmonalen und peripheren venösen Hypertonie und
- 3. die Kontrolle einer möglichen rezidivierenden Erkrankung in der Folgezeit.

Das entscheidende Maß für die erste und dritte Komponente ist die Antikoagulation. Diese kann man entsprechend der Therapiephasen in drei verschiedene Gruppen einteilen, die



Abb. 1. Thrombose der V. poplitea

- initiale Antikoagulation (in der akuten Phase),
- die frühe Erhaltungstherapie (im Zwischenstadium)
- die Langzeittherapie.

Die Empfehlungen in diesem Beitrag beziehen sich auf "The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-based Guidelines" [1].

Behandlungsmodalitäten der akuten Phase

Mehr als 90% der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen werden allein mit Antikoagulation behandelt, im Falle der tiefen Venenthrombose in Kombination mit Kompressionstherapie. Alternativen oder Zusatztherapien aus dem breiten Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten werden nur bei wenigen Patienten mit spezifischen Konstellationen angewandt. Bei den meisten von ihnen bestehen Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation, eine hämodynamische Instabilität oder die Dekompensation der Beinzirkulation.

Initiale Antikoagulation

Für die initiale Antikoagulation werden therapeutischen Dosen von Heparin eingesetzt. Fast alle verfügbaren niedermolekularen Heparine (NMH) wurden gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) getestet. Verschiedene Metaanalysen haben diese Untersuchungen zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit NMH ohne notwendiges Monitoring mindestens so sicher und effektiv ist, wie intravenöses UFH mit notwendiger Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) [2]. Eine Studie demonstrierte diesen Aspekt speziell für die Lungenembolie [3].

Sandra Hochauf, Prof. Dr. Sebastian M. Schellong, Universitätsklinik Dresden "Carl Gustav Carus", Medizinische Klinik III, Arbeitsbereich Angiologie, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: sandra.hochauf@uniklinikum-dresden.de

Tab. 1. Parenterale Medikamente zur initialen Antikoagulation bei venöser Thromboembolie

INN	Handelspräparat [®]	Hersteller	Dosis	Regime
Certoparin	MonoEmbolex	Novartis	8 000 aXa E	2x täglich
Dalteparin#	Fragmin	Pfizer	100 aXa E∕ kg KG	2x täglich
Enoxaparin*	Clexane	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG	2x täglich
Nadroparin	Fraxiparin	GlaxoSmithKline	85 aXa E/kg KG	2x täglich
Nadroparin	Fraxodi	GlaxoSmithKline	171 aXa E/kg KG	1x täglich
Tinzaparin*§	Innohep	Leo	175 aXa E/kg KG	1x täglich
Fondaparinux	Arixtra	GlaxoSmithKline	7,5 mg (5 mg < 50 kg KG; 10 mg > 100 kg KG)	1x täglich

aXa E = anti-Faktor Xa Einheiten; KG = Körpergewicht; * zugelassen für die Therapie der TVT mit und ohne Lungenembolie; § zugelassen zur Therapie thromboembolischer Erkrankungen einschließlich TVT und Lungenembolie; # nicht zugelassen für die Therapie der TVT mit und ohne Lungenembolie

Bezüglich des Auftretens ernsthafter Blutungen zeigten einige Metaanalysen eine Überlegenheit der NMH. Alle Ergebnisse betreffen Patienten ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz.

NMH gelten demnach als aktueller Standard für die initiale Antikoagulation bei Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen, sowohl der TVT als auch der Lungenembolie.

Die verschiedenen Präparate mit ihrem jeweiligen Dosisregime sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder allergischer Reaktion gegen NMH sollten mit intravenösem UFH behandelt werden. Zur Verbesserung der Qualität der Verabreichung von UFH sollte die Dosisanpassung bezüglich des aPTT-Werts unter Verwendung eines Nomogramms erfolgen.

Um das Auftreten einer immunologisch vermittelten Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II zu diagnostizieren oder auszuschließen, ist es erforderlich, am ersten Tag der Behandlung mit Heparin die Thrombozytenzahl zu bestimmen. Eine erneute Laborkontrolle der Thrombozyten sollte am Tag 7 und danach in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Neben den Heparinen wurde das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux in zwei umfangreichen Studien für die initiale Antikoagulation der Therapie bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie geprüft [4, 5]. Es zeigt gleichwertige Ergebnisse im Vergleich mit den niedermolekularen Heparinen bei der tiefen Venenthrombose sowie im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin bei Lungenembolie, so dass die einmal tägliche Applikation von 7,5 mg subkutan (5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg und 10 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg) eine Alternative zur Heparin-Behandlung darstellt.

Fondaparinux wird ausschließlich über die Nieren eliminiert, so dass es nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden kann. Kreuzreaktionen mit allergischen Reaktionen auf NMH sowie HIT treten bei Fondaparinux nicht auf.

Die initiale Antikoagulation mit Heparin oder Fondaparinux sollte über mindestens fünf Tage erfolgen, bis die volle Wirkung der überlappend begonnenen Behandlung mit oralen Antikoagulanzien (Vitamin-K-Antagonisten) zum Tragen kommt.

Nach dieser Zeit folgt die frühe Erhaltungstherapie des Zwischenstadiums. Üblicherweise wird die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) fortgeführt. In der Regel dauert es fünf bis sieben Tage, um die therapeutische Antikoagulation durch VKA zu erreichen. Die erste Dosis kann simultan mit der initialen Antikoagulation durch Heparine oder Fondaparinux verabreicht werden, in der Regel am Tag der Diagnose. Wenn der therapeutische Zielbereich der Antikoagulation unter VKA stabil erreicht ist, kann die initiale parenterale Antikoagulation beendet werden.

Systemische Fibrinolyse

Die systemische Lyse kann zur schnellen und umfangreichen Reduktion der Thrombusmasse sowohl bei Lungenembolie als auch bei tiefer Venenthrombose eingesetzt werden. Allerdings treten signifikant mehr Blutungen (Major Haemorrhage 15%, intrakranielle Blutungen 1,5%, fatale Blutungen 1%) im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation auf [6]. Das Ziel der Fibrinolyse bei Lungenembolie ist kurzfristig. Durch die Reduktion der thrombotischen Obstruktion der Pulmonalarterien kann eine ernsthafte rechtsventrikuläre Dysfunktion vermieden werden. Davon profitieren Patienten mit bedrohter rechtsventrikulärer Funktion wie beispielsweise Patienten unter kardiopulmonaler Reanimation aufgrund der Lungenembolie oder Patienten im manifesten Schock. Eine Metaanalyse aller randomisierten Studien, in denen Fibrinolyse mit Heparin verglichen wurde, zeigt, dass nur bei hämodynamisch instabilen Patienten die Rezidivrate und die Letalität verringert werden konnte. Für alle anderen Patienten konnte kein Nutzen gefunden werden [7]. Das bevorzugte Regime ist die intravenöse Gabe von 100 mg rekombinantem Plasminogenaktivator (rtPA, Alteplase) innerhalb von zwei Stunden, beginnend mit einer Anfangsdosis von 10 bis 20 mg. Unter kardiopulmonaler Reanimation kann die Menge von 100 mg als Einzeldosis oder fraktionierte Bolusinjektion gegeben werden. Mögliche Alternativen sind Hochdosis-Urokinase oder Streptokinase.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten gibt es keine Indikation der thrombolytischen Therapie. Es ist umstritten, ob eventuell Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion, aber (noch) stabiler systemischer Zirkulation von der Fibrinolyse profitieren. Eine kontrollierte randomisierte Studie belegt eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses, jedoch keine Verringerung der Letalität [8]. Zusätzlich muss



kritisch betrachtet werden, dass die Studienpopulation bezüglich Komorbiditäten und Blutungsrisiko stark selektiert

Um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Fibrinolyse in Betracht zu ziehen ist, kann die Echokardiographie, die Bestimmung des Troponins sowie des Brain Natriuretic Peptide (BNP) hilfreich sein [9, 10].

Die Vorgehensweise bei Lungenembolie entsprechend der

hämodynamischen Situation ist in Tabelle 2 dargestellt. Das Ziel der fibrinolytischen Therapie bei TVT ist dagegen langfristig und beinhaltet die Reduktion von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms (PTS). Durch die Beseitigung des Thrombus wird der venöse Abflusswiderstand gesenkt und die Venenklappen vor Vernarbung geschützt, die venöse Hämodynamik damit erhalten. Retrospektive und prospektive Studien weisen darauf hin, dass dieser Vorteil dauerhaft ist. Allerdings muss der Thrombus dafür vollständig entfernt sein. Das kann nur bei einem Drittel der Patienten erreicht werden. Außerdem sollten die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen (s. o.) bedacht werden, die einem ernsthaften postthrombotischen Syndrom mit einer Inzidenz von nur ungefähr 10% gegenüberstehen. Auch existieren keine kontrollierten randomisierten Studien, in denen die systemische Fibrinolyse der Standardtherapie mit Antikoagulanzien und Kompressionsstrümpfen überlegen ist [11], so dass die einzige Indikation die eher selten auftretende Phlegmasia coerulea dolens ist.

Katheter-basierte Verfahren

Einige Autoren haben überzeugend demonstriert, dass Thromben in der Pulmonalarterie mit mechanischer Thrombusfragmentierung reduziert werden können und damit das rechte Herz entlastet werden kann. Transfemorale, transjugulare oder transbrachiale Kathetersysteme mit oder ohne lokale Fibrinolyse wurden dabei verwendet [12]. Leider existieren keine Daten zu der Frage, ob dieses Vorgehen effizienter im Vergleich zur systemischen Fibrinolyse ist. In jedem Falle erfordert es mehr Logistik, Ausstattung und vor allem geschultes Personal.

Bestehen bei hämodynamisch instabilen Patienten Kontraindikationen gegen eine systemische Lyse, wie ein früher postoperativer Zeitpunkt, insbesondere nach neurochirurgischen Operationen oder post partum, könnte die mechanische Thrombusfragmentierung ein hilfreiches therapeutisches Verfahren sein.

In den letzten Jahren ist das Interesse an der Katheter-basierten Therapie der TVT gestiegen. Üblicherweise erfolgt die distale Rekanalisation der Vene über die Verabreichung von fibrinolytischen Agenzien in den Thrombus. Ist das Gerinnsel erfolgreich beseitigt, kann eine verbliebene Stenose, insbesondere im iliakalen Segment, mit einer Ballonangioplastie (PTA) mit oder ohne Stent therapiert werden [13]. Allerdings ist das eigentliche Ziel der Behandlung, nämlich Häufigkeit und Schwere des PTS zu reduzieren, nicht schlüssig dokumentiert. Bevor die Katheter-basierten Verfahren vollständig anerkannt werden, muss das Langzeitergebnis mit kontrollierten randomisierten Studien klar erkennbar sein [14].

Tab. 2. Behandlungskonzept der Lungenembolie in Bezug auf die vorliegende hämodynamische Situation

Hämodynamische Situation	Behandlungsmodalitäten
1. Herz-Kreislauf-Versagen	 Kardiopulmonale Reanimation Intubation, Beatmung Sofortige systemische Fibrinolyse ohne Berücksichtigung des Blutungsrisikos
2. Hämodynamisch instabil	 Therapeutische Antikoagulation (UFH) Catecholamine Intubation, Beatmung wenn nötig Frühe systemische Fibrinolyse (2 h) unter Berücksichtigung lebensbedrohlicher Blutungskomplikationen
3. Hämodynamisch stabil mit rechtsventrikulärer Dysfunk- tion in der Echokardiogra- phie, positives Troponin	 Therapeutische Antikoagulation (NMH, Fondaparinux), bei Niereninsuffizienz UFH Eventuell elektive systemische Fibrinolyse (2 h) bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko
4. Hämodynamisch stabil ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion in der Echokardiographie	– Therapeutische Antikoagulation (NMH, Fondaparinux), bei Niereninsuffizienz UFH

Cava-Filter

Die Begründung für die Nutzung von Cava-Filtern ist die Verminderung des Risikos einer (rezidiven) Lungenembolie bei diagnostizierter proximaler TVT. Verschiedene Arten von Filtersystemen wurden entwickelt. Zusätzlich zu den technischen Details der Filterinsertion und -platzierung bestehen die Hauptunterschiede in der Langzeitdurchgängigkeit und den auftretenden Komplikationen, wie Filterfragmentierung, Perforation, Migration, Embolisation oder Filterthrombose [15].

Nach jahrzehntelangem häufigen Gebrauch des Cava-Filters zeigte eine kontrollierte randomisierte Studie, dass zwar durch die zusätzliche Insertion eines Cava-Filters zur Standard-Antikoagulation die Häufigkeit einer frühen Lungenembolie verringert wird, jedoch die Letalität nicht beeinflusst werden konnte. In Langzeitbeobachtungen kam es sogar zu signifikant mehr Rezidivthrombosen in der mit Cava-Filter therapierten Gruppe [16].

Aus diesem Grund ist heute die einzige Indikation der Insertion eines Cava-Filters das Auftreten einer frühen rezidivierenden Lungenembolie trotz angemessener Antikoagu-

Wenn die Indikation zum Cava-Filter gestellt ist, sollten temporäre Filter den permanenten Filtern vorgezogen werden.

Chirurgische Therapie

Eine notfallmäßige Thrombektomie der Pulmonalarterie wird heute eher selten durchgeführt. In einer beachtenswerten prospektiven Studie konnte im Vergleich mit der systemischen Lyse kein Vorteil für die Herz-Lungen-Maschine-assistierte Thrombektomie gefunden werden [17]. Theoretisch könnte die Thrombektomie eine Option für Patienten unter kardiopulmonaler Reanimation sein, die trotz systemischer Fibrinolyse nicht stabilisiert werden können.

Im Rahmen der Therapie der TVT wird die Thrombektomie nicht empfohlen. In mehreren großen Kohortenstudien wurde eine verfahrensbedingte Letalität von 3% [18] gezeigt sowie eine hohe Rate an frühen und späten Reokklusionen. Für das PTS konnten bisher keine Vorteile gegenüber der alleinigen Antikoagulation gezeigt werden. Wie auch die Katheter-basierten Verfahren kann die chirurgische Intervention nur dann erwogen werden, wenn es sich um eine deszendierende iliakale Thrombose in der Jugend oder ansonsten gesunde Patienten handelt.

Vorgehen bei der initialen Behandlung

Traditionell war in einigen europäischen Ländern die Bettruhe Bestandteil der Behandlung der TVT. Zwei randomisierte kontrollierte Studien ergaben jedoch, dass unter der Therapie mit Antikoagulanzien in therapeutischer Dosis die Bettruhe nicht zu einer Reduktion des embolischen Potenzials einer akuten TVT führt [19, 20]. In einer weiteren Studie konnte ein Nutzen für die sofortige Kompressionstherapie durch Rückgang der Symptome gesehen werden [21].

Die Verfügbarkeit von NMH führte zur zunehmenden ambulanten Behandlung der TVT. In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass die Behandlung mit subkutan appliziertem NMH zu Hause genauso sicher und effektiv wie die Therapie mit intravenösem UFH im Krankenhaus ist [22, 23]. Dafür sind jedoch einige Vorkehrungen zu treffen. Die Patienten sollten ein geringes Blutungsrisiko sowie eine gute Compliance aufweisen. Außerdem muss im diagnostischen Zentrum ausreichend qualifiziertes Personal vorhanden sein, das die Fähigkeit und Zeit hat, den Patienten über die Therapie aufzuklären sowie im weiteren Procedere (Applikation der subkutanen Injektion durch den Patienten selbst) zu schulen. Weiterhin sollte das Zentrum 24 Stunden erreichbar sein und die Möglichkeit haben, eine professionelle Betreuung des Patienten zu Hause zu organisieren. Die Art der TVT und Begleiterkrankungen scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen [24]. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können 80 bis 90% der Patienten mit akuter TVT primär zu Hause therapiert werden [25].

Erhaltungstherapie

Wenn das Risiko der akuten Lungenembolie durch die sofortige und adäquate Antikoagulation beherrscht ist, muss sich eine Erhaltungstherapie zur Verhinderung eines Rezidivereignisses anschließen. Dabei kann man zwischen einer frühen Erhaltungstherapie und Langzeittherapie unterscheiden.

Frühe Erhaltungstherapie

Da die frühen Rezidivereignisse mehr durch das Gerinnsel und seine endogene Beseitigung als durch patientenspezifische Risikofaktoren getriggert sind, sollte die Dauer der frühen Erhaltungstherapie das Ausmaß der Thrombose widerspiegeln. Es gibt Belege dafür, dass eine Therapie von sechs Wochen bei isolierten Wadenvenenthrombosen und eine Therapie von drei Monaten bei femoropoplitealer TVT ausreichend ist [26]. Für eine massive TVT mit Beteiligung der iliakalen Venen oder der Vena cava inferior erscheint

Tab. 3. Vitamin-K-Antagonisten (nach Rote Liste 2007)

INN	Handels- präparat [®]	Halbwerts- zeit	Durchschnittliche Erhaltungsdosis
Acenocoumarol	Sintrom (CH)	1-12 h	4 mg
Warfarin	Coumadin	25-47 h	5 mg
Phenprocoumon	Marcumar/ Falithrom	125-160 h	3 mg

eine Dauer von sechs bis neun Monaten angebracht. Die Standardtherapie erfolgt mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Charakteristika der am meisten verwendeten VKA. Angesichts des hohen endogenen fibrinolytischen Potenzials der Lungenzirkulation bildet sich eine Lungenembolie innerhalb von drei Monaten der Erhaltungstherapie zurück. Somit hat das Auftreten oder Fehlen einer Lungenembolie keinen Einfluss auf die Dauer der frühen Erhaltungstherapie bei TVT.

Die oben erwähnte Dauer der Behandlung ist die minimale Therapie jedes venösen thromboembolischen Ereignisses und darf nicht reduziert werden.

Nach Beendigung dieser Phase sollte jedes Ereignis dahingehend betrachtet werden, ob eine verlängerte Therapie für eine begrenzte oder unbegrenzte Zeit angeschlossen werden sollte. Bei der Entscheidung über eine Langzeitbehandlung muss eine Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivereignisses und dem Auftreten von Blutungen erfolgen. Für Patienten mit einer einmaligen getriggerten Episode ist die Behandlung dagegen beendet.

Blutungsrisiko bei Behandlung mit Vitamin-K-**Antagonisten**

Komponenten hämorrhagischer Komplikationen bei Patienten unter VKA-Therapie sind

- Intensität der Antikoagulation
- Risikofaktoren und Konstitution der Patienten
- Dauer der Behandlung
- Einnahme anderer Medikamente

Speziell für intrakranielle Blutungen spielt die Intensität der Antikoagulation eine große Rolle [27].

Für die Sekundärprophylaxe der venösen thromboembolischen Ereignisse unter VKA mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 existieren zwei Quellen zur Häufigkeit von Blutungskomplikationen. Die Qualität der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien ist dabei sehr hoch. Allerdings ist die Häufigkeit der Komplikationen aufgrund der Selektion der Patienten in den Studien wesentlich geringer als in Registern von Patienten unter Standardbedingungen [28]. In randomisierten Studien beträgt die Inzidenz von schweren Blutungen innerhalb der ersten drei Monate 1%. Für eine längerfristige Antikoagulation wird die jährliche Häufigkeit für fatale Blutungen mit 0,2 bis 0,6%, für schwere Blutungen mit 2 bis 3% (1,15% intrakranielle Blutungen pro Jahr mit Verringerung unter Langzeittherapie auf 0,65 % pro Jahr) und für leichte Blutungen mit 5 bis 15% angegeben. In einer retrospektiven Kohortenstudie unselektierter Patien-



ten unter der Standardtherapie mit VKA betrug die monatliche Inzidenz von ernsthaften Blutungen 0,82% innerhalb der ersten drei Monate und fiel in den folgenden Monaten auf 0,36% ab, was eine jährliche Inzidenz von 4,3% ergibt. Dies spiegelt am ehesten die tatsächliche Situation wider. Im Gegensatz dazu wird von Prandoni et al. [29] die Inzidenz von schweren Blutungen in einer Kohorte von gut selektierten Patienten mit dauerhafter VKA-Behandlung bei Rezidivereignis mit 0,5% pro Jahr angegeben.

Begleiterkrankungen haben einen großen Einfluss auf Blutungskomplikationen. Am häufigsten werden gastrointestinale Blutungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt in der Anamnese, Niereninsuffizienz, Anämie oder Diabetes mellitus angegeben. Ein besonders hohes Risiko stellt die Krebserkrankung dar.

Aufgrund des Blutungsrisikos unter VKA ist eine wiederholte jährliche Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung, insbesondere der Langzeittherapie obligat.

Dauer der Erhaltungstherapie mit VKA

Die Entscheidung über die Dauer der antikoagulanten Therapie richtet sich nach dem erwarteten Rezidivrisiko einerseits und dem Blutungsrisiko unter fortgesetzter Antikoagulation andererseits.

Die Rezidivrate der venösen thromboembolischen Ereignisse ist sehr gering (< 1%), solange eine Therapie mit VKA (Ziel-INR 2,0-3,0) erfolgt [30]. Allerdings ist die Therapie mit VKA für einen längeren Zeitraum (> 3 Monate frühe Erhaltungstherapie) bei Vorliegen eines transienten Risikofaktors aufgrund der möglichen Blutungskomplikationen nicht gerechtfertigt. Im Gegensatz dazu ist eine dauerhafte Therapie mit VKA bei identifizierten starken permanenten Risikofaktoren generell akzeptiert und zu fordern. Dies gilt für das Antiphospholipid-Syndrom [31], die Krebserkrankung [32] oder einige angeborene Thrombophiliedefekte, wie symptomatischer Antithrombin-III-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel bei Patienten mit venöser Thromboembolie und positiver Familienanamnese.

