

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 6
Juni 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dipl.-Journ. Bettina Martini
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-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. 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 Stiefelhofen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Peter Stiefelhofen, Hachenburg

Rheumatoide Arthritis: Die Therapie ist janusköpfig

181

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Andreas Lang, Walter Verbeek und Ullrich Graeven,
Mönchengladbach

Bevacizumab

182

Die Umsetzung des Antiangiogenese-Konzepts

Übersicht

Werner Menz, Mannheim

Insuline

187

AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Consensus

Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen
Schlaganfallgesellschaft (DSG)

Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie

197

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

214

Koronare Herzerkrankung: Weniger Restenosen unter Sirolimus-freisetzenden Stents
Ambulant erworbene Pneumonien: Patienten mit mittlerem Risiko können ambulant
behandelt werden
Sidestep-Studie: Ertapenem bei diabetischem Fuß

Aus Forschung & Entwicklung

217

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung: Prävention und Therapie von
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems
Histon-Desacetylase-Hemmer: Neue Zielstruktur zur Krebsbehandlung

Therapiehinweise

219

Daptomycin: Zyklisches Lipopeptid mit Wirkung gegen mehrfachresistente
grampositive Erreger
HIV/AIDS: Neuer Proteasehemmer wirksam bei bislang resistenten Viren
Pulmonal-arterielle Hypertonie: Sildenafil zur Therapie zugelassen

Impressum

224

Rheumatoide Arthritis: Die Therapie ist janusköpfig

Jeder zweite Patient mit einer rheumatoiden Arthritis stirbt an einem Myokardinfarkt! Somit ist das kardiovaskuläre Risiko eines Rheumatikers durchaus vergleichbar mit dem eines Diabetikers. Und es gibt weitere Parallelen: Ebenso wie Diabetiker zeigen Rheumatiker bereits zum Zeitpunkt der Manifestation ihrer Erkrankung ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei beiden Erkrankungen verläuft die KHK nicht selten heimtückisch – sowohl der Herzinfarkt als auch der Herztod kommen ohne klinische Vorboten. Und bei beiden Patientengruppen besteht ein ausgeprägter Trend zur Mehrgefäßerkrankung.

Die Diskussion über kardiovaskuläre Risiken der nichtsteroidalen Antirheumatika hat das primäre, krankheitsbedingte, nämlich durch die Inflammation induzierte kardiovaskuläre Risiko fast vergessen lassen. Doch sowohl beim Diabetiker als auch beim Rheumatiker spielen bei der Entstehung, Progression und Manifestation der KHK inflammatorische Prozesse die entscheidende Rolle. Dafür spricht auch, dass das koronare Mortalitätsrisiko mit der Krankheitsaktivität (BSG, CRP, Anti-CCP-AK) korreliert.

Für das stark erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis dürften neben dem Entzündungsprozess aber sicherlich auch der krankheitsassoziierte Stress und die eingesetzten Medikamente eine Rolle spielen. Und dies gilt nicht nur für die nichtsteroidalen Antirheumatika, sondern auch für Glucocorticoide. Gerade bei Rheumatikern zeigen sie ihre Janusköpfigkeit. Zum einen wirken Glucocorticoide über ihre ungünstigen metabolischen Begleitwirkungen proatherogen, da sie die Insulinresistenz verstärken. Andererseits entfalten sie jedoch auch antiatherogene Effekte durch ihre antiinflammatorische Wirkungskomponente. Dies erklärt den scheinbaren Widerspruch neuerer Studienergebnisse. Dabei zeigte sich nämlich, dass eine Therapie mit Glucocorticoiden ein Risiko für die erstmalige Manifestation einer neu aufgetretenen KHK darstellt. Andererseits senken Glucocorticoide bei Patienten mit bekannter KHK das Risiko eines plötzlichen kardiovaskulären Todes.

Aber auch die modernen „Biologics“ zeigen zwei Gesichter: Einerseits kommt es unter einer Therapie mit einem TNF- α -Blocker zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterols, andererseits konnte jedoch

bei dopplersonographischen Untersuchungen keine ungünstige Beeinflussung des atherogenen Index nachgewiesen werden. Nach ersten Daten scheinen TNF- α -Blocker sogar das kardiovaskuläre Risiko bei Rheumatikern günstig zu beeinflussen.

Und wie steht es mit den nichtsteroidalen Antirheumatika? Sind klassische NSAR für das Herz sicherer als COX-2-Hemmer? Diese Frage erfordert nach Expertenmeinung eine sehr differenzierte Antwort. Die vorliegenden Studienergebnisse legen nahe, dass für jedes Medikament, egal ob selektiver oder nichtselektiver COX-Hemmer, das kardiovaskuläre Risiko eigens definiert werden muss.

Die vorliegenden Daten lassen jedoch folgende Hypothese zu: Alle NSAR, unabhängig davon, ob es sich um COX-2-Hemmer oder klassische NSAR handelt, hemmen die Cyclooxygenase 2 (COX-2) im Endothel und entfalten somit einen gefäßschädigenden Effekt. Zwar sind klassische NSAR gleichzeitig auch COX-1-Hemmer und inhibieren somit die Thrombozytenaggregation, besitzen also einen gewissen ausgleichenden kardioprotektiven Effekt. Doch auch klassische NSAR erhöhen das kardiovaskuläre Risiko. So zeigte das als kardioprotektiv geltende Naproxen bei Patienten mit Morbus Alzheimer im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Erkrankung selbst oder Therapie? Diese plakativ formulierte Frage nach der entscheidenden Ursache für das stark erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Rheumatikern muss deshalb mit „sowohl als auch“ beantwortet werden. Doch leider sind die genannten Substanzgruppen für Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis unverzichtbar, so dass ein damit erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nolens volens akzeptiert werden muss, solange keine sichereren Substanzen zur Verfügung stehen. Wichtig ist jedoch, dass jeder Rheumatiker ab der Diagnosestellung regelmäßig kardiologisch kontrolliert wird und dass alle beeinflussbaren Risikofaktoren konsequent korrigiert werden. Nur so lässt sich das kardiovaskuläre Schicksal der betroffenen Patienten günstig beeinflussen. Und damit schließt sich der Kreis zum Diabetiker.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Bevacizumab

Die Umsetzung des Antiangiogenese-Konzepts

Andreas Lang, Walter Verbeek und Ullrich Graeven, Mönchengladbach

Mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab kam der erste Vertreter einer antiangiogenetischen Therapiestrategie zur Behandlung von soliden Malignomen in den Handel. Bevacizumab wurde umfangreich bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom untersucht und erhielt im Januar 2005 die Zulassung zur First-Line-Therapie in Kombination mit Fluorouracil/Folinsäure oder Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan (IFL). Durch die Kombination von Bevacizumab mit IFL zeigte sich bei nur geringer Steigerung der Toxizität sowohl eine bessere Ansprechrates (45 % vs. 35 %) als auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (10,6 Monate vs. 6,2 Monate) und des Gesamtüberlebens (20,3 Monate vs. 15,6 Monate). Darüber hinaus lässt sich anhand der derzeitigen Studienlage auch ein Vorteil von Bevacizumab bei der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms nachweisen. Besonders interessant ist die Kombination von Bevacizumab mit anderen „Biologicals“ und der Einsatz auch bei früheren, noch nicht fortgeschrittenen Tumorstadien. An Nebenwirkungen sind vor allem eine arterielle Hypertonie, eine Proteinurie, eine erhöhte Blutungsneigung, gastrointestinale Perforationen, thromboembolische Ereignisse und Wundheilungsstörungen zu beachten.

Arzneimitteltherapie 2006;24:182–6.