Sowohl für Rezidivereignisse als auch für idiopathische Episoden wurden randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, um die optimale Dauer der Erhaltungstherapie festzustellen [33, 34]. Analysen von Untergruppen konnten beispielsweise Vorteile der verlängerten Therapie für Patienten mit Thrombophilie zeigen.

Basierend auf den Beobachtungen dieser Studien gelten für die idiopathische Thrombose folgende Empfehlungen [1]:

- Bei Patienten mit einer ersten idiopathischen Episode eines thromboembolischen Ereignisses mit oder ohne Thrombophilie sollte eine Erhaltungstherapie für 6 bis 12 Monate erfolgen. Nach individuellen Gegebenheiten ist eine zeitlich unbegrenzte Therapie zu beachten.
- Patienten mit wenigstens einem Rezidivereignis sollten eine dauerhafte Antikoagulation erhalten.

Intensität der Langzeittherapie

Verschiedene Studien haben die Sicherheit und Effektivität von Low-intensity VKA-Regimen mit einem Ziel-INR von 1,5 bis 2,0 im Vergleich zu Plazebo [35] oder der Standard-Intensität mit INR 2,0 bis 3,0 [36] getestet. Dabei zeigte sich eine verminderte Rezidivrate gegenüber der Plazebo-Gruppe, die jedoch noch oberhalb der Rezidivrate der Standard-Gruppe lag. Bezüglich der schweren Blutungen konnte eine geringere, aber nicht signifikante Rate von 1% pro Jahr (2-4% pro Jahr bei Standard-Gruppe) gezeigt werden. Deshalb sollte, solange das geschätzte Blutungsrisiko eines Patienten unter 1% pro Jahr liegt, die Therapie mit der effektiveren Standard-Intensität (INR von 2,0-3,0) empfohlen werden.

Alternativen zu VKA in der Erhaltungstherapie

Seit 1994 wurden mehrere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, in denen die Sicherheit und Effektivität von NMH im Vergleich zu VKA in der frühen Erhaltungstherapie der TVT untersucht wurde. Die zuletzt publizierte Metaanalyse umfasst sieben Studien mit mehr als 1300 Patienten [37]. Bei gleicher Effektivität konnte zur Sicherheit eine statistisch signifikante Reduktion der schweren Blutungen um 55% für NMH gezeigt werden, ohne Auswirkung auf die Letalität. Ähnliche Ergebnisse wurden für einen Vergleich von Tinzaparin (in therapeutischer Dosis) mit VKA beobachtet [38]. Im Rahmen dieser Studien wurden verschiedene Dosisregime der NMH (prophylaktische Dosis, halbtherapeutische Dosis, therapeutische Dosis) verwendet. Die Ergebnisse belegen, dass NMH in einer prophylaktischen Dosis nicht ausreichend sind. Bei Karzinompatienten konnte in einer großen randomisierten Studie die überlegene Effektivität einer 75%igen therapeutischen Dosis gegenüber der Standardtherapie mit VKA demonstriert werden [39]. Außer bei Patienten mit Krebserkrankung bleibt jedoch die Behandlung mit VKA die Therapie der ersten Wahl. Für Patienten mit Schwierigkeiten bezüglich des Monitorings oder schlechter Compliance sind NMH eine sichere und wirksame Alternative.

Auch Patienten mit erforderlicher Langzeittherapie und der Notwendigkeit eines invasiven Eingriffs profitieren von NMH als Überbrückungstherapie [40], die in dieser Indikation sicher und wirksam zu sein scheint [41].

Postthrombotisches Syndrom

Der entscheidende Faktor in der Pathophysiologie des PTS ist die chronische venöse Hypertension. Die angemessene Therapie, dem PTS entgegenzuwirken, ist die Kompressionstherapie. Verschiedene randomisierte Studien zeigten den Effekt von elastischen Kompressionstrümpfen unterschiedlicher Klassen im Vergleich zu fehlender Kompressionstherapie. Bei konsequenter Anwendung nach positiver Diagnostik der TVT reduziert die Kompressionsbehandlung die Inzidenz des PTS aller Ausprägungen um 50 % [42, 43]. Bei den meisten Patienten sind Wadenkompressionsstrümpfe ausreichend, wobei der Andruck an der Fessel zwischen 30 bis 40 mm Hg (Kompressionsklasse-II-Strümpfe) betragen sollte. Die Kompressionstherapie muss allen Patienten in der Initialphase der Behandlung empfohlen werden und sollte für etwa zwei Jahre fortgeführt werden. Danach ist eine erneute Untersuchung des Patienten durchzuführen. Zeigen sich trotz der Anwendung der Strümpfe Zeichen oder Symptome eines PTS, so sollte der Patient die Kompressionstherapie dauerhaft fortführen. Ist dies nicht der Fall, so kann er die Kompressionstherapie beenden.

Chronische thromboembolische pulmonale **Hypertonie**

Praktisch alle Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie haben eine Monate bis Jahre andauernde Periode von klinisch stummen rezidivierenden Lungenembolien bei nicht erkannter TVT hinter sich. Nur wenige Patienten entwickeln eine chronische pulmonale Hypertonie aufgrund einer einzigen Episode von Lungenembolie. Um diese Fälle nicht zu übersehen, sollten alle Patienten mit Lungenembolie und rechtsventrikulärer Dysfunktion während der akuten Phase ein Jahr nach dem Ereignis echokardiographisch untersucht werden. Liegt eine pulmonale Hypertonie vor, so sind Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Intervallen erforderlich. Die Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie sollte eine sofortige Reevaluierung für TVT nach sich ziehen und könnte eine Indikation der lebenslangen Antikoagulation darstellen.

Kommt es zum klinischen Fortschreiten der pulmonalen Hypertonie (NYHA III oder IV) oder stellt sich der Patient erst in diesem Stadium zur Diagnostik vor, so ist die Möglichkeit der pulmonalen Thrombendarterektomie (PTEA) in Betracht zu ziehen. Da die perioperative Letalität bei diesem Verfahren jedoch zwischen 5 bis 25% liegt, sollte dieser Eingriff nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Nach Durchführung einer PTEA ist die permanente Antikoagulation erforderlich. Häufig ist die Insertion eines permanenten Cava-Filters Bestandteil dieses Eingriffs.

Andere Manifestationen venöser **Thromboembolie**

Minimale thromboembolische Erkrankung

Alle bisher aufgeführten therapeutischen Empfehlungen beziehen sich auf die proximale TVT und die Lungenembolie. Leider existieren nur wenige Daten bezüglich der Therapie der minimalen thromboembolischen Erkrankung, wie der segmentalen Thrombose der tiefen Venen des Unterschenkels oder der isolierten Muskelvenenthrombose. Die Empfehlungen zur Therapie gehen hierbei weit auseinander. Einerseits wird einer Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzien von maximal drei Monaten angeraten, andere Autoren sehen noch nicht einmal die Notwendigkeit zur Diagnostik. Allerdings besteht zu einem gewissen Prozentsatz die Gefahr der Progression einer minimalen thromboembolischen Erkrankung zu einer proximalen TVT und Lungenembolie [44]. Genauere Daten sind erforderlich, um eine Aussage über das Potenzial der Progression sowie über angemessene Therapieoptionen treffen zu können. In der Zwischenzeit ist ein Kompromiss in der Behandlung der minimalen thromboembolischen Erkrankung akzeptabel, der eine Behandlung mit Antikoagulanzien, wie beispielsweise NMH für eine limitierte Periode (1 bis 4 Wochen) bei gleichzeitiger Kompressionstherapie für drei Monate beinhaltet. Die isolierte Muskelvenenthrombose ohne fortbestehende Risikofaktoren braucht wahrscheinlich keine spezifische Behandlung [45].

Thrombophlebitis

Unter dem Begriff der Thrombophlebitis werden die Varikophlebitis und aszendierende Saphena-Phlebitis zusammengefasst, deren Abgrenzung voneinander jedoch für die Diagnose und Therapie von Bedeutung ist. Solange die Thrombophlebitis auf varikös erweiterte Venensegmente beschränkt ist, ist das Risiko der Progression mit Anschluss an das tiefe Venensystem gering. Ein Mitbefall tiefer Venen über die Vv. perforantes im Rahmen des entzündlichen Geschehens tritt in 10 bis 20% der Fälle auf, scheint aber kein großes Risiko einer TVT oder Lungenembolie für den Patienten zu haben [46]. Meist sind lokale Maßnahmen wie perkutane Inzisionsthrombektomie, Kühlen und Kompressionstherapie in Verbindung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ausreichend, um eine Kontrolle der aktuellen Episode zu erreichen. Im Intervall sollte mit dem Patient über die Möglichkeit der Varikosektomie gesprochen werden.

Im Gegensatz dazu birgt die aszendierende Saphena-Phlebitis ein erhöhtes Risiko der Thrombusprogression in die V. poplitea oder die V. femoralis mit der Gefahr der konsekutiven Lungenembolie. Deshalb sollte jede mündungsnahe Saphena-Phlebitis für etwa 10 bis 20 Tage therapeutisch antikoaguliert werden, bevorzugt mit NMH. Zusätzlich ist eine Kompressionstherapie zu empfehlen. Ob eine Erhaltungstherapie angebracht ist, um einem Rezidivereignis vorzubeugen, ist nicht abschließend geklärt [47].

Tiefe Venenthrombose der oberen Extremitäten

Da die tiefe Venenthrombose der oberen Extremitäten ebenfalls das Potenzial einer Lungenembolie in sich birgt sowie ernsthafte Einschränkungen des täglichen Lebens nach sich ziehen kann, sind die selben therapeutischen Maßnahmen wie bei der TVT der Beine einzuleiten. Leider existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung der TVT der oberen Extremitäten [48]. Es sollte auch bei diesem Krankheitsbild eine initiale Antikoagulation mit NMH begonnen werden sowie die überlappende Einstellung auf VKA mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 erfolgen. Die meisten Autoren empfehlen eine Therapiedauer von drei Monaten. Auch ist eine Katheter-basierte Fibrinolyse mit geringer Komplikationsrate möglich, allerdings ist der Effekt auf den Langzeitverlauf nicht gut dokumentiert. Da die TVT der oberen Extremitäten zu einem hohen Prozentsatz mit temporären Risikofaktoren verbunden ist, spielt die Langzeittherapie eine eher untergeordnete Rolle. In den wenigen Fällen des "thoracic inlet syndrome" kann eine chirurgische Dekompression indiziert sein.

Analog zur Kompressionstherapie an den Beinen wird zur Beschwerdelinderung die Kompressionstherapie mit Kompressionsärmeln empfohlen.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Die HIT ist eine mögliche Komplikation der Therapie mit Heparin und gleichzeitig eine Ursache für venöse und arterielle Thromboembolien. Alle Aspekte der Pathophysiologie, klinischen Erscheinung, Diagnostik und Therapie wurden in den letzten Jahren umfassend analysiert und sind leicht zugänglich [49].

Die Diagnostik und Therapie der HIT sind simultane Prozesse. Der klinische Verdacht muss gestellt werden, wenn im Rahmen der erforderlichen Laboruntersuchungen eine Thrombozytopenie von mehr als 50% zum Ausgangswert



Tab. 4. Alternative Antikoagulanzien bei HIT

INN (Handelspräparat®)	Medikamentengruppe	Applika- tion	HWZ	Prophylaktische Dosis	Therapeutische Dosis	Monitoring
Danaparoid (Orgaran)	Heparinoid	i. v.; s. c.	25 h	750 aXa E 2x oder 3x täglich	2 250 aXa E Bolus; Infusion von 400– 150 aXa E/h mit Dosisanpassung	aXa-Aktivität therapeutischer Level 0,5-0,8 aXa E/ml
Lepirudin (Refludan)	Rekombinantes Hirudinanalogon	i. v.; s. c.	1,3 h	15 mg 2x täglich	0,40 mg/kg Bolus; Infusion von 0,15 mg/kg pro h mit Dosisanpassung	aPTT 1,5-2,5fach
Argatroban (Argatra)	Synthetischer direkter Thrombininhibitor	i. v.	40-50 min	Nicht getestet	Kein Bolus; Infusion von 2 μg/kg pro min mit Dosisanpassung	aPTT 1,5-3fach (< 100 s)

aXa E = anti-Faktor Xa Einheiten: i. v. = intravenös: s. c. = subkutan: HWZ = Halbwertszeit

vorliegt. Der absolute Wert der Thrombozyten spielt eine untergeordnete Rolle. Die Thrombozytopenie kann mit oder ohne thromboembolische Ereignisse auftreten. Eine Heparin-Therapie muss für mindestens fünf bis sieben Tage vorangegangen sein. Bei Verdacht auf HIT ist die Heparin-Therapie sofort zu beenden und durch Alternativen der Antikoagulation zu ersetzen. Die in Europa, den USA und Japan zugelassenen Präparate sind das Heparinoid Danaparoid, das rekombinante Hirudinanalogon Lepirudin und der direkte Thrombininhibitor Argatroban (Tab. 4) Die Dosis muss dabei der vorherigen Heparin-Dosis (Prophylaxe versus Therapie) angepasst sein. Sobald ein thromboembolisches Ereignis eintritt, ist die therapeutische Dosis zu verwenden. Nach Sicherstellung der alternativen Antikoagulation sollte die Diagnose durch verschiedene Testverfahren definitiv bestätigt oder verworfen werden. Kann das Vorliegen einer HIT nicht bestätigt werden, so ist ein Weiterführen der Therapie mit Heparin möglich. Wird die Diagnose bestätigt, so ist eine fortführende Anwendung der alternativen Antikoagulanzien notwendig. Um die Diagnose zu bestätigen, muss die Zahl der Thrombozyten innerhalb von 4 bis 14 Tagen nach Absetzen des Heparins wieder steigen. Persistiert die Thrombozytopenie, so sind andere Ursachen wahrscheinlicher. Liegt eine HIT beim Patienten vor, so muss die Gabe von UFH und NMH in Zukunft vermieden werden. Alternativen sind dann Danaparoid oder Fondaparinux.

Therapy of venous thromboembolism

Venous thrombosis results from the presence of a clot in the venous circulation. Pulmonary embolism is a life-threatening and not rare complication in patients with deep vein thrombosis. A chronic sequelae of venous thromboembolism is the post-thrombotic syndrome. For most patients anticoagulation is the only acute treatment modality. Low-molecular-weight heparins represent the current standard of care. Haemodynamic instability in pulmonary embolism requires systemic thrombolysis according to the risk of fatal right heart failure. Vitamin K antagonists remain the standard treatment for maintenance therapy, the duration of which has to be balanced between the risk of recurrence and the potential for major bleeding. The post-thrombotic syndrome can be effectively prevented by compression therapy. Keywords: VTE, therapy of VTE, deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, anticoagulation

Literatur

- 1. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:401S-428S.
- 2. van en Belt AG, Prins MH, Lensing AW, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated

- heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001100
- 3. Simmonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou heparine standard: evaluations dans l'embolie pulmonaire. N Engl J Med 1997;337:663-9.
- 4. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2004:140:867-73.
- 5. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;348:1695-702.
- 6. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003;24:73-91.
- 7. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. Circulation 2004;110:744-9.
- 8. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism, N Engl I Med 2002:347:1143-50.
- 9. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation 2002;106:1263-8.
- 10. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107:1576-8.
- 11. Forster A, Wells P. Tissue plasminogen activator for the treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity: a systematic review. Chest 2001:119:572-9.
- 12. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MG, Van Delden O, et al. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. Cardiovasc Intervent Radiol 2003;26:246-50.
- 13. Baldwin ZK, Comerota AJ, Schwartz LB. Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis. Vasc Endovascular Surg 2004;38:1-9.
- 14. Augustinos P, Ouriel K. Invasive approaches to treatment of venous thromboembolism. Circulation 2004;110:127-34.
- 15. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. Blood 2000;95:3669-77.
- 16. Decousus A, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998;338:409–15.
- 17. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. Lancet 1994;343:576-7
- 18. Kniemeyer HW, Sandmann W, Schwindt C, Grabitz K, et al. Thrombectomy with arteriovenous fistula for embolizing deep venous thrombosis: an alternative therapy for prevention of recurrent pulmonary embolism. Clin Investig 1993:72:40-5.
- 19. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, Prescher Y, et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. Thromb Haemost 1999;82:127-9.
- 20. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001;85:42-6.
- 21. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J Vasc Surg 2000;32:861-9.
- 22. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996;334:682-7.

- 23. Levine M. Gent M. Hirsh I. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Engl I Med 1996;334:677-81.
- 24. Schwarz T, Schmidt B, Höhlein U, Beyer J, et al. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. Br Med J 2001:322:1212-3
- 25. Beer JH, Burger M, Gretener S, Bernard-Bagattini S, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. J Thromb Haemost 2003;1:186-7.
- 26. Penede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation 2001;103:2453-60.
- 27. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:287S-310S.
- 28. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med 1999;159:457-60.
- 29. Prandoni P, Lensing AW, Bagatella P, Simioni P, et al. Low rate of warfarin-related major bleeding in patients with recurrent venous thromboembolism (letter). Thromb Haemost 1999;82:158-9.
- 30. Schulman S. Rhedin AS. Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1995;332:1661-5.
- 31. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy: Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med 1998;104:332-8.
- 32. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:117-21.
- 33. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;336:393-8.
- 34. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999;340:901-7.
- 35. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003;348:1425-34.

- 36. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for longterm prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med
- 37. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the longterm treatment of symptomatic venous thromboembolism; meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2002:1:1906-13.
- 38. Pineo GF, Hull RD. Tinzaparin in the treatment of venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4:2355-62.
- 39, Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-53.
- 40. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. Thromb Res 2002;108:3-13.
- 41. Spyropoulos AC. Bridging of oral anticoagulation therapy for invasive procedures. Curr Hematol Rep 2005;4:405–13.
- 42. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997;349:759-62.
- 43. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2004;141:249-56.
- 44. Philbrick TT, Becker DM. Calf deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1988;148:2131-8.
- 45. Schwarz T, Thomas Z, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight-heparin: Prospective randomized study. JTH 2005;3(Suppl 1):Abstract Number OR146.
- 46. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, et al. Occult deep vein thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. J Vasc Surg 1998;27:338-43.
- 47. Enoxaparin SG. A pilot randomized double-blind comparison of a lowmolecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. Arch Intern Med 2003:163:1657-63.
- 48. Prandoni P, Bernardi E. Upper extremity deep vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med 1999;5:222-6.
- 49. Warkentin TE, Greinacher A (eds.). Heparin-induced Thrombocytopenia. 3rd edition. New York, Basel: Marcel Dekker, 2004.

- Bücherforum -

Arzneimittel und Mikronährstoffe

Medikationsorientierte Supplementierung. Von Uwe Gröber. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2007. XX, 280 Seiten, 23 Abbildungen, 54 Tabellen. Geb. 42,- Euro.

Mikronährstoffe sind Stoffe, die lebende Organismen in der Nahrung aufnehmen müssen, ohne dass sie Energie liefern. Mikronährstoffe stehen den Makronährstoffen Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß gegenüber. Sie spielen eine Rolle beispielsweise beim Aufbau von Makromolekülen, als Kofaktor für essenzielle Enzymreaktionen oder als Antioxidanzien. Beim Fehlen von Mikronährstoffen entwickeln sich Mangelerscheinungen. Zum Thema Mikronährstoffe besteht ein erheblicher Informationsbedarf. Patienten stellen oft die Frage, ob oder inwieweit sich Mikronährstoffe mit Arzneimitteln vertragen. Diesem

Informationsbedarf steht das Problem gegenüber, dass das vorhandene Wissen weit verstreut ist und entsprechende Recherchen schwierig und mühsam sind. Diese Lücke füllt das vorliegende Buch.

Der allgemeine Teil umfasst die Abschnitte "Ernährung und Arzneimittel", "Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen" und "Risikogruppen für arzneimittelbedingte Mikronährstoffmängel". Der anschließende spezielle Teil beginnt mit den Interaktionen zwischen Alkohol und Mikronährstoffen und erläutert anschließend wichtige Wirkstoffgruppen im Einzelnen. Die jedem Abschnitt angehängten Literaturverzeichnisse belegen die wissenschaftliche Basis der Inhalte.

Der Autor, Apotheker Uwe Gröber, ist aufgrund langjähriger wissenschaftlicher, Vortrags- und Beratungs-



tätigkeit ausgewiesener Experte auf diesem Gebiet. Ihm gebührt das Verdienst, es in übersichtlicher und gut verständlicher Weise darzustellen. Dieses überaus nützliche Buch ist jedem Apotheker und Hausarzt für die Beratungstätigkeit uneingeschränkt zu empfehlen.

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen

Chondroprotektiva

Robert Dinser, Uwe Lange und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

In den letzten Jahren wurden mehreren Substanzen Gelenkstruktur-schützende Eigenschaften bei der Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen zugeschrieben. In Sichtung der verfügbaren Literatur scheint es einen geringen strukturmodifizierenden Effekt für Glucosamin, Chondroitinsulfat, Diacerein und möglicherweise noch schwächer ausgeprägt auch für Hyaluronsäure zu geben. Dieser Effekt korreliert nicht mit klinischen Wirksamkeitsparametern. Die Relevanz dieses Effekts für die Behandlung von Patienten mit Arthrose ist ungeklärt.

Arzneimitteltherapie 2007;25:258-62.

Etablierte Behandlungsansätze degenerativer Gelenkerkrankungen beinhalten eine analgetische medikamentöse Therapie zur Linderung des Symptoms Schmerz sowie Physiotherapie zur Funktionsverbesserung oder zum Funktionserhalt. In den letzten Jahren sind mehreren Substanzen krankheitsmodifizierende Eigenschaften zugeschrieben worden, weil vermutet wird, dass sie Gelenkstrukturschützende Wirkung haben und somit den Verlauf der Arthrose-Erkrankung lindern könnten. In Analogie zu den "Disease-modifying antirheumatic drugs" (DMARDs) bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird von "Disease-modifying" oder "Structure-modifying osteoarthritis drugs" (DMOADs oder SMOADs) gesprochen. In dieser Arbeit wird die aktuell verfügbare Evidenz für einen strukturmodifizierenden Effekt der bisher hauptsächlich untersuchten Substanzen nach einer zusammenfassenden Darstellung der Wirksamkeit auf klinische Symptome dargestellt.

Hyaluronsäure

Nach Roter Liste sind in Deutschland zehn verschiedene Hyaluronsäure-Präparate zugelassen (Fermathron®, GO-ON®, Hya-ject®, Hyalart®, Hy-GAG®, Orthovisc®, Ostenil®, Suplasyn® und Synvisc®). Die Gewinnung der Substanz erfolgt entweder über Aufreinigung aus Bakterien oder über Extraktion aus Hahnenkämmen. Hauptunterschied der verschiedenen Präparate ist die relative Molekülmasse, welche von 500 bis 800 kDa (so genanntes "low molecular weight", LMW) bis über 6000 kDa ("high molecular weight", HMW) reicht. Die übliche Applikation erfolgt als wöchentliche intraartikuläre Injektionen in Serien von drei Anwendungen für HMW- und fünf Anwendungen für LMW-Präparate. Als Wirkungsmechanismus wird eine so genannte Viskosupplementation vermutet, das heißt der Ersatz von im Rahmen degenerativer Prozesse verlustig gegangener Proteoglykanhaltiger Gelenkschmiere, worüber sekundär eine Stimulation des Knorpelzellmetabolismus und der Vitalität induziert sowie Matrix-zerstörende enzymatische und entzündliche Prozesses moduliert werden könnten [1].

Klinische Wirksamkeit

Die Wirkung intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektionen auf Schmerz und Kniegelenkfunktion ist in vier Metaanalysen, davon eine Cochrane-Bewertung, evaluiert worden. Die Wirksamkeitsbewertung der Metaanalysen reicht von unwirksam [2] über gering wirksam [3, 4] bis zu moderat wirksam [5]. Die Größe des berichteten Medikationseffekts erscheint invers proportional zur Qualität der Studien und zur Invasivität der Kontrolltherapie [3, 4]. Hauptproblem der Bewertung der klinischen Effektivität der Therapie sind die Heterogenität der untersuchten Hyaluronsäure-Substanzen sowie die unterschiedlichen Studiendesigns mit verschiedenen Endpunktparametern und unterschiedlichen Ansätzen zur Rescue-Behandlung. Zusätzlich ergeben sich deutliche Hinweise auf eine Nicht-Veröffentlichung negativer Studienergebnisse [3, 4]. In Studien mit intraartikulärer Plazebo-Injektion maskiert ein ausgeprägter Plazebo-Effekt den Effekt der Hyaluronsäure-Medikation [6]. Weiterhin ist auffällig, dass der Großteil der Studien mit nicht Alltags-repräsentativen Patienten durchgeführt wurde, beispielsweise liegt der mittlere Body-Mass-Index meist unter 30.

In der zusammenfassenden Bewertung der vorhandenen Daten zur intraartikulären Hyaluronsäure-Applikation bei Gonarthrose ergibt sich trotz dieser Schwächen insgesamt ein mäßiger Effekt der Therapie auf Schmerz und Funktion 5 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, etwa vergleichbar zur Wirkung von nichtsteroidalen Antirheumatika [5]. In einer französischen Studie wurde die Kosteneffektivität von Synvisc® versus konventioneller Gonarthrose-Behandlung untersucht, dabei wurden unter anderem Fehltage am Arbeitsplatz erfasst. Bei insgesamt Kostenäquivalenz beider Ansätze ergab sich über neun Monate eine Ersparnis von einem Krankheitstag für je vier mit Hyaluronsäure behandelte Patienten [7].

Zusätzlich zu der Vielzahl an Untersuchungen zur Gonarthrose gibt es einzelne kontrollierte Studien zur Injek-

Dr. Robert Dinser, Dr. Uwe Lange, Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Justus-Liebig-Universiät Gießen, Abt. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: r.dinser@kerckhoff-klinik.de

tion von Hyaluronsäure in andere Gelenke, ebenfalls mit mäßigem bis zu sechs Monate anhaltendem Effekt, sowie zahllose unkontrollierte Untersuchungen an weiteren Ge-

Anzumerken ist, dass bei etwa 10% der Patienten eine vorübergehende schmerzhafte Rötung am injizierten Gelenk ohne weitere Funktionseinschränkung auftritt.

Strukturmodifikation

Hinweise für einen krankheitsmodifizierenden Effekt von Hyaluronsäure-Präparaten stammen ursprünglich aus der Beobachtung im Tiermodell, dass der klinische Behandlungseffekt langfristiger als die Verweildauer des Präparats im Gelenk war. Für mehrere Hyaluronsäure-Präparate wurde im Kaninchen-, Schaf- und Hundemodell nach Meniskektomie oder nach Kreuzbanddurchtrennung eine knorpelprotektive Wirkung beschrieben [zusammengefasst in 1]. Beim Menschen sind insgesamt sieben Studien zum möglichen strukturmodifizierenden Effekt von Hyaluronsäure am Kniegelenk verfügbar.

Eine arthroskopische unkontrollierte Untersuchung an 40 Patienten suggeriert einen positiven Einfluss von fünf Injektionen Hyalgan® (LMW-Hyaluronsäure) auf die makroskopische Knorpelmorphologie im Kniegelenk bei etwa einem Drittel der Patienten, wobei dies teilweise auch histologisch mit Hilfe eines nicht validierten eigenen Score-Systems nachvollzogen wurde [8]. Eine kontrollierte arthroskopische Arbeit verglich nach Lavage des Kniegelenks insgesamt drei Serien Hyalgan® à drei Injektionen in dreimonatigem Abstand mit keiner Folgetherapie bei 19 bzw. 17 Patienten [9]. Die Hyaluronsäure-behandelte Gruppe zeigte nach einem Jahr eine diskrete grenzwertig signifikant bessere Knorpeloberflächenmorphologie bei geblindeter standardisierter Bewertung von Videoaufnahmen der Arthroskopie. Ein Unterschied im Röntgenverlauf konnte nicht festgestellt werden [9]. In einer histologischen Studie wurde in seriellen Knorpelbiopsien vom Kniegelenk sechs Monate nach fünfmaliger i. a. Hyalgan®- bzw. dreimaliger i. a. Methylprednisolon-Gabe eine Verbesserung der elektronenoptisch untersuchten Kollagenfibrillenstruktur sowie von mutmaßlichen Knorpeloberflächen-Qualitätsparametern und der Knorpelzelldichte im Vergleich zum Ausgangsbefund und zur Therapie mit Methylprednisolon suggeriert [10]. Die Aussagekraft der Arbeit wird allerdings durch weitgehend fehlende klinische Angaben (z. B. Körpergewicht) und durch einen signifikanten Altersunterschied zu Gunsten der Hyalgan®-Gruppe deutlich eingeschränkt. Ebenso irritiert, dass von den ursprünglich 25 behandelten Patienten je Arm lediglich 11 in der Hyalgan[®]-Gruppe und 13 in der Methylprednisolon-Gruppe in der Arbeit aufgeführt werden, ohne dass diese Selektion erläutert wird [10]. In einer kernspintomographischen Untersuchung wurde der Effekt von Hyalgan® bei 30 Kniegelenken von 20 Patienten mit Kochsalzinjektionen bei zehn Kniegelenken acht Wochen nach Behandlung verglichen, ohne dass sich ein eindeutiger Effekt feststellen ließ [11].

Die größte Untersuchung zum möglichen strukturmodifizierenden Effekt von Hyaluronsäure bei Gonarthrose ergab ein Jahr nach Beginn von drei Serien aus drei wöchentlichen Injektionen von Hyalgan® im Vergleich zu Kochsalzinjektionen keinen signifikanten Unterschied im primären Zielparameter, Weite des Gelenkspalts im medialen Kniegelenkkompartiment, bei 273 auswertbaren von 408 behandelten Patienten. In sekundären Auswertungen zeigte sich eine verminderte Abnahme des Gelenkspalts nach Verum-Gabe in der Subgruppe mit initial geringerer Gelenkspaltbeeinträchtigung, interpretiert als geringere Krankheitsprogression. Interessanterweise war in dieser Studie kein über Plazebo hinausgehender klinischer Effekt zu beobachten [6]. In einer randomisierten, doppelblinden Plazebo-kontrollierten Arbeit wurde der Effekt von drei Serien aus drei wöchentlichen Injektionen des HMW-Hyaluronsäure-Präparats NRD101 im Abstand von drei Monaten auf die Gelenkspaltweite des medialen Kompartiments bei primärer Gonarthrose bei Patienten mit erhaltenem Gelenkspalt untersucht. Hierbei fand sich nach einem Jahr bei 122 auswertbaren von 131 eingeschlossenen Verum- versus 80 von 85 Plazebo-behandelten Patienten kein signifikanter Unterschied in der Röntgenprogression und der klinischen Effektivität zwischen den Behandlungsgruppen [12].

Zusammenfassend gibt es für die Kniegelenksarthrose aus kleineren arthroskopischen, teils histologisch ergänzten Arbeiten Hinweise für einen möglichen strukturmodifizierenden Effekt von Hyalgan®, einem Hyaluronsäure-Präparat des LMW-Bereichs mit 500 bis 800 kDa relative Molekülmasse. Dieselbe Substanz führt möglicherweise zu einer Minderung der Röntgenprogression bei radiologisch wenig geschädigtem Gelenk. Größere radiologisch kontrollierte Studien ergeben keinen eindeutigen Beweis für einen strukturmodifizierenden Effekt der einzigen untersuchten HMW-Substanz NRD101, relative Molekülmasse 1900 kDa. Untersuchungen zum strukturmodifizierenden Effekt von Hyaluronsäure an anderen humanen Gelenken wurden bisher nicht veröffentlicht.

Glucosamin und Chondroitinsulfat

Glucosamin steht in Deutschland unter dem Markennamen Dona 200-S® in definierter Zusammensetzung als Arzneimittel zur Verfügung, während es beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika als Nahrungszusatzstoff in heterogener Zusammensetzung vertrieben wird. Chondroitinsulfat ist auch in Deutschland nicht als Arzneimittel zugelassen, es wird als Nahrungsergänzungsmittel frei vertrieben. Die in kontrollierten Studien meist verwendete Präparation ist als Condrosulf® in manchen europäischen Ländern verfügbar und enthält aus Fischen aufgereinigtes Chondroitin-4- und Chondroitin-6-sulfat in etwa gleichen Mengen. In der amerikanischen Literatur werden beide Substanzgruppen auch als "Nutraceuticals" bezeichnet. Auch wenn parenterale Applikationsformen beschrieben worden sind, wird in den meisten hier aufgeführten Untersuchungen eine orale Therapie mit 1,5 g Glucosamin pro Tag oder 800 mg Chondroitinsulfat täglich angegeben.

Beide Substanzen sind normale Bestandteile von Proteoglykanen des Knorpels. Tierexperimentelle Daten legen eine verbesserte Knorpelreparationsfähigkeit nach Behandlung nahe, welche vermutlich über eine Minderung Interleukin-1-vermittelter Metalloproteinase- und Kollagenaseaktivität sowie einer Minderung der NO-Synthese vermittelt ist [13].



Klinische Wirksamkeit

Drei Metaanalysen, davon eine als Cochrane-Analyse, sind zur Beurteilung der Wirksamkeit von Glucosamin bei Gonarthrose verfügbar. Chondroitinsulfat wird in zwei dieser Analysen mitbeurteilt [14, 15]. Insgesamt zeigt sich eine mäßige schmerzlindernde und funktionsverbessernde Wirkung von Glucosamin und Chondroitinsulfat in allen Analysen [14-16]. Auch hier ist allerdings eine Überschätzung der Wirksamkeit durch Nicht-Veröffentlichung negativer Untersuchungen anzunehmen [14, 15].

Relevant ist die Beobachtung, dass eine klinische Wirksamkeit von Glucosamin nahezu ausschließlich für die Rottapharm-Präparation, in Deutschland als Dona 200-S® im Handel, belegbar ist [16]. Bei allen anderen Präparaten sind keine methodisch ausreichend guten Studiendaten mit Wirksamkeitsnachweis verfügbar. Im Rahmen der Metaanalysen nicht erfasst ist eine neuere große randomisierte Plazebo- und NSAR-kontrollierte Studie mit pharmakologisch definierter isolierter und kombinierter Chondroitinsulfatund Glucosamin-Therapie [17]. In dieser Studie konnte lediglich für das NSAR eine Überlegenheit im Vergleich zu Plazebo gezeigt werden, Glucosamin und Chondroitinsulfat einzeln oder in Kombination waren beim Hauptzielparameter Schmerz gleichwertig mit Plazebo [17]. In sekundären Auswertungen wurde für die Kombination bei Patienten mit stärkeren Schmerzen eine geringe Wirkung beobachtet. Neben der Arzneimittelzusammensetzung ist als Unterschied zu den unten aufgeführten Untersuchungen zur Strukturmodifikation der höhere mittlere Body-Mass-Index (32 vs. 27-28) zu sehen [17].

Relevante Nebenwirkungen der Behandlung über Plazebo hinaus wurden in keiner Untersuchung beobachtet.

Strukturmodifikation

Arthroskopische oder histologisch kontrollierte Studien zu Glucosamin und Chondroitinsulfat liegen nicht vor. Zu Glucosamin wurde in einer dreijährigen Untersuchung nach Intention-to-treat-Analyse eine Gelenkspaltverschmälerung von mehr als 0,5 mm bei 32 von 106 Plazebo-behandelten gegen 16 von 106 Verum-behandelten Patienten festgestellt, was für die Verhinderung dieses Ausmaßes der Krankheitsprogression einer Number needed to treat (NNT) von 7 entspricht [18]. Diese Ergebnisse wurden von einer unabhängigen Arbeitsgruppe in einem ähnlichen Studiendesign mit demselben Glucosamin-Präparat bestätigt. Die NNT für den gleichen Zielparameter betrug hier 10 [19]. In dieser Studie wurde in der Glucosamin-behandelten Gruppe im Durchschnitt eine leichte Zunahme der Gelenkspaltweite festgestellt, was einer Knorpelregeneration entsprechen könnte [19]. Beide Studien schlossen ausschließlich normalgewichtige Patienten (BMI< 30) ein [18, 19]. In einer Untersuchung zur Röntgenprogression am Kniegelenk wurde eine Korrelation von raschem Fortschreiten mit initial weitem Gelenkspalt festgestellt. Ebenso war der gelenkspaltschützende Effekt einer Intervention mit Glucosamin bei initial weitem Gelenkspalt am deutlichsten [20].

Zu Chondroitinsulfat sind ähnliche Ergebnisse publiziert. In einer Plazebo-kontrollierten Einjahresstudie mit 120 Patienten wurde nach zweimal drei Monaten oraler Chondroitinsulfat-Gabe radiologisch lediglich in der Plazebo-Gruppe eine durchschnittliche Abnahme des Gelenkspalts beobachtet [21]. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie mit 300 Patienten bei durchgehender Therapie über drei Jahre bestätigt, wobei die NNT zur Verhinderung einer Gelenkspaltverschmälerung von 0,5 mm bei etwa 12 lag [22]. Interessanterweise sind zu Chondroitinsulfat auch zwei randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien zur Fingergelenkspolyarthrose verfügbar, bei welchen eine signifikante Abnahme der Entstehung erosiver Verläufe beschrieben wurde, auch wenn das Neuauftreten radiologischer Zeichen der Fingergelenksarthrose an initial normalen Gelenken nicht verhindert werden konnte [23].

Der Einfluss eines französischen Chondroitinsulfat-Präparats (Rumalon®, präpariert aus Rinderknorpel und Knochenmark) auf die Gelenkspaltweite von Hüft- und Kniegelenken wurde über einen Fünfjahres-Zeitraum nach jährlichen Serien von zwei wöchentlichen intramuskulären Injektionen über sieben Wochen Plazebo-kontrolliert untersucht. Hier konnte bei 277 Patienten mit Gonarthrose bzw. 117 Patienten mit Coxarthrose kein hemmender Einfluss von Chondroitinsulfat auf die Röntgenprogression beobachtet werden [24]. Hauptunterschied war neben dem Chondroitinsulfat-Präparat und der Applikationsweise der höhere Body-Mass-Index von 31 gegenüber 27 bis 28 in den vorherigen Studien. Weitere kontrollierte Studien sind bisher nicht veröffentlicht.

Zusammenfassend zeigen mehrere Studien bei normgewichtigen Patienten einen Gelenkspalt-erhaltenden Effekt für die orale Glucosamin-Präparation Dona 200-S® und für die orale Chondroitinsulfat-Präparation Condrosulf® in Bezug auf das Kniegelenk, die Daten zur möglichen Verhinderung erosiver Verläufe der Fingergelenkspolyarthrose sind interessante erste Hinweise.

Diacerein

Diacerein ist ein Prodrug für den Interleukin-1-Inhibitor Rhein. Dieses Anthrachinon mit mäßigen antientzündlichen und analgetischen Eigenschaften kommt in Sennespflanzen (Sennae folium) vor. Chondroprotektive Effekte könnten ebenfalls über eine Blockade von Interleukin-1abhängigen Effekten denkbar sein [13]. Die Substanz ist in Deutschland bisher nicht zugelassen. In den meisten Studien wurde eine Tagesdosis von 100 mg eingenommen. In Österreich ist Diacerein unter dem Handelsnamen Verboril® erhältlich.

Klinische Wirksamkeit

Ein Cochrane-Review der 2005 verfügbaren klinischen Untersuchungen lässt einen gering ausgeprägten symptomatischen Effekt von Diacerein mit Wirkungseintritt nach etwa vier Wochen vermuten [25]. Allerdings besteht angesichts der Heterogenität der beurteilten Studien Unsicherheit bezüglich dieser Schlussfolgerung, so dass weitere Studien gefordert werden [25]. Hauptnebenwirkung der Studien ist eine Diarrhö bei bis zu 40% der Patienten, welche auch in allen Studien Behandlungsabbrüche nach sich zog.

Tab. 1. Preise und Wirksamkeit von verschiedenen Präparaten von Chondroprotektiva. Die Preise richten sich nach der Roten Liste 2007, bei den in Deutschland nicht zugelassenen Präparaten (*) nach Internetinformationen.

Substanz	Handelsname [®]	Preis pro Kurs/ 6 Monate [Euro]	Klinische Wirkung	Chondroprotektion
Hyaluronsäure	Fermathron	199,95 (5x)	+	+/-
LMW	GO-ON	209,99 (5x)		
	Hya-ject	219,45 (5x)		
	Hyalart	243,38 (5x)		
	Hy-GAG	203,78 (5x)		
	Suplasyn	217,67 (5x)		
HMW	Orthovisc	239,70 (3x)	+	?
	Ostenil	131,09 (3x)		
	Synvisc	287,53 (3x)		
Glucosamin	Dona 200-S	153,5	+/-	+
Chondroitinsulfat	In D nicht zugelassen, Condrosulf (CH), Generika, z.B. Smart	106,00*	+/-	+
Diacerein	In D nicht zugelassen, Verboril (A)	81,00*	-	+

HMW=high molecular weight; LMW=low molecular weight; + gering wirksam; +/- fraglich wirksam; - nicht wirksam, ? fehlende Daten

Strukturmodifikation

Es stehen keine arthroskopischen oder histologischen Arbeiten zur Verfügung, doch liegen zwei radiologische Arbeiten zu Gelenkspaltverschmälerung an Hüftgelenk und Kniegelenk vor. In einer Plazebo-kontrollierten Dreijahres-Studie normgewichtiger Patienten mit Coxarthrose konnte bei 446 Patienten in der Verum-Gruppe die Röntgenprogression im Studienverlauf verlangsamt werden [26]. Diese Verlangsamung war im ersten Jahr noch nicht, jedoch ab dem zweiten Jahr erfassbar. Die NNT zur Verhinderung der Abnahme des Gelenkspalts um 0,5 mm lag bei 10. Interessanterweise wurde keine symptomatische Wirkung der Behandlung berichtet [26]. Zielgelenk der anderen Arbeit war das Kniegelenk, wobei bei 300 Patienten ein Hyaluronsäurederivat mit Diacerein und Plazebo über ein Jahr verglichen wurde [12]. In diesem Zeitraum war keine Verlangsamung der Röntgenprogression zu verzeichnen [12]. Ob ein Unterschied der Wirksamkeit auf verschiedene Gelenke oder lediglich eine zu kurze Beobachtungszeit vorliegt, kann nicht beurteilt werden.