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ist physiologisch vor allem für die embryonale Angiogenese und die Wundheilung von Bedeutung, er spielt aber auch bei der Neoangiogenese von Tumorgefäßsystemen eine wichtige Rolle. Eine Überexpression von VEGF in menschlichen Malignomen, unter anderem der Lunge, der Brust, des Gastrointestinaltrakts, der Niere, der Blase und des Ovars, korreliert mit einer erhöhten Tumervaskularisation und mit einer schlechteren Prognose für den Patienten [4–6].

Da das Überleben von Endothelzellen in physiologischen Blutgefäßen – zumindest theoretisch – unabhängig von VEGF ist und somit eine therapeutische Intervention die Funktion von bereits bestehenden Gefäßen nahezu unbeeinträchtigt lässt, stellt dieser Wachstumsfaktor ein viel versprechendes Target-Molekül in der Onkologie dar [3].

Das Konzept der Antiangiogenese

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der eine hohe Affinität für ein Epitop der $\beta 5$ - $\beta 6$ -Schleife des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A) besitzt [1–3]. Durch die Bindung an

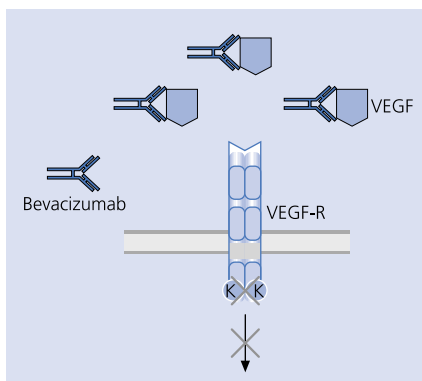


Abb. 1. Bevacizumab bindet an VEGF und verhindert dessen Signaltransduktion

VEGF geht dessen Interaktionsfähigkeit mit seinen Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2), auf der Oberfläche von Gefäßendothel-Zellen verloren (**Abb. 1**).

Mit Bevacizumab steht damit ein Antikörper zur Verfügung, der das therapeutische Konzept der Antiangiogenese nutzt. Bereits 1971 beschrieb Folkman, dass Karzinome ein Netzwerk von Gefäßen arrangieren müssen, wenn sie eine kritische Größe von 0,5 bis 2 mm überschreiten. Eine Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen über nahe gelegene kleine Blutgefäße ist dann nicht mehr ausreichend [7]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass ein Tumor durch eine

Priv.-Doz. Dr. med. Ullrich Graeven, Andreas Lang, Priv.-Doz. Dr. med. Walter Verbeek, Kliniken Mariahilf GmbH, Krankenhaus St. Franziskus, Medizinische Klinik I, Viersener Str. 450, 41063 Mönchengladbach, E-Mail: Innere1@mariahilf.de

effiziente Antiangiogenese in seinem Wachstum gehemmt und ein Fortschreiten der Erkrankung damit verhindert wird. Neue Forschungsergebnisse stellen jedoch immer mehr das so genannte „Normalisierungskonzept“ als entscheidende Wirkungsweise von Bevacizumab in den Vordergrund. Im Gegensatz zu normalen Blutgefäßen entstehen Tumorgefäße unter einer Imbalance von pro- und antiangiogenetischen Faktoren und sind hierdurch strukturell und funktionell ineffizient angelegt. Es bilden sich teilweise stark geschlängelte, dilatierte und sackartig veränderte Gefäße, die nur spärlich organisiert und hyperpermeabel sind. Die resultierende ineffiziente Blutversorgung des Tumors, die aufgrund des hohen Proliferationsdrucks ein Überleben der Tumorzellen dennoch möglich macht und zusätzlich aggressiver wachsende Tumorzellen mit hohem Metastasierungspotenzial selektiert [8], führt dazu, dass der Tumor durch Chemotherapeutika nur eingeschränkt erreichbar ist. Des Weiteren führen Hypoxie und pH-Verschiebung im Tumorgewebe zu einer verminderten Invasion von körpereigenen zytotoxischen Abwehrzellen, da ihre Wirkung unter diesen Bedingungen deutlich verringert ist. Nach dem Normalisierungskonzept kommt es durch die gezielte Hemmung des wichtigsten proangiogenetischen Wachstumsfaktors VEGF zu einer Normalisierung von aberranten Tumorgefäßen. Durch diese Normalisierung lässt sich das Tumorgewebe deutlich besser mit Chemotherapeutika erreichen und damit auch eine verbesserte zytostatische Wirkung erzielen (Abb. 2).

Belegen lässt sich diese Vorstellung durch Resultate klinischer Studien, in denen eine antiangiogenetische Monotherapie zwar zu einem objektiven Ansprechen, jedoch nicht zu einem längeren Langzeitüberleben der Patienten führte. Fand im Gegensatz dazu eine Kombinationstherapie statt, kam es zu einer Überlebensverlängerung.

Sehr wünschenswert wäre ein antiangiogenetisch wirksames Therapeutikum, das eine selektive und vollständige Tumorgefäßvernichtung ermöglicht und somit ohne Kombination mit klas-

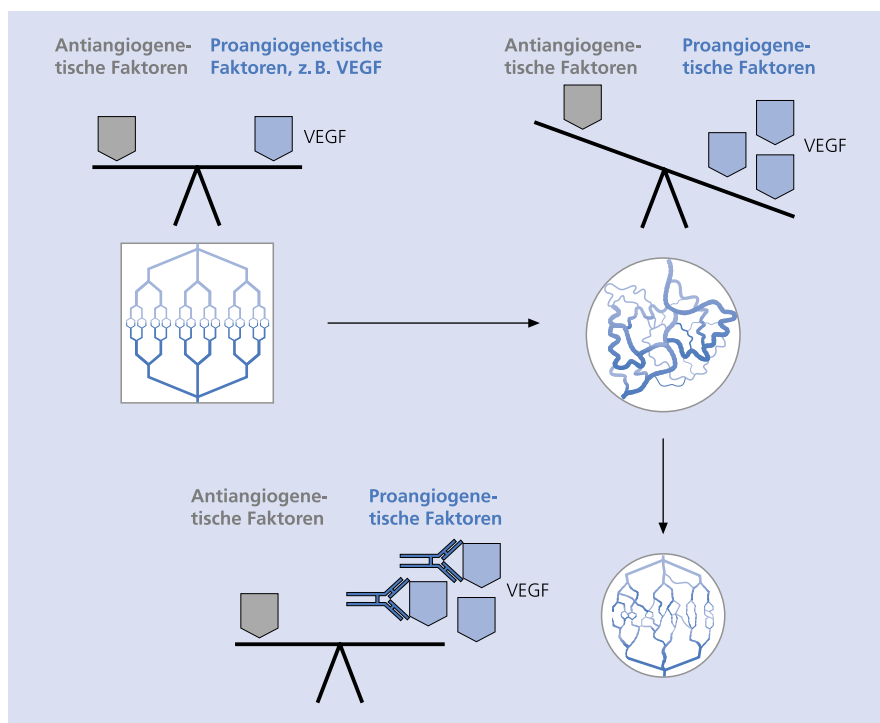


Abb. 2. Das Normalisierungskonzept: Aufgrund eines Ungleichgewichts von pro- und antiangiogenetischen Faktoren kommt es zur Ausbildung von aberranten Tumorgefäßsystemen. Durch die Hemmung von VEGF mit Bevacizumab lässt sich eine Normalisierung der Tumorgefäße erreichen.

sischen Chemotherapeutika auskommt. Eine derartige Wirkung lässt sich mit den bisher zur Verfügung stehenden Therapeutika aber nicht realisieren [9].