Andere Therapeutika

Tetracycline wie Doxycyclin oder Minocyclin können direkt Protease- und Kollagenase-Aktivität hemmen sowie möglicherweise über auto- und parakrine Signalmodulation weitere Wirkungen entfalten [13]. Vor diesem Hintergrund wurde eine Studie zur Strukturmodifikation von 200 mg Doxycyclin täglich bei 367 übergewichtigen weiblichen Patienten mit Gonarthrose über 30 Monate durchgeführt [27]. Radiologisch zeigte sich unter Verum-Therapie am Index-Knie eine deutliche geringere Gelenkspaltabnahme als unter Plazebo-Therapie. Irritierenderweise konnte am kontralateralen Knie trotz dort ebenfalls stattfindenden Gelenkspaltverlusts kein protektiver Effekt von Doxycyclin beobachtet werden [27], was insgesamt die Interpretation der Validität der Daten erschwert. Eine symptomatische Linderung war unter dieser Therapie nicht zu verzeichnen. Weitere kontrollierte Studien liegen bisher nicht vor.

In kleinen Studien getestete Ansätze wie die intraartikuläre Applikation des für entzündlich-rheumatische Erkrankungen zugelassenen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra oder eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten sind zwar vielversprechend, aber bisher nicht ausreichend etabliert [28]. Von einzelnen Verläufen von Patienten unter einer Tumornekrosefaktor-alphahemmenden Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen könnte ebenfalls eine chondroreparative Wirkung dieser Substanzklasse vermutet werden. Weitere künftige Ansätze könnten in der Entwicklung weiterer Hemmstoffe der entzündlichen Komponente der Gelenkpathologie wie beispielsweise eines Inhibitors der 5-Lipoxygenase liegen [28]. Die kürzliche Entdeckung eines Aggrekanase-Inhibitors stellt einen weiteren therapeutischen Ansatz dar, ebenso kommen Eingriffe in das Osteoprotegerin/RANK-Ligand-System in Betracht [28].

Schlussfolgerung

Unter der Annahme, dass die beobachtete Verringerung des Gelenkspaltverlustes tatsächlich Korrelat einer Gelenkprotektion ist, kann für Glucosamin, Chondroitinsulfat und Diacerein von einer strukturmodifizierenden Wirkung ausgegangen werden (Tab. 1). Die Datenlage für Hyaluronsäure-Präparate ist weniger eindeutig, in der Zusammenschau der Ergebnisse ist aber ein gewisser strukturerhaltender Effekt wahrscheinlich. Der strukturerhaltende Effekt korreliert jedoch nicht mit klinischen Erfolgsparametern.

Trotz dieser Interpretation ist die Wertigkeit des strukturerhaltenden Effekts im klinischen Alltag unklar. Alle erfassten Studien mit eindeutigem Ergebnis wurden mit normgewichtigen Patienten durchgeführt, Studien mit adipösen Patienten sind weniger eindeutig. Zusätzlich ist der Effekt einer Intervention bei gering geschädigtem Gelenk ausgeprägter als bei stärker geschädigtem Gelenk. Im klinischen Alltag charakterisiert jedoch Übergewicht bei starker Gelenkschädigung einen großen Anteil der Patienten.

Als weiteres Problem kommt dazu, dass die Gelenkspaltweite lediglich ein Schädigungskorrelat darstellt. Unab-



hängig von Schwierigkeiten bei der Standardisierung der Aufnahmetechnik führt beispielsweise eine Zerstörung des lateralen Kniegelenkkompartiments zu einer Aufweitung des medialen Gelenkspalts, welcher überwiegend als Messparameter herangezogen wird [29]. Zusätzliche Bandinstabilitäten können ebenfalls das Ergebnis beeinträchtigen, ebenso wie die fehlende Fähigkeit des Patienten, das Bein in die gewünschte Position zu bringen. Hier wäre die Kernspintomographie ein geeignetes Instrument zur Dokumentation echter Knorpeldefekte und zur Berechnung der Änderung von Knorpelvolumina [29].

Das größte Problem der Interpretation liegt jedoch in der fraglichen Relevanz des bisher dokumentierten strukturmodifizierenden Effekts. Zwar mag eine Therapieindikation zur Schmerzlinderung (bei insgesamt eher geringem bis mäßigem Effekt der hier dargestellten Therapeutika) bestehen, der Nutzen einer verlangsamten Gelenkspaltminderung ist bisher aber unklar. Der in den Studien als relevant charakterisierte Gelenkspaltverlust von 0,5 mm ist mitnichten klinisch bedeutsam, sondern methodisch bedingt: 0,5 mm ist die kleinste sicher feststellbare Differenz. Wünschenswert wäre eine Untersuchung mit einem harten Endpunkt wie der Zeit bis zur totalendoprothetischen Versorgung. Eine Arbeitsgruppe zur Machbarkeit einer solchen Untersuchung kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die Spezifität dieses Endpunkts zu niedrig für eine wissenschaftliche Untersuchung sei [30]. Ein alternativer Ansatz kann eine Kosteneffektivitätsanalyse sein [7]. Verschiedene Gesundheitssysteme erschweren allerdings die Übertragbarkeit von Ergebnissen. Aus unserer Sicht ist bisher die Datenlage zu den strukturmodifizierenden Substanzen zwar als wissenschaftlich interessant, klinisch jedoch von untergeordneter Relevanz zu interpretieren.

Chondroprotective drugs

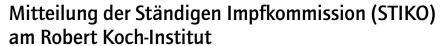
Joint structure modifying properties have been ascribed to several drugs used in the treatment of osteoarthritis. The current evidence for a structure modifying effect of hyaluronic acid, glucosamine and chondroitin sulfate, diacerein and doxycycline is discussed. There appears to be a small structure modifying effect for glucosamine, chondroitin sulfate, diacerein and possibly hyaluronic acid, which does not correlate with measures of clinical efficacy. The relevance of this effect for the management of patients with osteoarthritis is unclear.

Keywords: Structure modifying osteoarthritis drugs, DMOADs, review

Literatur

- 1. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:216-24.
- 2. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005;172:DOI: 10.1503/cmaj.1041203.
- 3. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003:290:3115-21.
- 4. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. J Bone Joint Surg 2004;86:538-45.
- 5. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software. Update 2006: Cochrane Database Syst Rev 2006:CD005321.
- 6. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. Int J Clin Pract 2003;57:467-74.

- 7. Kahan A, Lleu PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. Joint Bone Spine 2003;70:276-81.
- 8. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. Clin Exp Rheumatol 1998;16:441-9.
- 9. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1997;5:153-60.
- 10. Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, et al. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2001;9:371-81.
- 11. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz U. Hylan G-F20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. Clin Rheumatol 2005;24:336-41.
- 12. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, et al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004:63:1611-7.
- 13. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. Rheumatology 2006;45:129-38.
- 14. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. JAMA 2000;283:1469-75.
- 15. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. Arch Intern Med 2003;163:1514-22.
- 16. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). Cochrane Library, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software. Update 2005, Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002946.
- 17. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354:795-808.
- 18. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebocontrolled clinical trial. Lancet 2001;357:251-6.
- 19. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arch Int Med 2002;162:2113-23.
- 20. Bruyere O, Honore A, Ethgen O, Rovati LC, et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulphate. Osteoarthritis Cartilage 2003:11:1-5.
- 21. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, De Vathaire F, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulphate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartilage 2004;12:269-76.
- 22. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 2005;52:779-86.
- 23. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. Clin Rheumatol 2002;21:231–43.
- 24. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, Urbanova Z, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:335-42.
- 25. Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VFM. Diacerein for osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software. Update 2006: Cochrane Database Syst Rev 2006:CD005117.
- 26. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. Arthritis Rheum 2001;44:2539-47.
- 27. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis. Arthritis Rheum 2005;52:2015-25.
- 28. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Raynauld JP. Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. Arthritis Res Ther 2006;8:206 (doi:10.1186/ ar1932).
- 29. Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment, Osteoarthritis Cartilage 2006;14:146-75.
- 30. Altmann RD, Abadie E, Avouac B, et al. Total joint replacement of hip or knee as outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:13-9.



Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren

Empfehlung und Begründung*

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 56. Sitzung am 27. und 28. Februar 2007 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen weiterer betroffener Kreise eine Empfehlung zur generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet. Dieser Beschluss und die wissenschaftliche Begründung aus epidemiologischer Sicht werden auf Grund des großen öffentlichen Interesses und des Wunsches nach Standards für die Anwendung dieses Impfstoffes im Folgenden ausnahmsweise vorab veröffentlicht. Der reguläre Termin der Veröffentlichung des Impfkalenders und der weiteren Empfehlungen der STIKO im Juli des Jahres 2007 bleibt unverändert bestehen.

Die STIKO empfiehlt zur Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs die Einführung einer generellen Impfung gegen humane Papillomaviren (Typen HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die Impfung mit 3 Dosen sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller Impfstoffdosen ist derzeit noch nicht bekannt. Es konnten stabile Antikörpertiter nach 3 Dosen der Impfung für etwa 5 Jahre nachgewiesen werden. Die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Über die epidemiologische Wirksamkeit der Immunisierung von Jungen und Männern zur Verhinderung der Infektion bei Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die wirksame Umsetzung einer generellen Impfempfehlung für Mädchen und junge Frauen erfordert ein strukturiertes, mit allen Akteuren abgestimmtes Impfprogramm für Jugendliche, das die Gabe von 3 Dosen eines HPV-Impfstoffs vor Beginn der sexuellen Aktivität sichert. Die Impfung gegen HPV sollte auch als Gelegenheit genutzt werden, andere für Jugendliche von der STIKO empfohlene Impfungen zu vervollständigen. Die zeitgleiche Gabe anderer Impfstoffe wurde bisher nur für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe untersucht. Diese beeinflussten die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Bei der zeitgleichen Gabe beider Impfstoffe wurden niedrigere Antikörperkonzentrationen gegen Hepatitis B beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlen Zeitraumes (Alter 12-17 Jahre) keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren. Es liegt in der Verantwortung des betreuenden Arztes, nach individueller Prüfung von Nutzen und Risiko der Impfung seine Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen. Geimpfte Personen sind darauf hinzuweisen, dass die Impfung mit einem Impfstoff gegen humane Papillomaviren gegen die Typen 16 und 18 nicht gegen Infektionen mit anderen Typen schützt und dass deshalb die Früherkennungsmaßnahmen zum Gebärmutterhalskrebs unverändert in Anspruch genommen werden müssen.

Begründung der Empfehlung der STIKO

Ziel der Impfung

Primäres Impfziel ist eine Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs.

Hintergrund

In Deutschland erkranken derzeit jährlich ca. 6500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Im Jahr 2004 sind nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 1660 Frauen an dieser Erkrankung in Deutschland gestorben. Die Erkrankungshäufigkeit variiert stark mit dem Alter: Ein erster Gipfel ist zwischen 35 und 55 Jahren zu beobachten, ein zweiter Anstieg wird ab etwa 60 Jahren beobachtet [1]. Gebärmutterhalskrebs wird durch bestimmte Genotypen der humanen Papillomaviren verursacht. In unterschied-

Wissenschaftliches Sekretariat der STIKO: Dr. Christiane Meyer, MPH, c/o Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie Seestraße 10, 13353 Berlin Die Impfempfehlungen der STIKO sind auch im Internet abrufbar: www.rki.de > Infektionsschutz > Impfen

^{*} Nachdruck aus: Epidemiologisches Bulletin Nr. 12/2007, Seite 97-103.



lichen Studien konnte HPV-DNA in mehr als 90% der bösartigen Tumoren des Gebärmutterhalses nachgewiesen werden [2, 3].

Erreger: Papillomaviren sind kleine, unbehüllte DNA-Viren, die weltweit verbreitet sind. Sie können bei Menschen, zahlreichen Säugetieren und bestimmten Vögeln Warzen, Papillome und maligne Tumore der Zervix, der Haut und des Enddarms hervorrufen.

Epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen belegen die kausale Rolle dieser Viren für die Entstehung des Zervixkarzinoms bei Frauen [2-4]. Die zahlreichen Genotypen des humanen Papillomavirus sind für den Menschen unterschiedlich pathogen. Verantwortlich für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses sind sog. Hochrisiko-Typen (high-risk-Typen; HR-HPV). Dazu gehören HPV 16, 18, 31 und 45. HPV 16 ist in 50-60%, HPV 18 in 10-20% der bösartigen Tumoren des Gebärmutterhalses nachweisbar [2, 5].

Die eigentlichen Wirtszellen von HPV sind Keratinozyten. Während der Virusreplikation halten virale E6- und E7-Proteine den programmierten Zelltod (Apoptose) des Keratinozyten auf. Erst nach Abschluss der Virusreplikation geht die Wirtszelle in den programmierten Zelltod. Viruspartikel werden dann frei und können regional neue Zellen infizieren. Für das menschliche Immunsystem sind diese Vorgänge schwer detektierbar, da es weder zu einer lokalen Entzündungsreaktion noch zu einer Virämie kommt. Gelangen Viren in die Zellen der Transformationszone des Gebärmutterhalses, können auch diese infiziert werden.

Zellen der Transformationszone mit hohem Proliferationspotenzial scheinen für eine Infektion mit HPV besonders empfänglich zu sein, da eine reduzierte lokale Immunaktivität angenommen wird [6-8].

Pathogenese und Klinik: Im Laufe ihres Lebens infizieren sich ca. 70% der sexuell aktiven Frauen mit HPV [9-12]. Bei der Mehrheit der infizierten jungen Frauen (70-90%) ist nach 1 bis 2 Jahren keine HPV-DNA mehr nachweisbar, ohne dass es zu einer Erkrankung gekommen wäre [9, 13]. Wenn durch zelluläre Immunmechanismen keine Viruselimination gelingt [14], kann HPV Monate oder Jahre in den Wirtszellen persistieren und Dysplasien und Neoplasien der Zellen verursachen. Die Schwere der Dysplasien und Neoplasien der Zellen des Gebärmutterhalses werden in CIN I-III (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie) eingeteilt. Bei CIN handelt es sich um Vorstufen in der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses, der im Verlauf von Monaten oder Jahren nach einer HPV-Infektion entstehen kann. Bei Frauen, bei denen die Viren persistieren, beträgt die Dauer vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten einer präkanzerösen Läsion CIN III 1 bis 10 Jahre [15]. Weitere seltenere HPV-bedingte Erkrankungen sind neben den CIN und dem Gebärmutterhalskrebs u. a. Analkarzinome und dysplastische Veränderungen der Vulva.

Epidemiologie: Die Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis in Abstrichuntersuchungen wird für Europa auf 8 bis 15% geschätzt [16]. Die Prävalenz ist unter jungen Frauen am höchsten und fällt mit dem Alter. 74% der Infektionen werden bei Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren gesehen [17]. Schätzungen in den USA gehen von einer Lebenszeitprävalenz von 80% für 50-jährige Frauen aus [18].

Bevölkerungsbezogene Studien in den USA zeigen bei 18 bis 25 Jahre alten Frauen eine Prävalenz für die sog. Hoch-Risiko-Typen 16 und 18 von 7,8% [19], für 14 bis 59 Jahre alte Frauen wird eine Prävalenz für die Typen 16 und 18 von 2% angegeben [20]. Diese Angaben zur Prävalenz von HPV-Infektionen mit DNA-Nachweis können die Tatsache nicht berücksichtigen, dass bei einem großen Teil (70-90%) der infizierten Frauen und Mädchen 1 bis 2 Jahre nach Infektion keine HPV-DNA mehr nachweisbar ist.

25% von 20 bis 29 Jahre alten Frauen in den USA sind seropositiv für HPV 16. Die Seroprävalenz eines ausgewählten Kollektivs junger sexuell aktiver Frauen (16-24 Jahre) mit höchstens 4 Sexualpartnern (Median 2) in den Zulassungsstudien zu Gardasil® wird mit 24% angegeben [22]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass nur etwa 60% aller infizierten Frauen nachweisbare Serumantikörper aufweisen, so dass die wirkliche Prävalenz unterschätzt werden kann. Daten zur Seroprävalenz von HPV-Infektionen oder zur Prävalenz von HPV-DNA-Nachweisen liegen in Deutschland für keine Altersgruppe vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HPV ist abhängig von der Anzahl und dem Verhalten der Sexualpartner und vom Immunstatus [11].

Zur Häufigkeit von CIN aus Krebsfrüherkennungsuntersuchungen liegen wenige Daten aus Deutschland vor. In einem Kollektiv von 4761 Frauen wurden in einer Studie bei 42 (0,9%) Frauen auffällige Befunde erhoben [24]. Innerhalb von 5 Jahren wurden von 2980 initial negativen Frauen dieser Studie 6 (0,2%) zytologisch auffällig [25]. In einer Untersuchung in Mecklenburg-Vorpommern wurden bei 2,5 Millionen zytologischen Untersuchungen innerhalb von 6 Jahren 1,3% auffällige Befunde erhoben [26].

Zu den Impfstoffen

Impfstoffe gegen HPV enthalten sogenannte virus-like particles (VLPs), die aus dem Hauptkapsidprotein L1 der Papillomaviren bestehen. Die Impfstoffe enthalten keine virale DNA und besitzen damit kein onkogenes Potenzial. Durch eine intramuskulär verabreichte Impfung wird die Bildung neutralisierender Antikörper induziert. Antikörper im Serum nach Impfung mit einem VLP-HPV-Impfstoff werden zunächst in 100- bis 1000-fach höherer Konzentration als nach einer natürlichen Infektion gebildet. Der protektive Mechanismus der Impfung entsteht nicht ausschließlich durch im Serum messbare zirkulierende Antikörper. Durch Sekretion von Antikörpern direkt in das Vaginalsekret und durch Transsudation von Antikörpern aus dem mesenchymalen Gewebe in die unteren Schichten des Epithels am Gebärmutterhals kann die Neutralisierung von HPV-Partikeln vor der Infektion der Zelle erfolgen.

Der Impfstoff Gardasil® ist zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Gebärmutter, des Gebärmutterhalskarzinoms, hochgradiger dysplastischer Läsionen der Vulva so wie von äußeren Genitalwarzen (condylomata acuminata), die durch die Typen 6,11,16 und 18 des humanen Papilllomvirus (HPV) verursacht werden, seit September 2006 zugelassen und in Deutschland verfügbar. Für einen weiteren Impfstoff, Cervarix®, dieser enthält VLPs der HPV-Typen 16 und 18, ist die Zulassung beantragt. Beide Impfstoffe richten sich gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18, Gardasil® zusätzlich gegen die genitale Warzen verursachenden HPV-Typen 6 und 11. Von beiden Impfstoffen werden jeweils 3 Dosen verabreicht.

Die Wirksamkeit von Gardasil® wurde in Plazebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit über 20000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren bewertet. Bei HPV-negativen Probanden lag die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen HPV-16- bzw. 18assoziierte CIN I-III und Karzinoma in situ in der kombinierten Auswertung der Studien bei 95,2% (95%; KI: 87,2-98,7). Die Ergebnisse einer modifizierten Probandengruppe von Frauen, die ohne Berücksichtigung des HPV-Status vor Impfung mindestens 1 Dosis von Gardasil® erhalten haben, zeigten eine Wirksamkeit gegen CIN I-III und Karzinoma in situ von 46,4% (95%; KI: 35,2-55,7) [27-30].

Für Cervarix[®] zeigten Studienergebnisse der Phase II, dass eine Impfung zu annähernd 100% vor einer persistierenden Infektion schützt. Bei keiner der geimpften, vor Impfung HPV-negativen Frauen (n = 560) konnte im Beobachtungszeitraum (18-27 Monate) eine persistierende HPV-Infektion mit HPV-Typ 16 oder 18 oder eine schwerwiegende pathologische Veränderung des Gebärmutterhalses mit Nachweis eines HPV-Genotypen 16 oder 18 nachgewiesen werden

Über die Dauer der Immunität nach Impfungen liegen Ergebnisse über 3 bzw. 5 Jahre vor. Die Effektivität gegen HPV-Infektion wird mit 95,8% (95%; KI: 83,8-99,5) angegeben [32]. Bei der Bewertung der Studienergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass Unklarheit darüber besteht, ob die Höhe des postvakzinalen Serumantikörpertiters oder der aktuelle Serumantikörpertiter als Korrelat eines Immunschutzes nach Impfung zu werten ist und inwieweit eine nachlassende Immunität zu beobachten bzw. zu erwarten ist. Weitere Ergebnisse zur Dauer der Immunität werden aus den aktuell durchgeführten Studien in Nordeuropa erwartet [33].

Nur wenige Probandinnen (0,2%) brachen die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Schwerwiegende Reaktionen, die auf die getesteten Impfstoffe zurückzuführen waren, sind bislang nicht beobachtet worden [31,

Als unerwünschte Wirkungen der Impfung mit Gardasil® wurden sehr häufig (≥ 1/10) Fieber, Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle genannt. Häufig (< 1/10, ≥ 1/100) traten Juckreiz und Blutungen an der Injektionsstelle auf. Sehr selten (< 1/10 000, einschließlich Einzelfälle) wurde ein Bronchospasmus beobachtet. Urtikaria wurde selten ($\geq 1/10000$, < 1/1000) sowohl in der Behandlungs- als auch in der Plazebogruppe registriert. In beiden Gruppen wurden über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sehr selten Fälle einer unspezifischen Arthritis beschrieben (6 Fälle in der Gardasil®-Gruppe [n = 11813], 2 Fälle in der Plazebogruppe [n = 9701]).

Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil® in der Schwangerschaft vorliegen, geben keinen Hinweis auf eine mangelnde Sicherheit bei der Anwendung des Impfstoffes bei schwangeren Frauen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von Gardasil® während der Schwangerschaft als bedenkenlos einzustufen. Gardasil® kann stillenden Frauen verabreicht werden [36].

Zur gleichzeitigen Gabe mit anderen Impfstoffen (an unterschiedlichen Injektionsstellen) liegen lediglich Daten mit rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoffen vor. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, ist nicht bekannt [36]. Zur Effektivität der Impfung zur Verhinderung anderer HPV-assoziierter seltenerer Krebserkrankungen oder HPVassoziierter Erkrankungen (z. B. Analkarzinom, Papillomatosen) liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Die vorliegenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit

Impfstrategien

von HPV-Impfstoffen begründen ein öffentliches Interesse an der HPV-Impfung, um die Gesundheit von Mädchen und Frauen zu verbessern. Zur Prävention von HPV-Infektionen und HPV-Folgeerkrankungen ist eine abgeschlossene Grundimmunisierung (3 Dosen) der Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr wegen der guten und nachgewiesenen Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe sinnvoll. Auch nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs könnte im Einzelfall eine Impfung möglicherweise noch sinnvoll sein, auch wenn die Wirksamkeit der Impfung für Personen mit nicht abgeschlossener Grundimmunisierung sowie nach Beginn der Aufnahme der sexuellen Aktivität bzw. bei bereits erfolgter Infektion mit einem HR-HPV reduziert ist. Valide, umfassende Modellrechnungen zur Wirkung auf Bevölkerungsniveau (Herdenimmunität, Verminderung der Übertragungswahrscheinlichkeit durch die verminderte Inzidenz von HR-HPV-Infektionen) können wegen der derzeit noch unvollständigen Datenlage zur Wirksamkeit der Impfung in dieser Zielgruppe und zur Epidemiologie der HPV-Infektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland nicht durchgeführt werden. Es ist deshalb nicht möglich, eine allgemeine Impfempfehlung für alle Altersgruppen im Rahmen der Zulassung zu begründen und

Eine Impfempfehlung wird deshalb zunächst mit dem individuellen Schutz vor einer Infektion mit HR-HPV und mit der möglichen Verringerung der Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, begründet. Mit einer Impfempfehlung der STIKO sollen zum einen möglichst umfassend alle potenziell sinnvollen Zielgruppen einer Impfung benannt sein (auch aus Gründen der Regelung der Versorgungsleistungen nach §§ 60-66 IfSG). Auf der anderen Seite ist das optimale Impfalter (untere und obere Grenze) an Hand von epidemiologischen Überlegungen und Ergebnissen der im Rahmen der Zulassung durchgeführten Studien und weiteren Studien zum Sexualverhalten von Mädchen und jungen Frauen in Deutschland zu definieren und zu begründen. Dieses begründete optimale Impfalter bildet die Grundlage der Ausgestaltung von Impfstrategien und deren Umsetzung durch die unterschiedlichen Akteure. Das von der STIKO empfohlene Impfalter berücksichtigt

eine vollständige epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung für weitere mögliche Zielgruppen vorzunehmen.

deshalb zusätzlich zu den altersspezifischen Expositionsund Erkrankungsrisiken, Wirksamkeits- und Sicherheitsüberlegungen auch bestehende Strukturen zur Umsetzung entsprechender Empfehlungen.

Die STIKO hat ausführlich und differenziert über die untere und obere Altersgrenze der Zielgruppe einer Impfempfehlung diskutiert: Zum Alter des ersten Geschlechtsverkehrs und zur sexuellen Aktivität Jugendlicher in Deutschland liegen die Ergebnisse der seit 25 Jahren von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) durchgeführten Studie zur Jugendsexualität vor. Diese wurde zuletzt 2005 aktualisiert [37]. Das Alter der ersten Menstruation wird für 34% der Mädchen mit 12 Jahren, für weitere 30% mit 13 Jahren angegeben.

81% aller Mädchen geben an, bis zum Alter von 13 Jahren die erste Regelblutung gehabt zu haben. 12% der Mädchen und 10% der Jungen geben an, mit 14 Jahren ersten Geschlechtsverkehr zu haben; 23% der Mädchen und 20% der Jungen geben dies mit 15 Jahren an. Mit 16 Jahren sind es 47% der Mädchen und 35% der Jungen, mit 17 Jahren sind es 73% der Mädchen und 66% der Jungen. Die Daten zeigen weiterhin, dass nach dem ersten Geschlechtsverkehr bei mehr als 70% der Mädchen und Jungen regelmäßige Sexualkontakte folgen. Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr ist abhängig von der Schulbildung und dem Vorliegen eines Migrationshintergrundes. Mädchen, die eine Hauptschule besuchen, erleben den ersten Geschlechtsverkehr in der Regel früher als der Durchschnitt, Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund später. Nur 2% der Mädchen sind bei erstem Geschlechtsverkehr jünger als 12 Jahre, 7% jünger als 13 Jahre. 71% der Jugendlichen geben an, beim ersten Geschlechtsverkehr ein Kondom benutzt zu haben. 37% der Jungen und 24% der Mädchen berichten darüber, vom Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs völlig überrascht gewesen zu sein. Je jünger die Mädchen beim ersten Geschlechtsverkehr waren, desto größer war der prozentuale Anteil von Mädchen, für die dieser völlig überraschend und ungeplant erfolgte (33% der Mädchen mit Geschlechtsverkehr jünger als 14 Jahre).

Die Sexualaufklärung von Mädchen erfolgt zum größten Teil über die Mütter (70% Mütter, 31% Schule, 44% beste Freundin, 12% Vater). 90% aller befragten Mädchen berichten, dass sie in der Schule Sexualkundeunterricht erhalten haben. Besonders bei älteren Schülerinnen (> 9. Klasse) wird angegeben, dass dieser länger zurückliegt und dass weiterer Informationsbedarf besteht, insbesondere auch zu Infektionskrankheiten, die durch Geschlechtsverkehr übertragen werden.

Die erste Regelblutung wird als ein Grund für eine Vorstellung beim Frauenarzt genannt (45%). 47% geben das Thema Verhütung als Grund für den ersten Frauenarztbesuch an. Das Alter des ersten Frauenarztbesuchs liegt bei 16% der Mädchen bei 14 Jahren, bei 15 % bei 15 Jahren und bei 10 % bei 16 Jahren. Mit 17 Jahren haben 87% der Mädchen und auch 76% der Mädchen aus Familien mit Migrationshintergrund einen Frauenarzt konsultiert.

In Bezug auf die Altersgrenzen einer Impfempfehlung sollte deshalb Folgendes berücksichtigt werden: Es könnte sinnvoll sein, die für eine Impfung empfohlene Altersgruppe analog zu bereits bestehenden Impfempfehlungen der STIKO zu wählen, um Synergieeffekte bei der Inanspruchnahme nutzen zu können (derzeit: Alter in Jahren 9–17 für die 2. Auffrischungsimpfung für Diphtherie, Tetanus, Pertussis, die 1. Auffrischungsimpfung gegen Poliomyelitis, Pertussis und für die Nachholimpfungen gegen Varizellen, Hepatitis B, MMR).

Einerseits könnte eine Empfehlung der Impfung ab dem 9. Lebensjahr den frühzeitigen Beginn der Impfung ermöglichen und für eine hohe Durchimpfung förderlich sein. Andererseits finden erste sexuelle Kontakte hauptsächlich nach dem 12. Lebensjahr statt, nur vereinzelt erfolgt der erste Geschlechtsverkehr vor 12 Jahren (2%), so dass für die Mehrzahl der Mädchen zwischen 9 und 12 Jahren noch kein Expositionsrisiko besteht. Zusätzlich berichten Eltern von Kindern in diesem Alter über eine geringe Bereitschaft zur Aufklärung über sexuell übertragbare Erkrankungen und eine fehlende Akzeptanz der HPV-Impfung für diese jungen Mädchen [38-40]. Da außerdem die Frage der Notwendigkeit einer Wiederimpfung und die Dauer des Impfschutzes nicht geklärt sind, sollte die Impfung möglichst zeitnah zu einer ersten möglichen Exposition erfolgen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass in Einzelfällen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung folgend auch die Gabe bei Mädchen jünger als 12 Jahre sinnvoll sein kann [22, 33].

In Bezug auf die obere Altersgrenze gelten folgende Überlegungen: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs liegen derzeit aus den Zulassungsstudien für Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren vor [27-30,32]. Studien zur Immunogenität liegen auch für jüngere Mädchen und Jungen (9–15 Jahre) [35] bzw. ältere Frauen (Cervarix®) vor. Die Tatsache, dass Schutzeffekte gegenüber einer HPV-Infektion für Frauen mit vorangegangener oder persistierender Infektion mit mindestens einem der HPV-Impfgenotypen zwar möglich erscheinen [28], derzeit aber bezüglich der Wirksamkeit auf die Zielkrankheit bzw. für entsprechende Surrogatendpunkte (CIN II/III) nicht gesichert sind, lässt eine allgemeine Impfempfehlung für alle Geburtskohorten von Mädchen und Frauen im Rahmen der Zulassung nur schwer begründen. Da die Altersspanne der Aufnahme der sexuellen Aktivität jedoch mehrere Jahre um fasst und es auch Mädchen gibt, die mit 17 Jahren sexuell noch nicht aktiv sind (27%), nicht jedes sexuell aktive Mädchen infiziert wird, in 65% der sexuell aktiven Jugendlichen in Deutschland die sexuelle Aktivität auf 1 bis 2 Personen beschränkt bleibt und einige sexuell aktive Mädchen einen zumindest teilweise geschützten Kontakt hatten [37], wird es eine nicht unerhebliche Anzahl junger Mädchen und Frauen geben, die auch nach Aufnahme der sexuellen Aktivität noch von einer Impfung profitieren können. Wie hoch dieser Anteil sein könnte, ließe sich näherungsweise durch die Zahl der Neuinfektionen pro Jahr abschätzen. Daten zu HPV-Neuinfektionen bei Mädchen und Frauen in Deutschland fehlen jedoch. In einer in den USA durchgeführten Studie wird bei 18 bis 20 Jahre alten Studentinnen die kumulative HPV-16- und -18-Neuinfektionsrate pro Jahr mit ca. 7% angegeben [11]. In einer Population von überwiegend schwarzen, 14 bis 17 Jahre alten Mädchen in den USA, von denen 49% über mindestens 3 Sexualpartner berichteten, betrug die kumulative Inzidenz von HPV-16/18-Nachweisen über einen Zeitraum von 2,2 Jahren 32% bzw. 20,0% [12].

Diese Zahlen lassen sich nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragen.

Wird außerdem berücksichtigt, dass 87% aller Mädchen mit 17 Jahren einen Frauenarzt aufgesucht haben, besteht in Deutschland eine realistische Chance, durch eine Impfung von Mädchen mit 12 bis 17 Jahren einen relevanten Teil der Mädchen zu erreichen, die von einer Impfung gegen HPV profitieren können. Die Koppelung einer Impfempfehlung an bestehende oder auszubauende Zugangswege für Jugendliche im Gesundheitswesen ist anzustreben. Die J1-Untersuchung findet zwar zu einem für die Verhinderung von HPV-Infektionen günstigen Zeitpunkt statt, sie wird jedoch bisher nur von ca. 35% der Jugendlichen in Anspruch genommen und erreicht deshalb nur ein Drittel der Zielgruppe. In einigen Bundesländern werden Jugendliche auch durch den ÖGD in der Schule bezüglich ihres Impfstatus untersucht und ggf. auch geimpft, dies könnte Anlass sein, auf die Notwendigkeit von HPV-Impfungen hinzuweisen. Derzeit liegen jedoch keine Bestrebungen zur Etablierung eines harmonisierten, bevölkerungsbezogenen Schulprogramms durch den ÖGD vor. Maßnahmen, die Zugangswege zu Jugendlichen erleichtern und die verschiedenen Akteure in der Jugendgesundheit (Kinder- und Jugendarzt, ÖGD, Gynäkologie, Allgemeinmedizin usw.) bündeln, könnten auch für die Erhöhung der Inanspruchnahme der anderen im Jugendlichenalter empfohlenen Impfungen bzw. zum Schließen von Impflücken bei Jugendlichen genutzt werden.

Der Erfolg einer Impfstrategie zur Verhinderung der HPV-Infektion bei Mädchen wird deshalb auch davon abhängen, inwieweit es gelingt, unterschiedliche Akteure in der Impfprävention bei der Umsetzung der Impfempfehlung zusammenzuführen. Eine gemeinsame Strategie ist auch deshalb von herausragendem Interesse, um Effekte der sozialen Ungleichheit bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Jugendliche ausgleichen zu können. Jugendliche mit den größten Risiken (früher Sexualkontakt, mehrere Sexualpartner) [37] und aus Gruppen sozial Benachteiligter nehmen die bisher angebotenen Gesundheitsleistungen im Jugendalter seltener in Anspruch.

Mögliche Auswirkungen einer Impfung gegen HPV

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der HPV-Impfung gilt es zu beachten, dass die derzeit vorliegenden Daten zur Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses und damit zur Krankheitslast in Deutschland demographische Entwicklungen (sinkende Geburten), verändertes Sexualverhalten und Implementation eines wirksamen Screeningprogramms nicht ausreichend berücksichtigen. Um eine realistische Abschätzung der zu verhindernden Fälle vorzunehmen, hat die STIKO (persönliche Mitteilung Prof. von Kries) versucht, die zu erwartenden Fälle für eine Geburtskohorte (1996) zu berechnen, die aktuell 10 Jahre alt ist. Grundlage der Berechnungen waren die alterspezifischen Erkrankungsraten [1] und die Abschätzung der Lebenserwartung anhand der Sterbetafeln 2002/2004 des Statistischen Bundesamtes.

Abbildung 1 zeigt die zu erwartenden Fälle von Gebärmutterhalskrebs für eine Kohorte von 10-jährigen Mädchen.

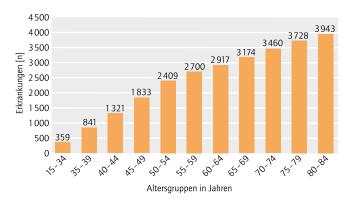


Abb. 1. Erwartete kumulierte Anzahl von Gebärmutterhalserkrankungen nach Alter bei einer Kohorte von 360 000 10-jährigen Mädchen ab dem Jahr 2006 (Persönliche Mitteilung Prof. v. Kries). Altersgruppen in Jahren.

Hieraus ergibt sich, dass bei einer Lebenszeitinzidenz von 1100/100000 (3943 Fälle bei 360000 Mädchen) und einer angenommen lebenslangen Impfeffektivität von 92,5% etwa 98 Mädchen geimpft werden müssen, um einen Fall an Gebärmutterhalbkrebs zu verhindern. Berücksichtigt man eine mögliche Durchimpfung von 70%, würde etwa jedes 140. Mädchen einer Geburtskohorte von der Impfung profitieren.

Modellierungen zur Wirksamkeit der Impfstrategie (effectiveness) für eine Kohorte 12-jähriger Mädchen liegen aus den USA vor [41]. Es wird eine Reduktion des Lebenszeiterkrankungsrisikos bei Annahme einer 95%igen Impfeffektivität und einer lebenslangen Immunität von 21% (80%-KI 17-29) für HPV-Infektionen, von 24% (80%-KI 17-31) für CIN-I-Läsionen, von 49% (80%-KI 36-60) für CIN-II/III-Läsionen und 61% (80%-KI 47-73) für Gebärmutterhalskrebs errechnet. Die Wirksamkeit in diesen Modellierungen ist besonders abhängig von den Faktoren der Effektivität des Impfstoffs und der Dauer der Immunität.

Für die Reduktion der Infektionsgefährdung und der Übertragungswahrscheinlichkeit (Unterbrechung von Infektketten) könnte es auch sinnvoll sein, die männliche Population zu impfen. Studien zur Immunogenität des Impfstoffs bei Jungen zwischen 9 und 15 Jahren liegen vor [35]. Ob die Impfung von Jungen, die asymptomatisch infiziert sein können, eine Übertragung wirksam verhindert und Infektketten unterbrochen werden, ist derzeit Gegenstand weiterer Forschungen. Gesundheitsökonomische und infektionsepidemiologische Modelle zeigten bei Einbeziehung von männlichen Jugendlichen in ein Impfprogramm eine zusätzliche Möglichkeit der Reduktion der Fälle von Gebärmutterhalskrebserkrankungen um 2,2% (Reduktion von 61,8% der Fälle bei Impfung der Mädchen). Dies ist mit einer entsprechend geringeren Kosten-Nutzen-Effektivität verbunden [42, 43].

Für ein Replacement durch andere pathogene HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 konnten bisher keine Hinweise gefunden werden. Wegen des ubiquitären Auftretens der Papillomaviren scheint keine Konkurrenz zwischen den unterschiedlichen Genotypen zu bestehen. Im Langzeitverlauf von ca. 5800 Frauen der FUTURE-II-Zulassungsstudie von Gardasil® in Nordeuropa (Nordic Cancer Registry Program) wird diese Frage weiter untersucht werden.

Impfung gegen HPV und Früherkennungsuntersuchungen gegen Gebärmutterhalskrebs

Die in Deutschland durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen gegen den Gebärmutterhalskrebs haben zu einem deutlichen Rückgang der Erkrankungs- und Todeszahlen geführt. Eine Impfung kann die bestehenden Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen. Zur Verhinderung des Gebärmutterhalskrebses muss eine generelle Impfung aller 12- bis 17-jährigen Mädchen ergänzend zu den bestehenden Früherkennungsuntersuchungen eingesetzt werden. Nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen, unvollständig geimpfte Personen und seltene Impfversager erfordern auch bei Erreichen einer hohen Durchimpfung in der Zielgruppe die Fortführung der Früherkennungsuntersuchungen. Für die Ausgestaltung eines Früherkennungsprogramms gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass der positive prädiktive Wert der verwendeten diagnostischen Maßnahmen mit abnehmender Häufigkeit der Erkrankung sinken wird. In geimpften Kohorten wird deshalb der Anteil der im Screening falsch Positiven deutlich zunehmen. Ein qualitativ hochwertiges Screening zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses ist entscheidend für eine zielgerichtete Evaluation der Impfstrategie. Impfung und Früherkennung ergänzen sich. Impfstrategien und Screeningstrategien sollten miteinander verzahnt werden. Die Abschätzung entsprechender Synergien und die Ausgestaltung der entsprechenden verzahnten Strategien sollten Gegenstand von Forschung und Entwicklung von Gesundheitsprogrammen in Deutschland sein.

Ausblick

Die aktuelle epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung der STIKO begründet eine generelle Impfempfehlung für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Da es sich um einen neuen Impfstoff handelt, sind in Zukunft weitere Daten u.a. zur Dauer der Immunität, zur Wirksamkeit bei jungen Frauen, zur Wirksamkeit bei bereits mit einem HPV-Typ infizierten Frauen, zur Wirksamkeit der Impfung von Jungen und Männern, zur Wirksamkeit auf andere im Zusammenhang mit HPV 16 und 18 beobachtete Krebsarten sowie zur möglichen Definition von Risikopopulationen zu erwarten. Die STIKO wird diese neuen Erkenntnisse verfolgen und - soweit diese neue Bewertungen ermöglichen - die Impfempfehlungen entsprechend anpassen.

Literatur

- Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, et al. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI,
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999:189:12-9.
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92: 690-8.

- 5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.
- zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 1976:36:794.
- Von Knebel Doeberitz M, Oltersdorf T, Schwarz E, Gissmann L. Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. Cancer Res
- Delvenne P, Hubert P, Jacobs N. Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumour immunity? Trends Immunol 2004;25:169-73.
- Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423-8.
- 10. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3-13
- 11. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218-26.
- 12. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005;191:182-92.
- 13. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. J Infect Dis 1995;171:1026-30.
- 14. Scott M, Stites DP, Moscicki AB. Th1 cytokine patterns in cervical human papillomavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:751-5.
- 15. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006;24(Suppl 3): S42-51.
- 16. Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X, Moreno V, et al. Chapter 3: Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: New opportunities for prevention. In: Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. Caister: Academic Press, 2006.
- 17. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. Perspect Sex Reprod Health 2004;36:6-10.
- 18. Myers ER, McCroy DC, Nanda K, Bastian L, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000;151:1158-71.
- 19. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young woman in the United States: implications for developing a vaccination strategy. Sex Transm Dis 2006;33: 502 - 8
- 20. Dunne EF, Unger ER, Sternberg MR, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;297:813-9.
- 21. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. J Infect Dis 2002;186:1396-402.
- 22. CDC: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). MMWR Early Release 2007;56:1-24.
- 23. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000;181:1911-9.
- 24. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 2000;89:529-34.
- 25. Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, et al. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent highrisk HPV and cytology testing in a primary screening setting. Int J Cancer 2005:116:136-43.
- 26. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M. Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. Frauenarzt 2004;45:812-5.
- 27. Koutsky L, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (Gardasil TM) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 Risk. Abstract, IDSA, San Francisco 2005.
- 28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-8.
- 29. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;107:18-27.
- 30. Sattler C, et al. Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine

- for prevention of cervical dysplasia and external genital lesions (EGL). Abstract, ICAAC, Washington 2005.
- 31. Harper D, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, et al., GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women; a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757-
- 32. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. Br J Cancer 2006;95:1459-
- 33. Saslou D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, et al. American Cancer Society Guideline for HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007;57:7-28.
- 34. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, et al.; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51.
- 35. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, et al.; protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 viruslike particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006;118:2135-45.