Erstlinientherapie des kolorektalen Karzinoms

Die wichtigste randomisierte Phase-III-Studie wurde an Patienten ohne vorherige Therapie ihres metastasierten kolorektalen Karzinoms durchgeführt. Hurwitz et al. verglichen die Kombination aus Irinotecan, Bolus-Fluorouracil/Folinsäure (IFL), dem zum Zeitpunkt der Studie in den USA noch gültigen Therapiestandard, ergänzt durch Bevacizumab (5 mg/kg KG jede zweite Woche) oder durch ein Placebo. In der Gruppe Bevacizumab + IFL zeigte sich bei nur geringer Steigerung der Toxizität sowohl eine bessere Ansprechrates (45 % vs. 35 %) als auch eine Verlängerung des progressionsfreien (10,6 Monate vs. 6,2 Monate) und des Gesamtüberlebens (20,3 Monate vs. 15,6 Monate). In dem zu Beginn der Studie ebenfalls offenen Vergleichsarm Bolus-Fluorouracil/Folinsäure plus Be-

vacizumab konnte ein progressionsfreies Überleben von 8,8 Monaten und ein Gesamtüberleben von 18,3 Monaten nachgewiesen werden [10]. Die kombinierte Analyse von Primärdaten aus drei Studien, in denen Bevacizumab plus Fluorouracil/Folinsäure verglichen wurden, ergab ein Gesamtüberleben von 17,9 Monaten im Vergleich zu 14,3 Monaten im Vergleichsarm.

In einer randomisierten Phase-II-Studie, in der Fluorouracil/Folinsäure plus Bevacizumab bei Patienten mit Fluorouracil/Folinsäure plus Placebo bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom verglichen wurde, die für die Durchführung einer Kombinationstherapie nicht geeignet waren, waren sowohl die Ansprechrates (26 % vs. 15,2 %), das progressionsfreie Überleben (9,2 Monate vs. 6,8 Monate) als auch das Gesamtüberleben (16,6 Monate vs. 12,9 Monate) im Bevacizumab-Arm verbessert [11, 12]. In der Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass alle Patientengruppen von Bevacizumab profitierten (Abb. 3).

Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Bevacizumab (Avastin®,

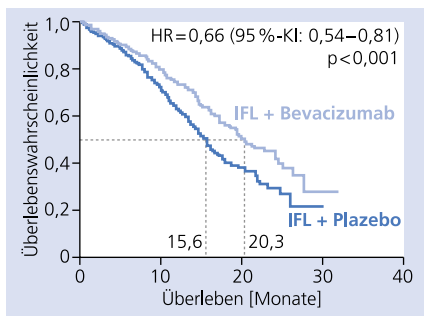


Abb. 3. Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von Irinotecan, Bolus-Fluorouracil/Folinsäure plus Bevacizumab (Median) [10]

Hoffmann-La Roche AG) in der First-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit Fluorouracil/Folinsäure $\pm$ Irinotecan. Eine gemeinsame Anwendung mit Oxaliplatin-haltigen Kombinationstherapien ist im Gegensatz zu den USA noch nicht zugelassen. Neuere Studienergebnisse zeigen jedoch auch hier eine deutliche Wirksamkeit in der First- und Second-Line-Therapie. In der First-Line-Therapie wird Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX) und Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX-Regime) in Kombination mit Bevacizumab geprüft, jedoch liegen abschließende Phase-III-Ergebnisse noch nicht vor.

Zweitlinientherapie des kolorektalen Karzinoms

Die Zweitlinientherapie mit Bevacizumab ist bislang weniger gut untersucht. Erste Studien konnten belegen, dass die Gabe von Bevacizumab einen Überlebensvorteil für Patienten bedeutet, die vorher noch kein Bevacizumab erhalten hatten. Nach einer Therapie mit Fluoropyrimidinen und Irinotecan verbesserte die Kombination mit Bevacizumab + FOLFOX4 die Ansprechrate (21 % vs. 9,2 %), verlängerte das Gesamtüberleben (12,5 Monate vs. 10,7 Monate) und das progressionsfreie Überleben (7,4 Monate vs. 5,5 Monate) im Vergleich zur alleinigen FOLFOX4-Therapie [13].

Eine Übersicht der aktuellen Studien zum Einsatz von Bevacizumab findet sich auf der Homepage der Arbeitsge-

meinschaft für Internistische Onkologie (AIO) www.aio-portal.de.

Andere Tumorentitäten

Aufgrund des universellen Wirkungsprinzips von Bevacizumab ist zumindest theoretisch eine Wirksamkeit unabhängig von einer bestimmten Tumorentität zu erwarten. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Bevacizumab in Studien bei verschiedenen Malignomen eingesetzt wird.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Insgesamt existieren zwei Phase-III- und drei Phase-II-Studien, die den Nutzen von Bevacizumab bei Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in verschiedenen Kombinationen mit Capecitabin, Paclitaxel, Vinorelbin oder als Monotherapie klären sollen.

In der ersten abgeschlossenen Phase-III-Studie wurde Capecitabin allein oder mit Bevacizumab bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verglichen. Obwohl sich ein signifikanter Anstieg der Ansprechrate in der Kombinationsgruppe nachweisen ließ, führte dies weder zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (4,86 Monate vs. 4,17 Monate) noch des Gesamtüberlebens (15,1 Monate vs. 14,5 Monate) [14]. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Bevacizumab in Kombination mit Fluoropyrimidinen zwar ein aktives Regime beim kolorektalen Karzinom, jedoch nicht bei Patientinnen mit vorbehandeltem Mammakarzinom darstellt.

Die Daten der ersten geplanten Interimsanalyse einer Phase-III-Studie zum Vergleich von Paclitaxel mit und ohne Bevacizumab bei Patientinnen als First-Line-Therapie eines Lokalrezidivs oder eines metastasierten Mammakarzinoms, die im Mai 2005 vorgestellt wurde, fielen dagegen positiver aus. Miller et al. konnten nachweisen, dass eine kombinierte Bevacizumab-Paclitaxel-Therapie im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 5,3 Monate führte, wobei sich die Ansprechrate unter Bevaci-

zumab-Zusatz verdoppeln ließ (14 % vs. 28 %) [15].

Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Die Kombination von Bevacizumab mit einem Carboplatin/Paclitaxel-Regime beziehungsweise mit dem kürzlich zugelassenen HER1/EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wird zur Zeit in einer Phase-II- und einer Phase-II/III-Studie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIb und IV untersucht.

Aus der Phase-II-Studie mit Erlotinib ließen sich ein partielles Ansprechen von 20 % und ein stabiler Krankheitsverlauf bei 65 % der behandelten Patienten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 12,6 Monaten ableiten [16].

In der ECOG-Phase-II/III-Studie wurde die Kombinationstherapie von Carboplatin mit Paclitaxel ohne und mit Bevacizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verglichen. Aufgrund der Erfahrungen mit dem Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab aus vorhergehenden Studien wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen aus der Studie ausgeschlossen. Das Risiko für das Auftreten von Hämoptysen war bei diesem Tumorsubtyp deutlich erhöht. Es ließ sich des Weiteren ableiten, dass auch Patienten mit Hämoptysen in der Vorgeschichte per se häufiger zu erneuten Lungenblutungen neigten und daher von weitergehenden Studien ausgeschlossen werden sollten. Die Interimsanalyse der ECOG-Phase-II/III-Studie ergab, dass die Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab für eine Steigerung des Gesamtüberlebens von 10,2 Monaten auf 12,5 Monate verantwortlich war ($p = 0,007$) [17]. Der klinische Nutzen wurde in einer Verbesserung der Ansprechrate (27 % vs. 10 %; $p < 0,001$) und einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (6,4 Monate vs. 4,5 Monate) deutlich. Bevor Bevacizumab auch in der Therapie des NSCLC zugelassen werden kann und für die ECOG zur neuen First-Line-Standardtherapie wird, müssen jedoch erst die entsprechenden Ergebnisse der Phase-III-Studie verfügbar sein.