- 36. Fachinformation Gardasil. Merck Co., Inc., Whitehouse station, NI 08889, USA, 2006
- 37. Heßling A. Jugendsexualität. Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern, Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2005. Hrsg.: BZgA Köln, 2006 (http://www.sexualaufklaerung.de/index.
- 38. Brabin L. Roberts StA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes. Vaccines 2006;24:3087-94.
- 39. Dempsey MD, Gregory DZ, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: A randomized intervention study of written information about HPV. Pediatrics 2006:117:1486-93.
- 40. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. Vaccine 2007;25:1945-52.
- 41. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. Am J Epidemiol 2007;165:762-75.
- 42. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004;10:1915-23.
- 43. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papil $lomavirus\ vaccination\ strategies.\ EID\ 2007; 13:28-41.$

- Bücherforum

Taschenatlas der Immunologie

Grundlagen, Labor, Klinik. Antonio Pezzutto, Timo Ulrichs und Gerd-Rüdiger Burmester, unter Mitarbeit von Alexandra Aicher, 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2006. XV, 362 Seiten mit 152 Farbtafeln von Jürgen Wirth. Kartoniert, 29,95 Euro.

Im Taschenatlas Immunologie wird gegliedert in drei große Themenbereiche - Grundlagen, Labor und Klinik – immunologisches Wissen in gewohnter "Taschenatlas-Manier" aufbereitet vermittelt: So finden sich zentrale Inhalte aus dem kurzgefassten Textteil zu den einzelnen Themen wie Adhäsion und Migration von Leukozyten aus dem Bereich Grundlagen in meist schematischen Abbildungen, den Farbtafeln, aufbereitet wieder. Diese wirken auf den ersten Blick teilweise ein wenig überladen, als Ergänzung zu den einzelnen Abschnitten betrachtet, sind sie aber meist sehr hilfreich zur Verdeutlichung beispielsweise bestimmter Strukturen (z.B. Immunglobuline), Mechanismen (z. B. T-Zell-Aktivierung, Signaltransduktion) oder analytischer Verfahren im Labor (z. B. Durchflusszytometrie). Auch "liest" man sich ein, da durchgängig gleiche Darstellungsweisen für bestimmte Zelltypen, Strukturen und Moleküle verwendet werden, die auf der Innenseite des Buchdeckels zu Anfang und am Ende vorgestellt werden. Im Anhang finden sich nützliche Übersichtstabellen zu den cluster of differentiation (CD), Chemokinen und Interleukinen.

Überzeugend ist gerade auch für den immunologisch wenig vorgebildeten Leser, dass der Taschenatlas der Immunologie nicht von vorne bis hinten durchgelesen werden muss, um im Themenbereich Klinik zurechtzukommen. Denn in diesem Bereich liegt - sicherlich nicht nur rein dem Umfang nach zu urteilen – auch der Schwerpunkt des Taschenatlas. Hier werden mit Immundefekten beginnend Krankheitsbilder vorgestellt, für deren Verständnis und Therapie immunologische Mechanismen und Vorgänge eine zentrale Rolle spielen. Besprochen werden unter anderem

- Tumorerkrankungen man erhält einen wirklich guten Überblick über Leukämien und Lymphome, in diesem Zusammenhang sollte auch die Übersicht über die Transplantationsmedizin und die Immuntherapie genannte werden -,
- rheumatische und Autoimmunerkrankungen,
- allergische Erkrankungen beispielsweise der Haut, aber auch
- Erkrankungen aus dem Bereich der Gastroenterologie (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Kardiologie (z. B. Post-Myokardinfarkt-[Dressler-|Syndrom) und Neurologie (z. B. multiple Sklerose).



Soweit möglich finden sich bei der Besprechung der einzelnen Krankheitsbilder Informationen zur Klinik (wenn sinnvoll auch mit einer Abbildung), Pathogenese, genetischer Prädisposition, Diagnostik und Therapie. Aus der Sicht des Arztes und Apothekers sicherlich besonders wertvoll ist die im hinteren Teil des Taschenatlas zu findende Zusammenstellung immunpharmakologischer Therapieansätze und Impfstoffe. Beginnend mit altbewährten Substanzen aus beispielsweise der Gruppe der Antimetabolite bis hin zur inzwischen großen Gruppe der therapeutischen Antikörper und Fusionsproteine. Besprochen werden hierbei jeweils kurz Wirkungsmechanismus, Einsatzgebiet, klinischer Nutzen sowie Risiken und Nebenwirkungen.

> Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Schwere allergische Reaktion bei bekannter Überempfindlichkeit

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

Der Fall

Ein Patient mit bekannter und dokumentierter Allergie gegen das Nichtopioidanalgetikum Metamizol erhält im Aufwachraum dieses Medikament intravenös zur postoperativen Schmerztherapie. Daraufhin entwickelt sich das dramatische Bild eines allergischen Schocks mit Hypotonie, Kreislaufkollaps und Dyspnoe. Die Tatsache, dass der Patient im Aufwachraum an einem Patientenüberwachungsmonitor angeschlossen und auch personell ununterbrochen überwacht ist, ermöglicht aber ein schnelles Erkennen der lebensbedrohlichen Situation und den sofortigen Beginn der fachgerechten Therapie. Dabei erhält der Patient Epinephrin (Adrenalin) fraktioniert i. v. und wird kurzfristig per Maske und Beutel beatmet. Der Patient erholt sich schnell und wird zur Sicherheit eine Nacht auf der Intensivstation überwacht.

Mögliche Ursachen und **Begleitfaktoren**

Durch organisatorische Engpässe und Zeitdruck wurde auf eine regelrechte Übergabe (Kommunikation) dieses Patienten beim Wechsel des ärztlichen Personals im Aufwachraum verzichtet. Grund: Es handelte sich um einen Patienten ohne Vorerkrankungen nach einem Routineeingriff, bei dem daher keine Besonderheiten erwartet wurden. Offensichtlich hatte sich der applizierende Arzt nicht explizit nach bestehenden Allergien erkundigt oder in der Krankenakte informiert (wo die Allergie klar dokumentiert war!).

Gut war: Die engmaschige Monitorüberwachung, schnelle Diagnose und

frühzeitige Einleitung einer effektiven Therapie dieser Komplikation haben vermutlich einen fatalen Ausgang verhindern können. Was wäre passiert, wenn Metamizol erst am Abend nach der Operation auf der Normalstation verabreicht worden wäre?

Gedanken zu Analyse und Präventionsmöglichkeiten

Aspekte Mensch (M) - Technik (T) - Organisation (O)

M: Unaufmerksamkeit und Informationsmangel beim "stabilen Patienten" (jung, gesund), Zeitdruck und offensichtliche "Triage" der Patienten im Aufwachraum

T: Keine standardisierten Übergabeprotokolle. Keine computergestützte Medikamentenverordnung (hätte die Allergie "wissen" können)

0: Zeitdruck mit "Production Pressure", keine definierten Übergabemodalitäten

Oft werden "klare" Routineaufgaben in Stresssituationen nicht oder nicht ausreichend sorgfältig durchgeführt. Auch Annahmen wie "junger stabiler Patient" können dazu verleiten zu vergessen, dass eben auch junge und unproblematisch scheinende Patienten schwerwiegende Komplikationen entwickeln können. Ebenso muss auch bei solchen Patienten gewusst (und übergeben) werden, welche Maßnahmen bereits durchgeführt wurden und ob Vorerkrankungen oder Dispositionen wie zum Beispiel Allergieanamnese bekannt sind und Einschränkungen oder Kontraindikationen (auch Wechselwirkungen) bei bestimmten Medikamenten bestehen. Standardisierte

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

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

Übergabeprotokolle mit Checklisten könnten hier hilfreich sein, die auch beim "jungen Gesunden" systematisch abgearbeitet werden. Die Übergabe wird dabei durch viele als unproblematisch abzuhakende Einträge schneller beendet sein als bei einem komplizierten, multimorbiden Patienten, Aber

Dr. med. Marcus Rall, Dr. med. Jörg Zieger, Dipl.-Ing. (FH) Eric Stricker MSc. Dr. med. Silke Reddersen, Patricia Hirsch (Fachpfleaekraft), Dr. phil. Dipl.-Psvch. Peter Dieckmann, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, www.tupgss.de, Patienten-Sicherheits-Informations-System, www.pasis.de, Hoppe-Seyler-Str.3, 72076 Tübinaen

E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebinaen.de

sie wäre in jedem Fall vollständig, und kein Aspekt würde übergangen.

Der Arzneimitttel applizierende Kollege sollte das "Fehlen einer Information" nicht mit "keine Gefahr vorhanden" oder "keine Anhaltspunkte für Gefahr" gleichgesetzen.

Wer keine Übergabe erhalten hat, muss vor einer Applikation die Akte andere Informationsquellen, möglichst auch den Patienten selbst konsultieren.

Computergestützte "intelligente" Medikamentenverordnungssysteme, international als sicherheitserhöhend eingestuft werden, haben sich in Deutschland noch nicht wirklich etabliert, könnten aber in einem solchen Fall entsprechende Warnungen anzeigen und damit die Wahrscheinlichkeit der gefährlichen Applikation reduzie-

Gefährlich kann sich die fehlende Information auch bei Patienten auswirken, bei denen bislang keine Allergie bekannt geworden ist: Ein Eintrag "Allergie: Ø" (als Vermerk für "keine Allergie vorhanden" interpretiert) in der Patientenakte suggeriert, dass scheinbar sorglos Medikamente verabreicht werden können, ohne dass auf eine potenzielle anaphylaktische Reaktion geachtet werden müsste.

Zum Schutz vor Besonderheiten (Patienten, Geräte, andere Bedingungen), die trotz Anwendung der üblichen Routine überraschend eintreten (viele Patienten bekommen "routinemäßig" Metamizol im Aufwachraum), sollte mit besonderer Aufmerksamkeit und Sorgfalt dem Versagen von Sicherheitsbarrieren proaktiv und prospektiv entgegengewirkt werden. Hierzu zählt beispielsweise eine besondere, auffällige Kennzeichnung (z.B. "Achtung-Karte" am Bett des Patienten, spezielle auffällige Markierungen von Allergien auf einem bestimmten Blatt der Patientenakte). All diese Maßnahmen können aber nur so gut sein, wie sie unter allen Anwendern bekannt gemacht und akzeptiert sind und auch unter Routine- und Notfallbedingungen funktionieren.

Die Schlussfolgerung

Jeder, der ein Medikament anordnet und/oder appliziert, sollte sich vorher ein Bild vom Patienten machen und sollte wissen, ob der Patient Allergien hat oder ob Kontraindikationen bestehen. Keiner der am Prozess Beteiligten darf sich auf den anderen blind verlassen und nur "Ausführungsgehilfe" sein: "Wer spritzt, ist letztverantwortlich und muss zuverlässige Informationen haben", und wer anordnet, muss Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Allergien und eventuelle Eliminationsstörungen kennen und entsprechend berücksichtigen.

Bei Wechsel der Verantwortlichkeiten (z.B. Schichtwechsel) sollte für jeden Patienten eine standardisierte Übergabe stattfinden. Zeitdruck sollte geeignete Sicherheitsstandards nicht gefährden oder unterlaufen dürfen. (Alte Regel: "Wenn es eilt, soll man langsam tun" - im Sinne von "bedachtsam vorgehen")

Schlaganfall

Orale Antikoagulation in der Prävention nicht wirksamer als Acetylsalicylsäure

Eine orale Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,0 verhindert ischämische Ereignisse bei Patienten nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und leichtem Schlaganfall besser als eine orale Gabe von Acetylsalicylsäure. Dieser protektive Effekt wird allerdings vollständig durch das erhöhte Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen aufgehoben. Orale Antikoagulanzien sollten daher nicht in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten ohne kardiale Emboliequelle eingesetzt werden.

Hintergrund

Es ist unbestritten, dass orale Antikoagulanzien in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie wirksam sind. Eine erste Studie (SPIRIT=The stroke prevention in reversible ischemia trial) zum Einsatz von oraler Antikoagulation bei Patienten mit zerebraler Ischämie oder kardiale Emboliequelle mit INR-Werten zwischen 2 und 3,5 zeigte inakzeptable Raten von Blutungskomplikationen in der Patientengruppe, die antikoaguliert wurde. Die Warfarin-Aspirin-Schlaganfallpräventions-Studie (WARSS) ergab keine Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber der Gabe von Acetylsalicylsäure, aber eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen bei der oralen Antikoagulation. Die internationale Studie ESPRIT (European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial) sollte abschließend die Frage beantworten, ob es zwischen der oralen Antikoagulation und der Gabe von Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention des Schlaganfalls Unterschiede gibt.

Studiendesian

Bei ESPRIT handelt es sich um eine internationale multizentrische Studie, in

Es stand in der AMT

ASS plus Dipyridamol ist wirksamer als ASS-Monotherapie Ergebnisse der ESPRIT-Studie Arzneimitteltherapie 2007;25:33-4.

der Patienten, die in den letzten sechs Monaten eine TIA oder einen leichten Schlaganfall erlitten hatten, entweder eine orale Antikoagulation erhielten mit einem INR zwischen 2 und 3 oder mit Acetylsalicylsäure in Dosierungen zwischen 30 und 325 mg behandelt wurden. Das primäre Zielkriterium war die Kombination von vaskulärem Tod. nichttödlichem Schlaganfall, nichttödlichem Myokardinfarkt und schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die Zuordnung zur Studienmedikation war offen, die Endpunkte wurden verblindet evaluiert.

Nach Abschluss der Studie wurden die Ergebnisse der Antikoagulations-Gruppe mit einer weiteren Patientengruppe verglichen, nämlich den Patienten, die die Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol erhalten hatten.

Ergebnis

536 Patienten erhielten eine orale Antikoagulation und 532 wurden mit Acetylsalicylsäure behandelt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,6 Jahre, der mittlere INR betrug 2,57. Der primäre Endpunkt trat bei 99 Patienten in der Antikoagulations-Gruppe auf, dies entspricht 19%, und bei 98 Patienten in der Acetylsalicylsäure-Gruppe, dies entspricht 18%. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Bei 62 Patienten in der Antikoagulations- und 84 in der Acetylsalicylsäure-Gruppe traten ischämische Ereignisse

Umgekehrt kam es in der Antikoagulations-Gruppe zu 45 schwerwiegenden Blutungskomplikationen, zu 18 bei Gabe von Acetylsalicylsäure.

Der Vergleich zwischen oraler Antikoagulation und der Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol ergab eine 31%ige relative Risikoreduktion zugunsten der Kombination der beiden Thrombozytenfunktionshemmer. Die Blutungskomplikationen in der Antikoagulations-Gruppe traten fast ausschließlich bei Patienten auf, bei denen ein INR von > 3,5 bestand.

Kommentar

Es gibt jetzt insgesamt vier Studien, in denen die orale Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern in der Sekundärprävention des Schlaganfalls untersucht wurde. Die Studie SPIRIT wurde vorzeitig abgebrochen, da es in dieser Studie, die INR-Werte der oralen Antikoagulation zwischen 3 und 4,5 verwendete, zu einer inakzeptablen Zahl schwerwiegender Blutungskomplikationen gekommen war. In der WASID-Studie (Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease) wurden Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen und Verschlüssen untersucht, und es fand sich bei identischer Wirksamkeit von oraler Antikoagulation und der Gabe hoch dosierter Acetylsalicylsäure eine signifikant erhöhte Blutungsrate der oralen Antikoagulation. In WARSS ergab sich ebenfalls kein Vorteil der oralen Antikoagulation gegenüber Acetylsalicylsäure bei vermehrten Blutungskomplikationen. In dieser Studie betrugen die Ziel-INR-Werte zwischen 1,4 und 2,8.

Die Ergebnisse von ESPRIT zeigen, dass eine orale Antikoagulation mit Warfarin zwar ischämische Ereignisse etwas besser verhindert als Acetylsalicylsäure, sie zeigen aber auch, dass dieser leichte Vorteil völlig durch schwerwiegende Blutungskomplikationen aufgehoben wird. In ESPRIT wird auch eine weitere Frage beantwortet,

nämlich was zu tun ist, wenn ein Patient unter einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure ein ischämisches Ereignis erleidet. Hier ist die Umstellung auf eine orale Antikoagulation keine Option, sondern die zusätzliche Gabe von Dipyridamol erforderlich. Die Studie zeigt auch eindrucksvoll, dass das Blutungsrisiko bei oraler Anti-

koagulation dramatisch ansteigt, wenn der INR über Werten von 4,5 liegt. ESPRIT hatte aus gutem Grund Patienten mit ausgeprägter Mikroangiopathie ausgeschlossen. Dies erklärt, warum die Rate von zerebralen Blutungen in der Studie ESPRIT signifikant niedriger war als in der älteren Studie SPIRIT.

Ouelle

The ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial, Lancet Neurol 2007;6:115-24.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener

Schlaganfall

Systemische Thrombolyse mit Alteplase ist sicher und wirksam

Die Beobachtungsstudie SITS-MOST zeigt, dass eine systemische Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit ischämischem Insult im 3-Stundenfenster im klinischen Alltag genauso sicher und effektiv durchgeführt werden kann wie im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien.

Hintergrund

Die einzige bisher zugelassene Behandlung des ischämischen Insults im 3-Stundenfenster ist die systemische Thrombolyse mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator plase = Actilyse[®]). Voraussetzung für die Zulassung in Europa war allerdings, dass eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt wird, die die Sicherheit der Behandlung im klinischen Einsatz belegt.

Studiendesign

SITS-MOST (Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study) ist ein prospektives Register, das in Schweden angesiedelt wurde und in das Internet-basiert Patientendaten eingegeben werden konnten von Patienten, die wegen eines ischämischen Insults mit Alteplase behandelt worden waren. Insgesamt wurden 6483 Patienten aus 285 Zentren in 14 Ländern zwischen 2002 und 2006 beobachtet. Primäre Zielparameter waren die Häufigkeit symptomatischer intrazerebraler Blutungen innerhalb von 24 Stunden gemessen mit einer Verschlechterung des National-of-Health-Schlaganfallwerts von 4 oder mehr und die Sterblichkeit nach drei Monaten.

Die Ergebnisse von SITS-MOST wurden mit den Ergebnissen der NINDS-Studie (NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke), der ECASS-Studien I und II (European cooperative acute stroke study) und der ATLANTIS-Studie (The alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke) verglichen. Die Patientencharakteristika Begleiterkrankungen und Risikofaktoren waren im SITS-MOST-Register und bei den randomisierten Studien identisch.

Ergebnis

Die Häufigkeit symptomatischer intrazerebraler Blutungen innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 1,7%. Innerhalb der ersten sieben Tage erlitten 7,3% der Patienten eine intrazerebrale Blutung verglichen mit 8,6% in den randomisierten Studien. Die Sterblichkeit nach drei Monaten in SITS-MOST betrug 11,3% verglichen mit 17,3% in den randomisierten Studien. Ein gutes Outcome, das heißt einen Ranking-Wert zwischen 0 und 2 nach drei Monaten, hatten 54,8% der Patienten in der SITS-MOST-Studie verglichen mit 49% in den randomisierten Studien. Zentren, die neu mit der Lyse begannen, hatten nur eine unwesentlich höhere Komplikationsrate als Zentren, die bereits Erfahrung hatten.

Kommentar

Es gibt nur wenige Beispiele, wo die praktische Umsetzung einer neuen Therapie in den klinischen Alltag sorgfältig überwacht wurde. Ein gutes Beispiel ist hier das SITS-MOST-Register. Diese Register sind allerdings nur möglich, seitdem es gelungen ist, Datenerhebungen im Internet durchzuführen. Die Studie zeigt sehr eindrucksvoll, dass die Anwendung von Alteplase in der klinischen Praxis genauso sicher ist wie im Rahmen randomisierter Studien. Der Outcome der Patienten ist tendenziell sogar besser als in den Studien, was unter anderem daran liegen kann, dass sich in der Zwischenzeit die Behandlung von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren verbessert hat. Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass unerfahrene Zentren relativ schnell den Umgang mit der systemischen Thrombolyse lernen und nur eine unwesentlich höhere Komplikationsrate haben als erfahrene Zentren.

Ouelle

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, et al. for the SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007;369:275-82.

> Prof Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie des Lupus erythematodes

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

Abetimus

Stoffgruppe

Abetimus (LIP-394; La Jolla Pharmaceuticals; geplanter Handelsname: Riquent®) ist eine immunmodulatorisch wirkende Substanz, die zur Behandlung der Lupusnephritis bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt werden soll [1].

Wirkungsmechanismus

Abetimus ist ein synthetisches Tolerogen (=vom Immunsystem geduldetes Antigen), das aus vier Oligonucleotiden besteht. Die doppelsträngigen DNS-Fragmente binden zirkulierende Anti-dsDNS-Antikörper (gegen doppelsträngige DNS gerichtete Antikörper) und scheinen darüber hinaus eine B-Zell-Toleranz gegenüber doppelsträngiger DNS zu induzieren [1, 2].

Anti-dsDNS-Antikörper ebenso wie andere antinukleäre, d.h. gegen Zellkernbestandteile gerichtete, Autoantikörper sind charakteristisch für die Erkankung; die Produktion dieser Autoantikörper gilt als ein entscheidender Faktor in der Pathophysiologie von SLE. Weitgehend unklare Noxen führen bei SLE-Patienten zur Apoptose, wobei Zellkernbestandteile freigesetzt werden. Immunkomplexe aus diesen nukleären Autoantigenen und Autoantikörpern lagern sich an Gefäßwänden ab, dies kann zur Aktivierung von Komplementsystem und Thrombozyten führen: Organschäden sind als Folge von Gefäßentzündung/ -verschluss möglich. Zudem werden Zellkernbestandteile auch auf verschiedenen Zellen präsentiert, was zu B-Zell-Aktivierung, weiterer Produktion von

Autoantikörpern und Zellzerstörung führen kann.

Pharmakokinetik

Abetimus muss i.v. verabreicht werden. Nach bisherigen Daten wird es einmal wöchentlich appliziert [1, 2].