Kombination mit anderen Biologicals

Durch das immer größer werdende Repertoire an neuen Biologicals ergeben sich vielfältige Kombinationsmöglichkeiten von Bevacizumab mit anderen Molekülen. In Anbetracht des Normalisierungskonzepts ist eine Kombination mit Bevacizumab zumindest theoretisch sinnvoll. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie zu Bevacizumab und Erlotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurden bereits beschrieben. Zu erwähnen bleiben die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse einer Phase-II-Studie zum Einsatz dieser Kombination bei 63 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Es ließ sich nachweisen, dass 25 % der Patienten auf die Kombinationstherapie ansprachen und weitere 61 % eine stabile Erkrankung über einen Zeitraum von 8 Wochen behielten. Das mediane Überleben betrug 11 Monate, während das 1-Jahres-Überleben bei 43 % lag [18].

Die Kombination von Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper gegen den EGF-Rezeptor, und Bevacizumab ohne und mit Irinotecan bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde in der so genannten BOND-2-Studie untersucht. Der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der BOND-1-Studie, in der Cetuximab ohne und mit Irinotecan eingesetzt wurde, ergab eine Steigerung der Ansprechrate von 11 % (Cetuximab mono) auf 23 % (Cetuximab + Bevacizumab) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 1,5 Monaten auf 6,9 Monate durch die Kombination von Cetuximab mit Bevacizumab.

Zurzeit werden Studien mindestens mit folgenden weiteren Kombinationen durchgeführt:

- Bevacizumab + Trastuzumab bei metastasiertem Mammakarzinom
- Bevacizumab + Rituximab bei Non-Hodgkin-Lymphomen, intermediate grade
- Bevacizumab + Erlotinib bei refraktärem Kolonkarzinom und metastasiertem Mammakarzinom

Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Infektionen des unteren Respirationstrakts und Luftnot.

Besonders zu beachtende Nebenwirkungen sind eine arterielle Hypertonie (22–32 %), die sich mit oralen Antihypertensiva meist gut einstellen lässt, eine reversible Proteinurie, ein erhöhtes thromboembolisches Risiko, insbesondere im arteriellen Schenkel, Wundheilungsstörungen, eine erhöhte Blutungsneigung (z. B. Epistaxis und Hämoptysen) und ein erhöhtes Risiko von spontanen Darmperforationen (1,4–2 %). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der unterschiedlichen Nebenwirkungen hängt – teilweise nachvollziehbar, aber teilweise auch sehr überraschend – von der behandelten Tumorentität ab. Patienten müssen daher besonders über das individuelle Risiko aufgeklärt werden. Die Fortsetzung einer Therapie mit Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag ist problemlos möglich.

Applikation und Dosierung

Bei der Erstgabe wird Bevacizumab als Infusion über 90 Minuten appliziert. Die Infusionsdauer kann bei guter Verträglichkeit bei weiteren Gaben bis auf 30 Minuten reduziert werden. Insgesamt sind Infusions-assoziierte Nebenwirkungen selten.

Schlussfolgerungen

Nach der gegenwärtigen Studienlage sollte eine Therapie mit Bevacizumab den meisten Patienten unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms angeboten werden. Ausnahmen stellen Patienten mit medikamentös unbeherrschter arterieller Hypertonie, notwendiger oraler Antikoagulation, beispielsweise bei Trägern von künstlichen Herzklappen, Hirnmetastasen und Wundheilungsstörungen dar. Relative Kontraindikationen sind (manifeste) koronare Herzkrankheit, bei-

spielsweise innerhalb von 4 Wochen nach Myokardinfarkt, und eine Proteinurie > 1 g/24 Stunden.

Durch den Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit dem IFL-Protokoll lässt sich ein Überlebensvorteil von etwa 3 bis 4 Monaten erreichen. Eine Monotherapie mit Bevacizumab ist nicht indiziert (Ansprechrate nur etwa 3 %). Ebenso ist eine „Last-Line“-Therapie mit Bevacizumab nach Versagen aller anderen Therapieoptionen weder zugelassen noch indiziert, da die Wirksamkeit in dieser Situation sehr eingeschränkt ist.

Eine Kombination mit Bevacizumab kann auch bei der Therapie anderer Malignome nützlich sein. So wird die Zulassung bei metastasiertem NSCLC nach Vorliegen der Ergebnisse der Phase-III-Studie erwartet. Auch zur Behandlung des Mammakarzinoms und des Nierenzellkarzinoms scheint Bevacizumab ein geeigneter Kombinationspartner zu sein.

Mit großem Interesse werden unter anderem die Studienergebnisse zur Kombination von Bevacizumab mit anderen Biologicals erwartet. Des Weiteren bleibt es abzuwarten, welchen Nutzen der Einsatz von Bevacizumab bei frühen, nicht-fortgeschrittenen Tumorstadien hat.

Bevacizumab

The monoclonal antibody bevacizumab is the first representative of the antiangiogenic therapy strategy for the treatment of solid tumours which became commercially available. Bevacizumab was first investigated in clinical trials for patients with metastasised colorectal cancer and was licensed in January 2005 for the first line treatment in combination with 5-fluorouracil/leucovorin ± irinotecan (+ irinotecan: IFL regimen). The combination of bevacizumab and IFL showed an improved response rate (45 % vs. 35 %), as well as an increased progression-free (10,6 months vs. 6,2 months) and overall survival (20,3 months vs. 15,6 months). According to present results of clinical trials bevacizumab also shows a benefit in the treatment of advanced breast cancer, non-small cell lung cancer and renal cell cancer. Especially interesting is the combination of bevacizumab with other "biologicals" and its administration in earlier, less advanced tumor stages.

Side effects, most notably arterial hypertension, proteinuria, slightly increased bleeding tendency, gastrointestinal perforation, thromboembolic events and impaired wound healing have to be thoroughly monitored and treated.

Literatur

1. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29:10–4.
2. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5(Suppl 1):3–10.
3. Fernando NH, Hurwitz HI. Inhibition of vascular endothelial growth factor in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:39–50.
4. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4–25.
5. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995;55:3964–8.
6. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, Koura AN, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997;132:541–6.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–6.
8. Bottaro DP, Liotta LA. Cancer: Out of air is not out of action. *Nature* 2003;423:593–5.
9. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58–62.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
11. Kabbavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
12. Kabbavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
13. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer J, et al. High dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Abstract. ASCO 2005.
14. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–9.
15. Miller KD, Wang M, Grawlow J. A randomized phase III trial of paclitaxel vs. paclitaxel plus bevacizumab as 1st-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (E 2100). ASCO 2005.
16. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2544–55.
17. Sandler A, Gray R, Brahmer J. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: ECOG E 4599. Abstract. ASCO 2005.
18. Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:7889–96.

AMT – Bücherforum

Arzneiverordnungen

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006. 21. Auflage, 1534 Seiten. Broschiert. 49,95 Euro.