Studien

■ Phase III läuft [3]; erste Ergebnisse liegen bereits vor.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Zur Wirksamkeit von Abetimus bei Patienten mit Lupusnephritis liegen erste Zwischenergebnisse einer Phase-III-Studie vor. Es zeigte sich eine gegenüber Plazebo deutliche Reduktion Anti-dsDNS-Antikörper-Spiegel durch die Behandlung mit Abetimus. Hohe Antikörper-Spiegel scheinen mit einem erhöhten Risiko für Schübe mit verstärkten Zeichen der Nierenerkrankung assoziiert zu sein. Durch eine Reduktion des Antikörper-Spiegels um 10% scheint das Schub-Risiko um den Faktor sechs reduziert zu werden. Nach den Daten der laufenden Phase-III-Studie erreichte mehr als ein Drittel der Patienten eine Reduktion der Antikörper-Spiegel um mindestens 50%.

Auch in vorausgegangenen Untersuchungen der Phase II/III konnte eine Reduktion der Schubrate gezeigt werden. Insbesondere scheinen Patienten zu profitieren, bei denen eine hohe Bindungsaffinität ziwschen Abetimus und Anti-dsDNS-Antikörpern gezeigt werden konnte.

Denkbar wäre der Einsatz von Abetimus anstelle der derzeit etablierten Gabe von beispielsweise hoch dosierten Glucocorticoide und Immunsuppressiva oder aber die Kombination mit diesen Arzneistoffen, um u.a. die Verträglichkeit zu verbessern.

Abetimus besitzt sowohl in den USA als auch in Europa Orphan-Drug-Status. Der bereits bei der EMEA gestellte Zulassungsantrag wurde im Oktober 2006 zurückgezogen, da von der Zulassungsbehörde weitere klinische Daten gefordert wurden. In den USA wurden 2004 von der FDA zusätzliche Daten zur Sicherheit gefordert.

Belimumab

Stoffgruppe

Belimumab (Human Genome Sciences und GlaxoSmithKline; geplanter Handelsname: Lymphostat-B®) ist ein B-Zelldepletierender Ansatz zur Behandlung von Patienten mit aktivem SLE [4].

Wirkungsmechanismus

Belimumab ist ein humaner Antikörper, der gegen B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS), einen Wachstums- und Überlebensfaktor für B-Zellen, gerichtet ist (Abb. 1). BLyS ist für die Entwicklung reifer Plasmazellen aus B-Lymphozyten erforderlich. Bei SLE-Patienten wurden erhöhte BLyS-Plasmaspiegel nachgewiesen; dies führt zu vermehrter B-Zell-Aktivierung, Apoptosehemmung und könnte mit der Produktion von Autoantikörpern in Verbindung stehen.

Pharmakokinetik

Belimumab wird i.v. appliziert (Phase-II-Studie: zunächst alle zwei Wochen, dann alle vier Wochen).

Nebenwirkungen

Bislang in Studien gut verträglich [6]

■ Phase III läuft [5] (es soll die Überlegenheit der Kombination von Belimumab und Standardtherapie gegenüber der Standardtherapie gezeigt werden; primärer kombinierter Endpunkt: Reduktion bzw. definierte Veränderungen der Krankheitsaktivität im SELENA SLE-

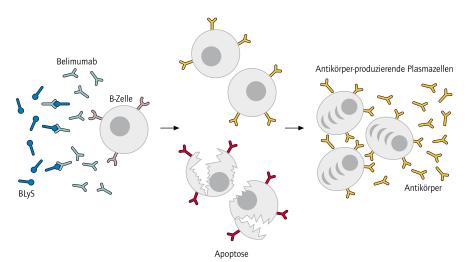


Abb. 1. Belimumab bindet den Wachstumsfaktor B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS): Die durch BLyS stimulierte Entwicklung von B-Lymphozyten wird gehemmt, weiterhin ist Apoptose wieder möglich. In präklinischen und klinischen Untersuchungen konnte bei der Gabe von Belimumab eine Reduktion der Autoantikörper-Spiegel und der Krankheitsaktivität gezeigt werden.

DAI bzw. nach BILAG-Kriterien [SE-LENA=Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment; SLEDAI=Systemic lupus erythematosus disease activity index; BILAG=British isles lupus assessment group], keine Verschlechterung nach ärztlicher Einschätzung [Physician's global assessment])

Besonderheiten, Kurzbewertung

Aus Phase-II-Daten ging hervor, dass insbesondere eine Gruppe von Patienten in dieser Studie, Patienten mit serologisch aktiver Erkrankung (= Patienten, bei denen antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden konnten), von der Therapie profitierten [6]: Es wurde z.B. eine Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht und die Lebensqualität verbessert. Es konnte eine anhaltende Wirkung auch nach bis zu 76 Wochen Behandlung gezeigt werden. In Phase-III-Studien werden daher ausschließlich diese Patienten behandelt. Die Entwicklung wird weiter verfolgt, obwohl in Phase II der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde (Reduktion im SLEDAI nach 24 Wochen, weniger Schübe nach Behandlungszeit von 52 Wochen). Infektionen traten in den Studien nicht deutlich häufiger auf als bei Gabe von Plazebo.

Literatur

- 1. http://www.ljpc.com/product_research_lupus. html
- 2. Mosca M, et al. LJP-394 (abetimus sodium) in the treatment of systemic lupus erythematosus. Expert Opin Pharmacother 2007;8:873-9.
- http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/ NCT00089804?order=3
- 4. http://www.hgsi.com/products/LSB.html
- 5. http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/ NCT00410384?order=1
- 6. Changhai Ding, Graeme Jones. Belimumab. Curr Opin Investig Drugs 2006;7:464-72.

am

Multiples Myelom

Lenalidomid wirksam bei rezidivierter und therapierefraktärer Erkrankung

Bei Patienten mit multiplem Myelom, die unter einem Rezidiv der Erkrankung litten oder auf die Therapie bislang nicht angesprochen haben, konnte durch die Gabe von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur Gabe von Dexamethason und Plazebo die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung signifikant verlängert werden, so die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien. Lenalidomid ist ein Wirkstoff mit immunmodulatorischen und antitumoralen Wirkungen, der der systematischen Weiterentwicklung von Thalidomid entstammt und derzeit in verschiedenen Indikationen untersucht wird. Eine Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zur Therapie mit Lenalidomid wurde auf einem von Celgene veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Leipzig im November 2006 gegeben.

Das multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems, die vor allem das Knochenmark betrifft. Die Erkrankungsursache ist unklar. Charakteristisch ist die monoklonale, gesteigerte Proliferation entarteter Plasmazellen im Knochenmark. Durch die gesteigerte Proliferation der Myelomzellen kommt es zur Verdrängung blutbildenden Gewebes

Lenalidomid

Lenalidomid (CC-5013) gehört zu einer Gruppe patentgeschützter immunmodulatorisch wirkender Arzneistoffe (IMiD® = immunomodulatory drugs), die bei der systematischen chemischen Modifikation von Thalidomid - zunächst mit dem Ziel, den TNF-α inhibierenden Effekt von Thalidomid zu verstärken - entstanden. Zytokine wie TNF-α scheinen eine wichtige Rolle für das Wachstum und Überleben von multiplen Myelomzellen zu spielen. Lenalidomid wirkt immunmodulierend, hemmt aber beispielsweise auch die Angiogenese und die Zellproliferation. Weiterhin wurde eine entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen. Die Wirkungsweise ist aber noch nicht vollständig verstanden.

aus dem Knochenmark, als Folge können bei den Patienten Anämie, Infektanfälligkeit und verstärkte Blutungsneigung auftreten. Weiterhin kann es zur Zerstörung des umliegenden Knochens durch die Aktivierung von Osteoklasten und zu Durchblutungs-

Tab. 1. Wirksamkeit der Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem multiplem Myelom im Vergleich zur Gabe von Dexamethason plus Plazebo - Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien (Auswahl; im Median 17,1 [MM-009] und 16,5 Monate [MM-010] nach Randomisierung)

	MM-009			MM-010		
	Len/Dex (n=170)	Dex (n=171)	p-Wert	Len/Dex (n=176)	Dex (n=175)	p-Wert
Primärer Endpunkt						
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, median [Monate]	11,1	4,7	<0,001	11,3	4,7	<0,001
Sekundäre Endpunkte						
Gesamtüberleben, median [Monate]	29,6	20,5	<0,001	n.b.	20,6	<0,001
Therapieansprechen [%]* Gesamtansprechen	61,0	20,5	<0,001	59,1	24,0	<0,001

^{*}Ansprechen nach den Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Len/Dex=Lenalidomid/Dexamethason; Dex=Dexamethason

Tab. 2. Wirksamkeit der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom im Vergleich zur Dexamethason-Monotherapie – Ergebnisse im primären Endpunkt, der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, abhängig von der Anzahl der Vortherapien

Vorbehandlungen [n]	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, median [Wochen]				
	Lenalidomid/Dexamethason	Dexamethason	p-Wert		
1	Nicht erreicht	20,1	0,003		
2	78,0	20,1	< 0,001		
≥3	40,9	20,1	< 0,001		

störungen und/oder Nierenschäden unter anderem durch die Freisetzung und Ablagerung von Paraproteinen (d. h. monoklonalen Immunglobulinen ohne Antikörperfunktion, die von den Myelomzellen produziert werden) in den Nieren kommen.

Die Prognose der Erkrankung ist schlecht, unbehandelt liegt das mediane Überleben unter einem Jahr. Eine dauerhafte Heilung der Patienten ist nach derzeitigem Wissensstand vermutlich nicht möglich. Als Standardtherapie wird in der Leitlinie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei jüngeren Patienten, d.h. bei Patienten unter 65 Jahren, wann immer möglich eine autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie mit Melphalan empfohlen. Die mediane Überlebenszeit der Behandelten beträgt vier bis fünf Jahre. Für Patienten über 65 Jahre wird die Gabe von Melphalan und Prednison (MP, "Alexanian-Schema"; oder Bendamustin/Prednison [BP]) empfohlen, alternativ kann eine Kombination von Vincristin, Adriamycin (=Doxorubicin [INN]) und Dexamethason gegeben werden (=VAD-Schema). Die mediane Überlebenszeit beträgt hier zwei bis drei Jahre.

derzeitigen Forschungsansätzen wird unter anderem der Einsatz neuer Substanzen wie Lenalidomid (siehe Kasten) untersucht, sowohl in der Erstlinienbehandlung der Patienten, als auch in der Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation oder die Kombination verschiedener neuer Substanzen bei Patienten mit rezidivierter oder therapierefraktärer Erkrankung.

Viel versprechende Ergebnisse zur Therapie mit Lenalidomid liegen bereits aus zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit multiplem Myelom, die entweder ein Rezidiv erlitten oder aber auf eine vorangegangene Therapie nicht ansprachen, vor.

Die beiden Phase-III-Studien (MM-009 n=354; MM-010 n=351) wurden multizentrisch durchgeführt, in beiden Studien wurde die Gabe von Lenalidomid plus Dexamethason mit einer Dexamethason-Monotherapie verglichen. Die Einschlusskriterien dieser Studien waren maximal 3 vorangegangene Behandlungen, keine Dexamethason-Resistenz und eine normale Leber- und Nierenfunktion.

Die Patienten der Lenalidomid-Dexamethason-Gruppe erhielten jeweils 4 Zyklen Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg täglich (Tag 1-21), gefolgt von Plazebo (Tag 22-28) sowie Dexamethason in einer täglichen Dosis von 40 mg (Tag 1-4, 9-12, 17-20). Die Patienten der Dexamethason-Gruppe erhielten jeweils 4 Zyklen Dexamethason in dem beschriebenen Applikationsmuster und Plazebo an den Tagen 1 bis 28.

Die Behandlung erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Bladé-Kriterien). Sekundäre punkte waren unter anderem das Gesamtüberleben und die Ansprech-

Durch die kombinierte Gabe von Lenalidomid und Dexamethason konnte bei den zu einem großen Teil umfassend vorbehandelten Patienten die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung gegenüber der alleinigen Gabe von Dexamethason signifikant verlängert werden (Tab. 1). Hierbei konnte zudem gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dexamethason-Monotherapie in der MM-010-Studie unabhängig von der Zahl der Vorbehandlungen (1, 2 oder ≥3) die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlängerte (Tab. 2).

Unerwünschte Wirkungen vom Schweregrad 3 und 4 waren insbesondere Neutropenie und thromboembolische Ereignisse. Beide traten in der MM-010-Studie bei Patienten, die Lenalidomid plus Dexamethason erhielten, häufiger auf als bei Patienten mit Dexamethason-Monotherapie (16,5% vs. 1,2% und 8,5% vs. 4,5%). Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in der MM-009-

Das Sicherheitsprofil wird insgesamt als beherrschbar beurteilt. Es sollte an eine Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen mit Heparin bei den Patienten gedacht werden.

Lenalidomid ist in den USA seit 2006 zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine Standardtherapie erhalten hatten, zugelassen in Kombination mit Dexame-

n.b. = nicht bestimmbar

thason. Die Zulassung wurde in Europa beantragt.

Quellen

Prof. Dr. med. Arnold Ganser, Hannover, Priv.-Doz. Dr. med. Axel Glasmacher, München, Prof. Dr. med. Norbert Gattermann, Düsseldorf, Dr. med. Aristoteles Giagounidis, Duisburg, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg, Prof. Dr. med. Heinz Ludwig, Wien, Satellitensymposium "Neue Paradigmen in der Behandlung der Myelodysplastischen Syndrome und Multiplen Myelome", veranstaltet von der Celgene Deutschland GmbH im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österrei-

chischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2006, Leipzig, 5. November 2006.

Weber DM, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a North American phase III study (MM-009). J Clin Oncol 2006;24: Abstract 7521.

Weber D, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of 2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function. Blood 2006;108:Abstract#3547.

Dimopoulos M, et al. Study of Lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010). Blood 2005;106:Abstract 6.

Dimopoulos M, et al. Lenalidomide (Revlimid) combination with dexamethasone (dex) is more effective than dex alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and independent of number of previous treatments. Haematologica 2006;91:Abstract

am

Therapiehinweise

Antibiotika-assoziierte hämorrhagische Kolitis

Klebsiella oxytoca als Ursache

Bei Patienten, die nach Einnahme von Antibiotika eine Kolitis entwickeln und negativ auf Clostridium difficile getestet werden, liegt häufig eine Infektion mit dem Zytotoxin-bildenden Bakterium Klebsiella oxytoca vor. Eine an der Universität Graz durchgeführte Untersuchung konnte eine eindeutige Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen K. oxytoca und Antibiotika-assoziierter hämorrhagischer Kolitis nachweisen. In Zukunft könnte daher K. oxytoca als potenziell gefährliches Darmbakterium größere Beachtung finden.

Eine Antibiotika-assoziierte Kolitis wird durch Toxine von Clostridium difficile ausgelöst. Davon abzugrenzen ist eine hämorrhagische Form der Antibiotika-assoziierten Kolitis, bei der die Ursache unbekannt ist. Diese Antibiotika-assoziierte hämorrhagische Kolitis tritt gewöhnlich bei jungen, gesunden Patienten nach kurzer Therapie mit Penicillin-Derivaten auf und heilt im Gegensatz zu der durch C. difficile ausgelösten Antibiotika-assoziierten Kolitis, die überwiegend bei älteren, stationären Patienten auftritt, nach Absetzen der Antibiotika-Therapie spontan ab. Als Ursache dieser hämorrhagischen Kolitis wird zwar eine Infektion mit dem gramnegativen Bakterium K. oxytoca vermutet, die Rolle dieses Erregers ist jedoch unklar, da bisher keine eindeutige Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen K. oxytoca und Antibiotikaassoziierter hämorrhagischer Kolitis nachgewiesen wurde. Die pathogene Wirkung von K. oxytoca wurde daher

in einer in Graz durchgeführten Untersuchung experimentell überprüft.

Durchführung der Untersuchung

Dazu wurden zunächst 22 Patienten mit vermuteter Antibiotika-assoziierter Kolitis und negativem Test auf C. difficile einer diagnostischen Koloskopie unterzogen. Bei sechs dieser Patienten wurde dabei eine Antibiotika-assoziierte hämorrhagische Kolitis diagnostiziert. Die Stuhlproben von fünf dieser Patienten wurden positiv auf Zytotoxin-bildende K.-oxytoca-Stämme getestet, während andere verbreitete Darmpathogene (Campylobacter, Salmonellen, Yersinien, Shigellen, Escherichia coli O157) nicht nachgewiesen wurden. Vor Beginn der Kolitis hatten alle fünf Patienten Amoxicillin erhalten, 2 Patienten zusätzlich nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Um die Prävalenz von K. oxytoca in der normalen Darmflora zu ermitteln, wurden Stuhlproben von

385 gesunden Erwachsenen (mittleres Alter: 24) untersucht. Bei 6 dieser Personen (1,6%) wurde K. oxytoca nachgewiesen, ohne dass gastrointestinale Symptome vorlagen.

Zum Nachweis der pathogenen Eigenschaften der isolierten Zytotoxin-bildenden K.-oxytoca-Stämme wurden Ratten oral mit K. oxytoca aus dem Stuhl eines der 5 Patienten inokuliert. Insgesamt wurden 6 Gruppen von Ratten untersucht:

- 11 Ratten erhielten Amoxicillin/Clavulansäure und wurden mit K. oxytoca inokuliert
- 8 Ratten erhielten nur Amoxicillin/ Clavulansäure
- 10 Ratten wurden nur mit K. oxytoca inokuliert
- 18 Ratten erhielten Amoxicillin/Clavulansäure, Indometacin und wurden mit K. oxytoca inokuliert
- 11 Ratten erhielten Amoxicillin/Clavulansäure und Indometacin
- 12 Ratten erhielten nur Indometa-

Ergebnisse

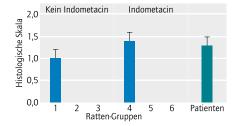
Nach 5 Tagen wurden die Tiere getötet und ihr Darm histologisch untersucht, wobei 4 histologische Veränderungen nach einer speziellen Punkteskala bewertet wurden (Abb. 1). Bei den Gruppen 1 und 4, die mit K. oxytoca inokuliert worden waren, unterschieden sich die Entzündung der Darmschleimhaut, die epitheliale Veränderung und die mukosale Blutung signifikant von den Gruppen 2, 3, 5 und 6, bei denen

Ohne Antibiotikum kam es nach Inokulation mit K. oxytoca weder zu einer Kolonisierung des Darms noch entwickelte sich eine Kolitis. Bei Ratten, die zusätzlich Indometacin erhalten hatten, war die Kolitis schwerer als bei Ratten, die kein Indometacin erhalten hatten, und die Erosion der Darmschleimhaut war signifikant größer (p<0,001). Die histologischen Befunde der Ratten mit Kolitis ähnelten den Befunden der Kolonbiopsie der Patienten mit Antibiotika-assoziierter hämorrhagischer Kolitis.

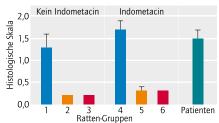
Zusammenfassung

Der Pathomechanismus lässt sich danach folgendermaßen deuten: Bei einer Minderheit von Personen kolonisieren Zytotoxin-bildende K.-oxytoca-Stämme zumindest zeitweise den Darm. Werden dann durch eine Therapie mit einem Penicillin-Derivat Erreger der normalen Darmflora abgetötet, kann sich das β-Lactamase-produzierende Bakterium K. oxytoca stark vermehren und es kommt durch die Toxine zu einer Schädigung der Darmschleimhaut. Selbst bei Verabreichung von Amoxicillin in Kombination mit dem β-Lactamase-Hemmstoff Clavulansäure

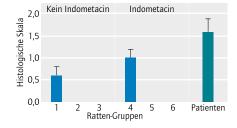
Mukosale Entzündung



Epitheliale Veränderung



Mukosale Blutung



Erosion

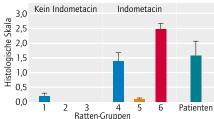


Abb. 1. Morphologische Veränderungen im Caecum der Ratten gegenüber pathologischen Befunden der Kolonbiopsie der Patienten.

Gruppe 1: Amoxicillin/Clavulansäure und Inokulation mit K. oxytoca. Gruppe 2: Amoxicillin/Clavulansäure. Gruppe 3: Inokulation mit K. oxytoca. Gruppe 4: Amoxicillin/Clavulansäure, Indometacin, Inokulation mit K. oxytoca. Gruppe 5: Amoxicillin/Clavulansäure und Indometacin. Gruppe 6: Indometacin. (T-Balken geben Standardfehler an) [nach Högenauer C, 2006].

konnte K. oxytoca persistieren, möglicherweise infolge zu geringer fäkaler Konzentrationen von Amoxicillin/Clavulansäure.

Die Beachtung von K. oxytoca als potenziell pathogenes Darmbakterium ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da die histologischen Befunde bei Antibiotika-assoziierter hämorrhagischer Kolitis den

Befunden bei ischämischer Kolitis ähneln. Zur Vermeidung von Fehldiagnosen sollte daher auf K. oxytoca getestet werden.

Quelle

Högenauer C, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotica-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med 2006;355:2418–26.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Selektive Darmdekontamination

Langzeitanwendung verschiebt das **Erregerspektrum**

Die regelmäßige Anwendung der selektiven Darmdekontamination bei beatmungsbedürftigen Patienten einer chirurgischen Intensivstation über einen Zeitraum von fünf Jahren war mit typischen Unterschieden des bakteriellen Erregerspektrums im Vergleich mit Referenz-Intensivstationen verbunden. Hinweise auf eine übermäßige Resistenzentwicklung gab es nicht.