Das nunmehr in der 21. Auflage vorliegende Buch „Arzneiverordnungen“, das von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herausgegeben wird, stellt eine nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin ausgerichtete Orientierungshilfe für eine rationale Arzneimitteltherapie dar. Dabei wird nicht eine vollständige Auflistung aller am Markt befindlichen arzneilich wirksamen Substanzen angestrebt, vielmehr reflektiert die Auswahl an Arzneistoffen die kritische, in vielfacher Weise überprüfte und im Konsensus entstandene Meinung der

Kommission. Insgesamt werden in diesem Buch etwa 730 Wirkstoffe – ein Viertel der in der Roten Liste genannten arzneilich wirksamen Substanzen – beschrieben. Die „Arzneiverordnungen“ richten sich insbesondere an die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die in hohem Maße angehalten sind, wissenschaftlich rational und gleichzeitig wirtschaftlich Arzneimittel zu verordnen. Hier bietet das Buch durch die den einzelnen Abschnitten vorangestellten und blau unterlegten „zusammenfassenden Bewertungen“, in denen für eine Indikation verfügbare Wirkstoffe kritisch und vergleichend beurteilt werden, gute Hilfestellung. Außerdem wurden auf vielfachen Wunsch in dieser Auflage wirtschaftliche Aspekte der Arzneimitteltherapie, die auf Angaben der Tagestherapiekosten basieren, integriert. Der Gebrauch der „Arzneimittelverordnungen“ wird nicht nur durch ein übliches

Inhaltsverzeichnis, sondern auch durch eine komprimierte Inhaltsübersicht zu jedem Kapitel, eine Auflistung aller von der AkdÄ ausdrücklich empfohlenen Wirkstoffe, ein Abkürzungsverzeichnis und ein umfangreiches Sachverzeichnis erleichtert. Insgesamt gefällt die prägnante Darstellung aller für die Pharmakotherapie wichtigen Aspekte (Krankheitsdefinition, Pathophysiologie, Therapieprinzipien, Therapieziele, nichtmedikamentöse Maßnahmen, Therapiekontrolle usw.) mit einer Vielzahl von Stufenplänen und Tabellen. Damit erweisen sich die „Arzneiverordnungen“ auch für die in der Klinik tätige Ärzteschaft sowie die Studierenden der Medizin als interessante Lektüre.

*Priv.-Doz. Dr. med. Gerd Luippold,
Tübingen*

Insuline

AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Werner Menz, Mannheim, im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e. V.*

Im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. wurde eine Übersicht von den in Deutschland zugelassenen Insulinen erstellt. Sie kann unter anderem als Entscheidungshilfe für eine preisgünstige Therapiealternative im Sinne des § 115c SGB V verwendet werden.

Schlüsselwörter: AABG, Insulin, Diabetes mellitus, Aut-simile-Substitution, Arzneimittel-information

Arzneimitteltherapie 2006;24:187–96.

Diese Arbeit gibt eine aktuelle Übersicht der in Deutschland zugelassenen Insuline. Gegenwärtig werden 34 Insulinpräparate von sechs pharmazeutischen Unternehmen angeboten. Zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit und einer möglichen Aut-simile-Substitution erfolgt eine tabellarische Aufgliederung der Insuline in:

- Humaninsuline
- Insulinanaloge
- Tierische Insuline

In Bezug auf Wirkungseintritt und -dauer werden die Humaninsuline weiter in *Normal-, Verzögerungs- und Kombinationsinsuline* unterteilt und die Insulinanaloge in *schnell- und langwirksame Analoga* und deren Kombination mit *Protamin* unterteilt. Die Tabellendaten stammen – wenn nicht anders angegeben – aus den aktuellen Fachinformationen und Beipackzetteln der entsprechenden Präparate [1].

Die zahlenmäßig größte Gruppe unter den Insulinen bilden mit 25 Vertretern die Humaninsuline. Ebenso stieg die Anzahl der Insulinanaloge auf fünf Wirkstoffe, von denen inzwischen acht Präparate auf dem deutschen Markt eingeführt wurden. Die tierischen Insuline haben in letzter Zeit enorm an Bedeutung verloren. Heute steht nur noch

ein Verzögerungsinsulin vom Schwein von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung, dessen Vertrieb voraussichtlich zum Jahresende 2006 eingestellt werden soll [2].

Insulinzusammensetzung

Humaninsuline

Zubereitungen von Normalinsulinen (auch Altinsulin genannt) enthalten ein in Wasser gelöstes Insulin, das als Monomer, Dimer oder Hexamer vorliegt. Im physiologischen pH-Bereich des Subkutangewebes liegt das Gleichgewicht auf Seite der Hexameren, die zunächst in Dimere und Monomere dissoziieren müssen, um resorbiert werden zu können. Dieser Zeitaufwand macht für den Patienten einen so genannten Spritz-Ess-Abstand (s. u.) erforderlich.

Zur Herstellung von Verzögerungsinsulinen wird die Löslichkeit von Insulin durch Zusatz von Zinksalzen oder Protamin stark verringert. In den Kombinationsinsulinen wird ausschließlich Protamin als Verzögerungssubstanz verwendet. Die daraus resultierenden Suspensionen setzen das Insulin nach Applikation langsam aus dem Unterhautgewebe frei. Da die Halbwertszeit von Insulin im Blut nur einige Minuten

beträgt, wird das zeitliche Wirkungsprofil eines Insulinpräparats somit vornehmlich durch seine Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Subkutangewebe festgelegt.

Zur Insulinzusammensetzung werden bei den mit Protamin verzögerten Insulinen keine einheitlichen Angaben in den Fachinformationen gemacht, so dass der Eindruck entsteht, es könnte sich hierbei um jeweils verschiedene Verzögerungsprinzipien handeln. Nach Rücksprache mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen kann jedoch festgehalten werden, dass alle in Deutschland zugelassenen Protamin-verzögerten Insuline so genannte *Isophan-Insuline* sind. Isophan-Insuline sind neutrale, kristalline Suspensionen eines Komplexes aus Protaminsulfat und Insulin (so genanntes Neutral-Protamin-Hagedorn-[NPH]-Insulin), bei denen weder Insulin noch Protamin in der überstehenden Flüssigkeit im Überschuss vorhanden ist.

* Erstpublikation in *Krankenhauspharmazie* 2006;27:93–102.

Dr. Werner Menz, Apotheke des Theresienkrankenhauses und der St. Hedwig Klinik, Basser-mannstr. 1, 68165 Mannheim

Insulinanaloge

Durch gezielte Modifikationen der Aminosäuresequenz des Humaninsulins gelangt man zu *wasserlöslichen Insulinanaloge*, deren pharmakokinetische Eigenschaften sich deutlich von denen des Normalinsulins unterscheiden. Die schnell wirksamen Insulinanaloge werden aufgrund ihrer beträchtlich geringeren Neigung zur Selbstassoziation schneller aus dem Subkutangewebe resorbiert. Dadurch kann auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden. Die lange Wirkungsdauer von Insulinglargin (Lantus®) ist auf seine geringe Löslichkeit im neutralen pH-Bereich zurückzuführen. Das im Sauren lösliche Analogon bildet nach Injektion ins neutrale Unterhautgewebe Mikropräzipitate, aus denen konstant geringe Mengen von Insulinglargin freigesetzt werden. Bei Insulindetemir (Levemir®) liegen der langen Wirkungsdauer eine starke Selbstassoziation an der Injektionsstelle und die Albuminbindung über die Fettsäure-Seitenkette zugrunde.

Aussehen

Zubereitungen aus Normalinsulinen sowie schnell- und langwirksamen Insulinanaloge haben ein klares, farbloses, wässriges Aussehen. Für diese Lösungen erübrigt sich ein Durchmischen vor der Anwendung. Im Gegensatz dazu ist eine Durchmischung bei den Verzögerungs- und Kombinationsinsulinen unmittelbar vor der Applikation zwingend erforderlich, um eine homogene Verteilung der Suspension zu erhalten. Ansonsten kommt es zu fehlerhaften Dosierungen. Nach Resuspension sollten die Zubereitungen ein trübes, milchig weißes Aussehen vorweisen. Auf die Problematik einer nicht ausreichenden Durchmischung der Suspensionsinsuline wurde an anderer Stelle hingewiesen [3, 4].

Herstellungsverfahren

Die Humaninsuline der Firmen B. Braun und Ratiopharm werden biotechnisch durch *enzymatische Umwandlung aus Schweineinsulin* hergestellt. Alle an-

deren Humaninsuline sowie die gesamte Palette der Insulinanaloge werden durch *gentechnische* Verfahren gewonnen. Als Wirtssysteme für die Insulinproduktion dienen bestimmte Stämme von *E. coli* oder die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Unabhängig von der Herstellungsmethode – biotechnisch oder gentechnisch – wird bei der Gewinnung von menschlichem Insulin immer authentisches Humaninsulin gebildet [5].

Darreichungsformen

Im Handel befinden sich Insulinformulierungen mit 40 und 100 I.E./ml in drei verschiedenen Darreichungsformen. Die 3-ml-Patronen für Insulinpens und die Fertigpens enthalten ausschließlich Formulierungen mit 100 I.E./ml (insgesamt 300 I.E.). Die Durchstechflaschen gibt es in beiden Konzentrationen (insgesamt 400 bzw. 1 000 I.E.).

Art der Anwendung

Insulin wird in der Langzeittherapie vornehmlich subkutan appliziert. Die intravenöse Anwendung ist die Ausnahme und überwiegend der Klinik vorbehalten, beispielsweise zur Therapie einer schweren Ketoazidose bei intensivpflichtigen Patienten oder als perioperatives Management bei Diabetikern. Zu beachten ist, dass Verzögerungs- und Kombinationsinsuline niemals intravenös appliziert werden dürfen. Dies gilt gleichermaßen für die mit Protamin verzögerten Insulinanaloge und die beiden Langzeitinsulinanaloge Insulinglargin und Insulindetemir.

Dosierung

Üblicherweise muss für jeden Patienten die notwendige Insulindosis gefunden werden, da sie in Abhängigkeit von zum Beispiel Alter, Diabetestyp und -dauer, Vorliegen einer Insulinresistenz und Diät sehr unterschiedlich sein kann. In der Regel beträgt der durchschnittliche Insulinbedarf für einen Patienten mit Typ-1-Diabetes 0,5 bis 1,0 I.E./kg KG täglich. Bei Typ-2-Diabetikern ist die Dosierung bei Therapiebeginn häufig

niedriger und liegt bei 0,3 bis 0,6 I.E./kg KG täglich. Später werden jedoch oft höhere Insulindosen von beispielsweise 1 bis 2 I.E./kg KG/Tag benötigt. Infektionen und fiebrige Zustände erhöhen im Allgemeinen den Insulinbedarf, eine Nieren- und Leberfunktionsstörung kann eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Spritz-Ess-Abstand

Im Vergleich zur endogenen Insulinsekretion des Gesunden beginnt die Wirkung von subkutan injiziertem Normalinsulin sehr langsam und hält länger an. Die Folgen sind einerseits zu hohe postprandiale Blutglucose-Werte, andererseits aufgrund der unphysiologisch lang erhöhten Insulinserumspiegel ein gewisses Risiko für Hypoglykämien vor der nächsten Mahlzeit. Dieser Umstand nötigt den Patienten zur Einhaltung von Spritz-Ess-Abständen und gegebenenfalls zur Einnahme von kleinen Zwischenmahlzeiten. In Abhängigkeit von den präprandialen Blutglucose-Werten wird Normalinsulin 15 bis 30 min oder bei hohen Ausgangswerten (>250 mg/dl) 60 min vor einer Mahlzeit gespritzt [6]. Im Gegensatz zu den Normalinsulinen kann bei Insulinpräparaten, die ein schnell wirksames Insulinanalogon enthalten, auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden. Allerdings wird auch für diese Formulierungen ein Abstand von 10 bis 15 min vor dem Essen empfohlen, insbesondere bei hohen Blutglucose-Ausgangswerten [7–9]. Zwischenmahlzeiten werden wegen der kürzeren Wirkungsdauer der schnell wirksamen Insulinanaloge weniger häufig benötigt.

Wirkungsbeginn und -dauer nach subkutaner Applikation

Die Angaben zu Wirkungsbeginn und -dauer sind nur als grobe Anhaltspunkte zu betrachten, da sie neben der Insulinformulierung auch noch von weiteren Faktoren, wie beispielsweise Dosis und Injektionsort abhängen. So verlängern höhere Insulindosen die Wirkungsdauer. Eine subkutane Injektion in die Bauch-

decke führt im Vergleich zu anderen Injektionsorten zu einer schnelleren Resorption des Insulins. Außerdem spielen die Durchblutung des Unterhautgewebes, die Injektionstiefe, Temperatur und körperliche Bewegung eine Rolle für die Resorptionsgeschwindigkeit.

Unerwünschte Wirkungen

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Insuline zusammengefasst. Die häufigste Nebenwirkung einer Insulintherapie ist die *Hypoglykämie*. Als Ursache kommen unter anderem in Betracht: Irrtümliche Überdosierung, unregelmäßige Essgewohnheiten, außergewöhnliche schwere körperliche Arbeit oder sportliche Betätigung, nicht beachtete Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Alkohol. Das Risiko einer Hypoglykämie nimmt erwartungsgemäß zu, wenn nahezu normoglykämische Werte unter Therapie angestrebt werden.

Lokale allergische Reaktionen haben seit Einführung der hochgereinigten Insulinpräparate stark abgenommen. *Lipodystrophien* an der Injektionsstelle lassen sich durch regelmäßiges Wechseln der Einstichstelle innerhalb eines Injektionsbereichs weitestgehend vermeiden.

Eine abrupte Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann zu einer Verschlechterung einer diabetischen *Retinopathie* führen [10, 11], insbesondere bei Patienten mit einer proliferativen Retinopathieform und HbA_{1c}-Werten über 10 % [12].

Wechselwirkungen

Eine beträchtliche Anzahl an Arzneimitteln kann zu Hypo- oder Hyperglykämien führen und eine bestehende Diabetes-therapie beeinflussen.

In **Tabelle 2** sind wichtige Arzneistoffklassen aufgelistet, die eine Anpassung der Insulindosierung erforderlich machen können. Abgesehen von Insulin und den oralen Antidiabetika werden Hypoglykämien am häufigsten durch

Tab. 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Insuline

- Hypoglykämien
- Lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Juckreiz)
- Lipodystrophie an der Injektionsstelle
- Vorübergehende Sehstörungen
- Vorübergehende Verschlechterung einer Retinopathie
- Generalisierte allergische Reaktionen
- Ödeme

Alkohol, Betablocker und Salicylsäure-derivate ausgelöst.

Bei einer Therapie mit Betablockern sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Symptome einer Hypoglykämie durch den Betablocker maskiert werden können und die Erholung von einer Hypoglykämie verzögert wird.

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken und verlängern.

Die Somatostatin-Analoga Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid (Somatuline Autogel®) können den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Klinischer Nutzen

Der klinische Nutzen einer Insulintherapie bei Diabetes mellitus ist zweifelsfrei belegt. Als primäres Behandlungsziel ist eine nahezu normoglykämische Blutzuckereinstellung für die meisten Typ-1- und Typ-2-Diabetiker anzustreben, um die Entwicklung von diabetischen Spätkomplikationen zu verzögern oder zu verhindern [13–18]. Allerdings rechtfertigen häufige oder schwere Hypoglykämien eine modifizierte Therapiestrategie im Sinne einer weniger

stringenten Einstellung der Blutglucose-Zielwerte.

Haltbarkeit und Lagerung

Insuline, die nicht in Gebrauch sind, werden bei +2°C bis +8°C im Kühlschrank gelagert. Ein Einfrieren ist zu vermeiden, da dies zu einem Wirkungsverlust des Insulins infolge Denaturierung führen kann.