Die selektive Darmdekontamination (SDD) wurde in den 1990er Jahren auf vielen Intensivstationen als Prophylaxemaßnahme zur Prävention der Beatmungs-assoziierten Pneumonie eingesetzt. Das Prinzip besteht darin, nichtresorbierbare Antibiotika (Colistin, Gentamicin oder Tobramycin) sowie Antimykotika (Amphotericin B) viermal täglich in die Mundhöhle und via Magensonde in den Darmtrakt zu

applizieren, um die residente Keimflora der Patienten zu eliminieren. Da ein erheblicher Teil der nosokomialen Pneumonien auf eine Mikroaspiration endogener Erreger aus der Mundhöhle zurückzuführen ist, erwies sich dieses Prinzip in einer Reihe von Studien als durchaus erfolgreich. Allerdings konnte mit dieser Prophylaxemaßnahme meist lediglich die Pneumonierate, nicht jedoch die Letalität und Liegedauer auf der Intensivstation gesenkt werden. Die Kosten-Nutzen-Relation blieb somit unklar. Ein gravierender Einwand gegen die breite Anwendung der SDD war zudem die Befürchtung, dass bei Langzeitanwendung auf einer Intensivstation über Monate und Jahre eine Veränderung des Erregerspektrums und ein vermehrtes Auftreten von Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika eintreten kann.

Auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen wurde die SDD seit mehreren Jahren fortlaufend angewendet. Der Einfluss der SDD auf die Erregerverteilung und Resistenzrate bakterieller Erreger bei den Intensivpatienten wurde während eines 5-Jahreszeitraums (Februar 2000 bis Dezember 2004) analysiert. Auf der Intensivstation, einer 24-Betten-Station, werden Patienten aller chirurgischen Disziplinen betreut. Patienten,

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

die ≥2 Tage intubiert und beatmet blieben, erhielten für die gesamte weitere Beatmungsdauer SDD. Verwendet wurde eine Mischung von Colistin und Tobramycin plus Amphotericin B. Die Substanzen wurden in einer Spritze gemischt und viermal täglich in die Mundhöhle und in den Magen appliziert. Zusätzlich erhielten etwa 90% der Patienten eine intravenöse, im Mittel auf zwei Tage verlängerte perioperative Prophylaxe mit einem Zweitgenerationscephalosporin.

Bei allen auf der Station liegenden Patienten wurden zweimal wöchentlich Überwachungskulturen aus Trachealsekret und Urin abgenommen. Alle Patienten wurden durch Nasen- und Rachenabstrich sowie gegebenenfalls durch Abnahme von Trachealsekret auf eine Besiedlung mit einem Methicillinresistenten S.-aureus-Stamm (MRSA) untersucht. Die Erregerverteilung und Resistenzrate wurden mithilfe des SARI-Systems (Surveillance of Antibiotic Resistance in Intensive Care Units) fortlaufend erfasst und dokumentiert. Zum damaligen Zeitpunkt nahmen an der SARI-Erfassung 40 Intensivstationen aus ganz Deutschland teil, mit deren Daten ("Referenzdaten") die Erreger- und Resistenzverteilungen in der vorliegenden Studie verglichen wurden.

Ergebnisse

Zwischen 2000 und 2004 wurden 7270 Patienten auf die Intensivstation aufgenommen, von denen 1913 Patienten SDD erhielten. Die mittlere Liegedauer dieser Patienten auf der Station betrug 14,8±11,4 Tage. Die häufigsten Grunddiagnosen der Patienten waren Zustand nach neurochirurgischer Operation (25,9%), kardiovaskulärer Eingriff (23,7%), schweres Trauma (17,1%), abdominalchirurgischer Eingriff oder Peritonitis (14,5%) und respiratorische Insuffizienz nach verschiedenen operativen Eingriffen (10,9%).

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 4597 Erregerisolate angezüchtet, von denen 70 bis 80% aus den Überwachungskulturen stammten. Die Erregerverteilung auf die verschiedenen Spezies zeigt Abbildung 1. Auf der SDD-Station wurden häufiger Enterokokken und Koagulase-negative Staphylokokken, dagegen seltener E.coli-Stämme sowie P.-aeruginosa- und

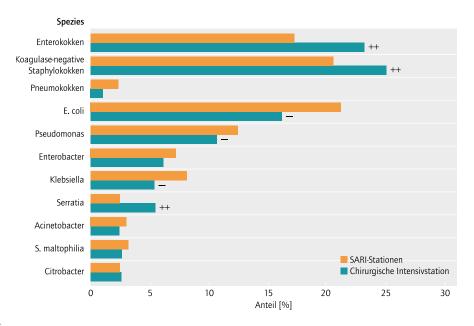


Abb. 1. Isolierungsrate bakterieller Erregerspezies auf der chirurgischen Intensivstation im Vergleich zu allen SARI-Stationen.

Die Prozentsätze wurden wie folgt berechnet: Anzahl getesteter Isolate einer Spezies, geteilt durch die Anzahl getesteter Isolate aller isolierten Spezies außer S. aureus, mal 100. S. aureus wurde ausgenommen, da diese Spezies aufgrund des "Generalscreenings" auf MRSA überproportional vertreten war.

- ++ Isolierungsrate der Intensivstation oberhalb des 75%-Perzentils der Referenzstationen
- -- Isolierungsrate der Intensivstation unterhalb des 25%-Perzentils der Referenzstationen

Klebsiella-Stämme isoliert als auf den Referenzstationen. Serratien kamen dagegen häufiger vor als auf den Referenzstationen (Abb. 1).

Über die Jahre zeigte sich nur bei drei Erregerspezies ein signifikanter Unterschied der Resistenzdichte im Vergleich zu den anderen SARI-Stationen, nämlich bei MRSA, Aminoglykosid-resistenten P. aeruginosa und Aminoglykosid-resistenten Klebsiella-pneumoniae-Stämmen. Die Unterschiede bei diesen drei Erregerspezies waren besonders im Jahr 2003 ausgeprägt (Tab. 1).

Zum Jahreswechsel 2004/2005 kam es im Klinikum Tübingen zu einer Häufung von Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Dieser Ausbruch betraf auch die Intensivstation, auf der eine relativ hohe Inzidenzdichte von VRE-Isolationen zu verzeichnen war. Die VRE-Häufigkeit im Jahr 2004 war mit 0,68 Isolationen pro 1000 Patiententage signifikant höher als auf den anderen SARI-Stationen, obwohl auch auf diesen eine Zunahme gegenüber dem Vorjahr auffiel $(0,22/1\,000\,\text{Patiententage})$ $(p \le 0,05)$. Durch ein aktives Hygienemanagement konnte der Ausbruch im Jahr 2005 beendet werden, die Rate auf der Intensivstation blieb allerdings immer noch leicht erhöht gegenüber den Referenzstationen (Tab. 1).

Die Resistenzsituation gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika war auf der unter-

Tab. 1. Unterschiede der Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Erregern: Vergleich der chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen mit allen chirurgischen SARI-Intensivstationen

Spezies	Isolierungsdichte [Isolate pro 1 000 Patiententage]		p-Wert
	ICU Tübingen	Alle SARI-Stationen	
MRSA (2003)	5,82	4,43	n. s.
Aminoglykosid-resistente P. aeruginosa (2003)	1,04	0,44	≤0,05
Aminoglykosid-resistente Klebsiella pneumoniae (2003)	0,60	0,00	≤0,05
Aminoglykosid-resistente Enterobacter cloacae (2003)	0,30	0,02	n. s.
Vancomycin-resistente Enterococcus faecium (2003)	0,15	0,02	n. s.
Vancomycin-resistente Enterococcus faecium (2004)	0,68	0,22	≤0,05
Vancomycin-resistente Enterococcus faecium (2005)	0,21	0,08	≤0,05

suchten Intensivstation eher günstiger als auf den Referenzstationen (Daten nicht gezeigt).

Schlussfolgerung der Autoren

Die Autoren sehen die Unterschiede der Erregerverteilung im Vergleich zu den Referenzstationen als typisch für die SDD-Anwendung an: Grampositive Erreger wie Enterokokken und Koagulase-negative Staphylokokken nahmen zu, während die gramnegativen aeroben Stäbchenbakterien offensichtlich erfolgreich unterdrückt wurden. Auch die Selektion von Serratia-Spezies war charakteristisch, da diese Erreger nicht selten Aminoglykosid- und Colistin-unempfindlich sind und somit durch SDD selektiert werden. Die höhere MRSA-Inzidenzdichte der Station erklären die Autoren damit, dass - im Gegensatz zu den meisten anderen SARI-Stationen bei jedem Intensivpatienten ein Ab-

strich auf MRSA vorgenommen wurde ("Generalscreening"). Ein direkter Vergleich mit den anderen Stationen war aufgrund dieser Besonderheit nicht möglich. Die Gefahr einer übermäßigen Resistenzentwicklung unter Langzeitanwendung von SDD sehen die Autoren insgesamt als gering an.

Kommentar

Der VRE-Ausbruch am Klinikum Tübingen stand vermutlich in keinem direkten Zusammenhang mit der Anwendung von SDD auf der Intensivstation. Die SDD führte allerdings zu deutlichen Verschiebungen des übrigen bakteriellen Erregerspektrums auf der Station. Welche Bedeutung das vermehrte Vorkommen grampositiver Erreger (Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken) und die Reduktion gramnegativer aerober

Bakterienspezies klinisch für die Patienten hatten, wurde in der Studie nicht untersucht. Auch Outcome-Parameter (Pneumonierate, Letalität, Verweildauer auf der Intensivstation) wurden nicht beschrieben. Die Studie belegt, dass klinisch relevante Resistenzen nach langfristiger Anwendung offenbar nicht zu befürchten sind. Die Effektivität und vor allem die Kosten-Nutzen-Relation der SDD bleiben aber auch nach dieser Studie unklar.

Quelle

Heininger A, et al. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. Intensive Care Med 2006:32:1569-76.

> Hardy-Thorsten Panknin, Berlin Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion

Neues Nucleosidanalogon Telbivudin

Zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion steht seit Mai 2007 in Deutschland ein neues Nucleosidanalogon zur Verfügung: Telbivudin (Sebivo®). Die aktuelle Datenlage zur Therapie mit Telbivudin wurde bei einer von den Firmen Novartis Pharma und Idenix Germany veranstalteten Einführungspressekonferenz im Mai 2007 zusammengefasst.

Bei der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion wird primär die maximale und dauerhafte Reduktion der Virusmenge im Blut, die Normalisierung der Transaminasen und bei Patienten mit HBeAgpositiver chronischer HBV-Infektion (siehe Kasten) die Serokonversion angestrebt. Die Prognose der Patienten,

Abb. 1. Telbivudin (β-ι-2'-Desoxythymidin)

die ein erhöhtes Risiko für eine Leberzirrhose und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms haben, kann durch die langfristige, maximale Suppression der Virusvermehrung verbessert werden.

In Deutschland handelt es sich bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion - die Tendenz ist steigend - zu einem Großteil um Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion. Bei diesen werden, insbesondere wenn sie eine hohe Virusmenge haben, eher antivirale Arzneistoffe (Nucleosid-/Nucleotidanaloga) eingesetzt, die die HBV-DNS-Replikation und damit die Virusvermehrung hemmen, als immunmodulatorisch wirkendes In-

Hepatitis-B-Viren

Hepatitis-B-Viren (HBV) sind kubische Viren mit einem Durchmesser von 42 bis 45 nm, die eine ringförmige Doppelstrang-DNS enthalten. Ihre Oberfläche wird vom Hepatitis-B-Oberflächen(surface)-Antigen (HBsAq) gebildet. Der Innenkörper (core) enthält das Kernantigen HBcAg und dessen Spaltprodukt HBeAq, außerdem eine DNS-Polymerase und eine Phosphokinase. Freies HBcAq ist nur in Leberzellkernen nachweisbar. HBeAq ist im Akutstadium der Hepatitis und bei einem Teil der chronischen Virusträger im Blut nachweisbar und gilt neben HBsAq als wichtiger Hinweis auf Infektiosität. Bei bestimmten Mutationen des Core- oder Präcore-Gens wird kein HBeAq gebildet, in diesem Fall führt die HBeAg-Bestimmung zu einer falsch negativen Beurteilung der aktiven Virusvermehrung.

terferon. In Deutschland sind derzeit Lamivudin (Zeffix®), Adefovir (Hepsera®) und Entecavir (Baraclude®) zugelassen. Problematisch ist gerade auch bei der nach derzeitigem Wissensstand meist erforderlichen Langzeit- oder gar Dauerbehandlung der Patienten die Resistenzentwicklung bei der Therapie,

Tab. 1. Einschlusskriterien der GLOBE-Studie

Kompensierte Lebererkrankung
Serum-HBV-DNS > 10 ⁶ Kopien/ml
ALT-Serumwert \geq 1,3- bis 10fach erhöht bezogen auf den oberen Normwert
Leberbiopsie mit Zeichen chronischer HBV- Infektion

ALT = Alaninaminotransferase

die durch eine inkomplette Unterdrückung der Virusvermehrung gefördert wird.

Der Resistenzentwicklung durch eine möglichst rasche maximale Reduktion der Virusmenge im Blut entgegengewirkt werden. Dies wurde in einer Subanalyse der GLOBE-Studie bestätigt (GLOBE=Global leadership & organizational behaviour effectiveness). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie aus dem klinischen Entwicklungsprogramm des neuen Nucleosidanalogons Telbivudin (Abb. 1). Das L-Enantiomer des natürlich vorkommenden Thymidins wurde am 24. April 2007 in Europa zur Therapie chronischer HBV-Infektionen bei Erwachsenen zugelassen. Telbivudin hemmt die HBV-DNS-Polymerase spezifisch und besitzt keine Aktivität gegenüber beispielsweise dem humanen Immundefizienz- und Hepatitis-C-Virus. Es weist keine Kreuzresistenz mit Adefovir und Entecavir auf.

GLOBE-Studie

In die GLOBE-Studie wurden 1367 Patienten mit chronischer HBV-Infektion (921 HBeAg-positiv, 446 HBeAg-negativ) eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Patienten erhielten randomisiert täglich entweder 600 mg Telbivudin (n=680) oder 100 mg Lamivudin (n=687) über einen Zeitraum von 104 Wochen. Primärer Endpunkt war therapeutisches Ansprechen nach 2 Jahren Therapie, definiert als eine Virusmenge von ≤10⁵ Kopien/ml und gleichzeitig Normalisierung der Transaminasen oder HBeAg-Verlust.

Die Patienten, die Telbivudin einnahmen, erreichten den primären Endpunkt signifikant häufiger als die Patienten der Lamivudin-Gruppe (Tab. 2). Dies gilt sowohl für Patienten mit HBeAg-positiver als auch HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion.

Tab. 2. Ergebnisse der GLOBE-Studie (Daten nach 2 Jahren Therapie mit Telbivudin oder Lamivudin) [nach Lai CL, et al.]

	HBeAg-positive Patienten		HBeAg-negative Patienten			
	Telbivudin (n=458)	Lamivudin (n=463)	p-Wert	Telbivudin (n=222)	Lamivudin (n=224)	p-Wert
Primärer Endpunkt	64%	48%	<0,05	78%	66%	<0,05
Reduktion HBV-DNS [Logstufen]	-5,7	-4,4	<0,05	-5,0	-4,2	<0,05
HBV-DNS-Wert < 300 Kopien/ml	56%	39%	<0,005	82 %	57%	<0,005
ALT-Normalisierung	70%	62%	<0,05	78%	70%	>0,05
HBeAg-Verlust	35%	29%	>0,05	n.a.	n.a.	
HBeAg-Serokonversion	30%	25%	>0,05	n.a.	n.a.	

n.a.=nicht anwendbar

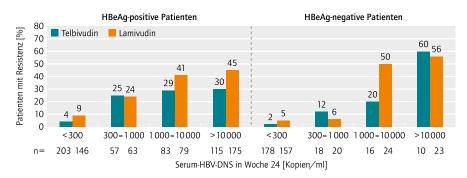


Abb. 2. Resistenzentwicklung in Abhängigkeit vom virologischen Ansprechen auf die Therapie in Woche 24: Daten nach 2 Jahren Therapie mit Telbivudin oder Lamivudin [nach Di Bisceglie A, et al.]

Bei der Behandlung mit Telbivudin traten verglichen mit der Gabe von Lamivudin im Studienzeitraum signifikant seltener Resistenzen auf; die kumulative Resistenzrate betrug

- 17,8% vs. 30,1% bei HBeAg-positiven Patienten (p < 0.001)
- 7,3% vs. 16,6% bei HBeAg-negativen Patienten (p < 0.001)

Die Verträglichkeit von Telbivudin ist gut und mit der von Lamivudin vergleichbar. Zu den in der Studie beobachteten Veränderungen von Laborparametern (Grad 3/4) zählen ein Anstieg der ALT- und der Creatinkinase-Werte; Letzterer war meist asymptomatisch oder ging mit unspezifischen Symptomen einher, 3 Fälle mit leichter vorübergehender Myopathie wurden beschrieben.

In der bereits erwähnten Subanalyse dieser Studie wurde für die Behandlung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion gezeigt, dass die Aussichten für einen langanhaltenden Nutzen der Therapie mit einer möglichst raschen und deutlichen Reduktion der Virusmenge steigen. Das Therapieergebnis nach Woche 24 war entscheidend für den weiteren Therapieerfolg: Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine Virusmenge im Blut von <300 Kopien/ ml aufwiesen, deren Virusmenge also unter der Nachweisgrenze lag (PCR-Negativität), hatten eine günstige Prognose, sie zeigten:

- Häufiger PCR-Negativität auch nach 2 Jahren
- Häufiger HBeAg-Serokonversion nach 2 Jahren
- Geringere Resistenzrate nach 2 Jahren (Abb. 2)

Weitere Studiendaten

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Telbivudin und Adefovir verglichen. Gleichzeitig wurde der Effekt der Umstellung von Adefovir auf Telbivudin untersucht. HBeAg-positive Patienten, die ähnlichen Einschlusskriterien wie denen in der GLOBE-Studie entsprachen, erhielten randomisiert, offen Telbivudin (600 mg/d; n=45) oder Adefovir (10)mg/d; n=44) über einen Zeitraum von 52 Wochen oder zunächst für 24 Wochen Adefovir gefolgt von Telbivudin bis Woche 52 (n=46).

Die Patienten der Telbivudin-Gruppe schnitten im primären Endpunkt, der Reduktion der Virusmenge im Blut nach 24 Wochen Therapie, deutlich



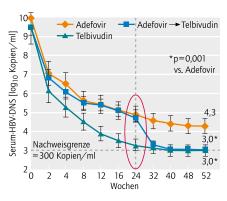


Abb. 3. Virologisches Ansprechen auf die Therapie mit Telbivudin oder Adefovir über 52 Wochen oder zunächst Adefovir für 24 Wochen gefolgt von Telbivudin für den restlichen Behandlungszeitraum (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung) [nach Bzowej N, et al.]

besser ab als die Patienten der Adefovir-Gruppe (durchschnittlich -6,3 vs. -4,9 Logstufen; p<0,001). Nach 52 Wochen war die Virusmenge in der Telbivudin-Gruppe weiterhin signifikant niedriger als bei Patienten, die Adefovir erhielten. Wurde aber nach Woche 24 auf die Therapie mit Telbivudin umgestellt, erreichten die Patienten, die zunächst Adefovir erhalten hatten, vergleichbare Werte wie die Patienten, die direkt mit Telbivudin behandelt wurden (Abb. 3).

Fazit und Kommentar

Mit Telbivudin steht ein weiterer, hoch potenter Wirkstoff für die Therapie chronischer HBV-Infektionen zur Verfügung, der auch bereits in der Erstlinientherapie, beispielsweise bei HBeAg-negativen Patienten mit hoher Virusmenge eingesetzt werden kann. Denn das Ziel der Behandlung ist die möglichst rasche Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze. In der im Januar 2007 im Rahmen der Jahrestagung der German Association for the Study of the Liver (GASL) erarbeiteten Aktualisierung der nationalen Behandlungsempfehlungen wird so beispielsweise zu einer Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie nach 24 Wochen geraten. Bei virologischem Ansprechen auf die Therapie, einer Reduktion der Virusmenge im Blut unter die Nachweisgrenze, ist die Prognose für ein langanhaltendes Ansprechen unter Beibehaltung der antiviralen Therapie sehr günstig. Bei Patienten, die kein optimales Ansprechen auf die Therapie zeigen (HBV-DNS-Wert >300 bis <1000 Kopien/ml), ist ein engma-

schiges Monitoring unter Fortsetzung der bisherigen Monotherapie ratsam und gegebenenfalls eine individuelle Therapieoptimierung (z.B. Hinzunahme eines anderen Nucleosid-/Nucleotidanalogons, gegen das keine Kreuzresistenz besteht) durchzuführen. Bei Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht auf die Therapie ansprachen, ist die Anpassung direkt erforderlich.

Quellen

Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Hannover, Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem, Frankfurt, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berg, Berlin, Einführungspressekonferenz "Sebivo®: Virus im Fokus - Neue Perspektiven in der Therapie der Chronischen Hepatitis B", Berlin, 14. Mai 2007, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH und Idenix Germany GmbH.

Lai CL, et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine. Hepatology 2006;44:222A #91

Di Bisceglie A, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. Hepatology 2006;44:230A #112.

Bzowej N, et al. A randomized trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results. Hepatology 2006:44:563A.

am

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dr. Annemarie Musch

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (0711) 2582-245 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (0711) 2582-242, Fax (0711) 2582-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel (0.22.35) 77.07.54 Fax (0.22.35) 77.07.53 E-Mail: asobek@ wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes

ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

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



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

A-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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