Insuline in Gebrauch werden lichtgeschützt bei Raumtemperatur gelagert. Höhere Aufbewahrungstemperaturen, je nach Hersteller definiert als Temperaturen über 25 °C bzw. 30 °C, sollen vermieden werden. Nach Anbruch beträgt die Aufbewahrungsfrist der Insuline herstellerabhängig vier oder sechs Wochen.

Kosten

Die Berechnung von Tagestherapiekosten erscheint für Insuline wenig sinnvoll, da die Insulindosierung bei Diabetikern sehr individuell erfolgt. Daher werden für einen Kostenvergleich die aktuellen Apothekenverkaufspreise der größten Packungseinheiten herangezogen [19]. Sofern nicht anders angegeben, entsprechen die Verkaufspreise einer Anzahl von fünf Durchstechflaschen (N2-Packungsgröße) oder einer Anzahl von zehn Patronen oder Einmalpens (N2-Packungsgröße). Reimporte wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Anzahl verfügbarer Generika

Bis jetzt sind in Deutschland noch keine Insulin-Generika eingeführt worden.

Tab. 2. Wechselwirkungen – Einfluss von Arzneistoffklassen auf die Insulindosis

Arzneistoffklassen, die den Insulinbedarf senken können	Arzneistoffklassen, die den Insulinbedarf erhöhen können
• Orale Antidiabetika • MAO-Hemmer • Nichtselektive Betablocker • ACE-Hemmer • Salicylsäurederivate • Fibrate • Anabolika • Sulfonamid-Chemotherapeutika	• Thiazid-Diuretika • Glucocorticoide • Schilddrüsenhormone • Sympathomimetika • Estrogene • Gestagene • Somatropin • Glucagon • Phenothiazine • Diazoxid

Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Humaninsuline: Normalinsuline									
Handelsname	Actrapid®	Velosulin®	Huminsulin® Normal	Insuman® Rapid	Insuman® Infusat	Berlinsulin® H Normal	Insulin B. Braun ratiopharm® Rapid		
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Lilly	Sanofi Aventis	Sanofi Aventis	Berlin-Chemie	B. Braun ratiopharm		
Insulinzusammensetzung	100 % gelöstes Insulin								
Aussehen	Klare, farblose, wässrige Lösung								
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>E. coli</i>				Enzymatisch aus Schweineinsulin		
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus								
Darreichungsformen									
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	Nicht verfügbar	3 ml	3 ml	3,15 ml	3 ml	3 ml		
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	3 ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar		
10-ml-Durchstechflaschen	40 I.E./ml	100 I.E./ml	40 und 100 I.E./ml	40 I.E./ml	100 I.E./ml	Nicht verfügbar	40 I.E./ml		
Art der Anwendung									
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan; intravenös (nur im Notfall)		Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen) und intravenös	Subkutan und intravenös	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen) und intravenös	Subkutan		
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan; intravenös (nur im Notfall)			Subkutan					
10-ml-Durchstechflaschen	Subkutan und intravenös	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion; subkutan und intravenös	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen) und intravenös	Subkutan und intravenös	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen) und intravenös	Subkutan; intramuskulär und intravenös		
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung								
Spritz-Ess-Abstand	≤ 30 min	≤ 30 min	Keine Angaben	15–20 min vor Mahlzeit	Keine Angaben	Keine Angaben	15–20 min vor Mahlzeit		
Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c. Applikation	Innerhalb von 30 min/ 7–8 h	Innerhalb von 30 min/ 7–8 h	Keine numerischen Angaben	Innerhalb von 30 min/ 7–8 h	Keine numerischen Angaben	Keine numerischen Angaben	Nach ca. 15 min/6 h		
Unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1								
Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2								
Klinischer Nutzen	Gesichert								
Haltbarkeit nach Anbruch									
Patronen 100 I.E./ml	6 Wochen		4 Wochen	4 Wochen	2 Wochen im Pumpenreservoir	4 Wochen	1 Monat		
Einmalpen 100 I.E./ml	6 Wochen			4 Wochen					
10-ml-Durchstechflaschen	4 Wochen	6 Wochen, 6 Tage im Pumpenreservoir	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen; 2 Wochen im Pumpenreservoir		1 Monat		
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]									
Patronen 100 I.E./ml	88,18 Euro		88,18 Euro	88,18 Euro	73,23 Euro	88,18 Euro	77,73 Euro		
Einmalpen 100 I.E./ml	94,75 Euro			94,75 Euro					
10-ml-Durchstechflaschen	58,13 Euro	184,71 Euro	58,13 bzw. 132,68 Euro	58,13 Euro	116,67 Euro (3 x 10 ml)		51,79 Euro		
Verfügbarkeit Generika	Keine								

Fortsetzung Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Humaninsuline: Verzögerungsinsuline							
Handelsname	Protaphane®	Monotard®	Ultratard®	Huminsulin Basal® (NPH)	Insuman® Basal	Berlinsulin® H Basal	Insulin B. Braun ratiopharm® Basal
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Lilly	Sanofi Aventis	Berlin-Chemie	B. Braun ratiopharm
Insulinzusammensetzung	100 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	100 % Zink-Insulin-Suspension (Mischung aus amorphen und kristallinen Partikeln im Verhältnis 3 : 7)	100 % Zink-Insulin-Suspension (bestehend aus kristallinen Partikeln)	100 % NPH-Insulin-Suspension	100 % Isophan-Insulin-Suspension	100 % Protamin-Insulin-Suspension	100 % NPH-Insulin-Suspension
Aussehen nach Resuspension	Trübe, weiße, wässrige Suspension			Milchig weiße Suspension			Trübe, weiße Suspension
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in Saccharomyces cerevisiae			Gentechnisch aus rekombinanter DNS in K12-Stämmen von E. coli			Enzymatisch aus Schweineinsulin
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus						
Darreichungsformen							
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	3 ml	3 ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
10-ml-Durchstechflaschen	40 I.E./ml	40 I.E./ml	40 I.E./ml	40 und 100 I.E./ml	40 I.E./ml	Nicht verfügbar	40 I.E./ml
Art der Anwendung							
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan			Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)	Subkutan	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)	Subkutan
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan			Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)	Subkutan		
10-ml-Durchstechflaschen	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)	Subkutan		Subkutan
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung						
Spritz-Ess-Abstand	Keine Angaben				45–60 min vor Mahlzeit	Keine Angaben	30 min vor Mahlzeit
Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c. Applikation	Innerhalb von 1,5 h/ca. 24 h	Innerhalb von 2,5 h/ca. 24 h	Innerhalb von 4 h/ca. 28–32 h	Keine numerischen Angaben	Innerhalb von 60 min/11–20 h	Keine numerischen Angaben	Nach ca. 45 min/17 h
Unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1						
Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2						
Klinischer Nutzen	Gesichert						
Haltbarkeit nach Anbruch							
Patronen 100 I.E./ml	6 Wochen			28 Tage	4 Wochen	28 Tage	1 Monat
Einmalpen 100 I.E./ml	6 Wochen			28 Tage	4 Wochen		
10-ml-Durchstechflaschen	4 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	28 Tage	4 Wochen		1 Monat
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]							
Patronen 100 I.E./ml	88,18 Euro			88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro	77,73 Euro
Einmalpen 100 I.E./ml	94,75 Euro			94,75 Euro	94,75 Euro		
10-ml-Durchstechflaschen	58,13 Euro	19,82 Euro (1 x 10 ml)	19,82 Euro (1 x 10 ml)	58,13 bzw. 132,68 Euro	58,13 Euro		51,79 Euro
Verfügbarkeit Generika	Keine						

Fortsetzung Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Humaninsuline: Kombinationsinsuline						
Handelsname	Actraphane® 10	Actraphane® 20	Actraphane® 30	Actraphane® 40	Actraphane® 50	Huminsulin® Profil III
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Lilly
Insulinzusammensetzung	10 % gelöstes Insulin 90 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	20 % gelöstes Insulin 80 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	30 % gelöstes Insulin 70 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	40 % gelöstes Insulin 60 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	50 % gelöstes Insulin 50 % Isophan (NPH)-Insulin-Suspension	30 % gelöstes Insulin 70 % NPH-Insulin-Suspension
Aussehen nach Resuspension	Trübe, weiße, wässrige Suspension					Milchig weiße Suspension
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>					Gentechnisch aus rekombinanter DNS in K12-Stämmen von <i>E. coli</i>
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus					
Darreichungsformen						
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	Nicht verfügbar
10-ml-Durchstechflaschen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	40 I.E./ml	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	40 I.E./ml
Art der Anwendung						
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan; intramuskulär (nicht empfohlen)
10-ml-Durchstechflaschen						
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung					
Spritz-Ess-Abstand	≤ 30 min	≤ 30 min	≤ 30 min	≤ 30 min	≤ 30 min	Keine Angaben
Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c. Applikation	Innerhalb von 30 min/ bis zu 24 h	Innerhalb von 30 min/ bis zu 24 h	Innerhalb von 30 min/ bis zu 24 h	Innerhalb von 30 min/ bis zu 24 h	Innerhalb von 30 min/ bis zu 24 h	Keine numerischen Angaben
Unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1					
Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2					
Klinischer Nutzen	Gesichert					
Haltbarkeit nach Anbruch						
Patronen 100 I.E./ml	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	28 Tage
Einmalpen 100 I.E./ml	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	6 Wochen	28 Tage
10-ml-Durchstechflaschen						
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]						
Patronen 100 I.E./ml	88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro
Einmalpen 100 I.E./ml	94,75 Euro	94,75 Euro	94,75 Euro	94,75 Euro	94,75 Euro	58,13 Euro
10-ml-Durchstechflaschen						
Verfügbarkeit Generika	Keine					

Fortsetzung Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Humaninsuline: Kombinationsinsuline			
Handelsname	Insuman® Comb 15	Insuman® Comb 25	Insuman® Comb 50
Pharmazeutischer Unternehmer	Sanofi Aventis	Sanofi Aventis	Sanofi Aventis
Insulinzusammensetzung	15 % gelöstes Insulin 85 % Isophan-Insulin-Suspension	25 % gelöstes Insulin 75 % Isophan-Insulin-Suspension	50 % gelöstes Insulin 50 % Isophan-Insulin-Suspension
Aussehen nach Resuspension	Milchig weiße Suspension		
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in K12-Stämmen von E. coli		
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus		
Darreichungsformen			
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml
10-ml-Durchstechflaschen	Nicht verfügbar	40 I.E./ml	40 I.E./ml
Art der Anwendung			
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan
10-ml-Durchstechflaschen		Subkutan	Subkutan
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung		
Spritz-Ess-Abstand	30–45 min vor Mahlzeit	30–45 min vor Mahlzeit	20–30 min vor Mahlzeit
Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c. Applikation	Innerhalb von 30–60 min/11–20 h	Innerhalb von 30–60 min/12–19 h	Innerhalb von 30 min/12–16 h
Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1		
Relevante Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2		
Klinischer Nutzen	Gesichert		
Haltbarkeit nach Anbruch			
Patronen 100 I.E./ml	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen
Einmalpen 100 I.E./ml	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen
10-ml-Durchstechflaschen		4 Wochen	4 Wochen
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]			
Patronen 100 I.E./ml	88,18 Euro	88,18 Euro	88,18 Euro
Einmalpen 100 I.E./ml	94,75 Euro	94,75 Euro	94,75 Euro
10-ml-Durchstechflaschen		58,13 Euro	58,13 Euro
Verfügbarkeit Generika	Keine		

Fortsetzung Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Insulinnanaloge: Schnell wirksam			
Handelsname	NovoRapid®	Humalog®	Apidra®
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk	Lilly	Sanofi Aventis
Insulinzusammensetzung	100 % Insulinaspart	100 % Insulinlispro	100 % Insulinglulin
Aussehen	Klare, farblose, wässrige Lösung		
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>E. coli</i>	
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus		Erwachsene mit Diabetes mellitus
Darreichungsformen			
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml
10-ml-Durchstechflaschen	100 I.E./ml	100 I.E./ml	100 I.E./ml
Art der Anwendung	Subkutan, intravenös, zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion	Subkutan, intramuskulär (nicht empfohlen), intravenös, zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion	Subkutan, zur kontinuierlichen subkutanen Pumpeninfusion
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung		
Spritz-Ess-Abstand	Unmittelbar vor einer Mahlzeit; falls erforderlich unmittelbar nach einer Mahlzeit	Unmittelbar vor einer Mahlzeit; falls erforderlich unmittelbar nach einer Mahlzeit	Unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit
Wirkungsbeginn/Wirkungsdauer nach s. c. Applikation	Innerhalb von 10–20 min/3–5 h	Nach ca. 15 min/2–5 h	Innerhalb von 10–20 min/keine numerischen Angaben
Unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1		
Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2		
Klinischer Nutzen	Gesichert		
Haltbarkeit nach Anbruch			
Patronen 100 I.E./ml	4 Wochen	28 Tage	4 Wochen
Einmalpen 100 I.E./ml	4 Wochen	28 Tage	4 Wochen
10-ml-Durchstechflaschen	4 Wochen	28 Tage	4 Wochen
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]			
Patronen 100 I.E./ml	122,58 Euro	122,60 Euro	110,39 Euro (9 x 3 ml)
Einmalpen 100 I.E./ml	126,28 Euro	126,35 Euro	113,71 Euro (9 x 3 ml)
10-ml-Durchstechflaschen	198,02 Euro	198,08 Euro	198,08 Euro
Verfügbarkeit Generika	Keine		

Insulinnanaloge: Lang wirksam			
Handelsname	Levemir®		Lantus®
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk		Sanofi Aventis
Insulinzusammensetzung	100 % Insulindetemir		100 % Insulinglargin
Aussehen	Klare, farblose, neutrale Lösung		Klare, farblose, saure Lösung
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		Gentechnisch aus rekombinanter DNS in K12-Stämmen von <i>E. coli</i>
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus		
Darreichungsformen			
Patronen 100 I.E./ml	3 ml		3 ml
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml		3 ml
10-ml-Durchstechflaschen	Nicht verfügbar		100 I.E./ml
Art der Anwendung			
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan		Subkutan
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan		Subkutan
10-ml-Durchstechflaschen			Subkutan
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung		
Spritz-Ess-Abstand	Keine Angaben		Keine Angaben
Wirkungsbeginn/Wirkungsdauer nach s. c. Applikation	Keine numerischen Angaben/ bis zu 24 h		Keine numerischen Angaben
Unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1		
Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2		
Klinischer Nutzen	Gesichert		
Haltbarkeit nach Anbruch			
Patronen 100 I.E./ml	6 Wochen		4 Wochen
Einmalpen 100 I.E./ml	6 Wochen		4 Wochen
10-ml-Durchstechflaschen			4 Wochen
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]			
Patronen 100 I.E./ml	143,45 Euro		129,10 Euro (9 x 3 ml)
Einmalpen 100 I.E./ml	146,76 Euro		132,08 Euro (9 x 3 ml)
10-ml-Durchstechflaschen			56,26 Euro (1 x 10 ml)
Verfügbarkeit Generika	Keine		

Fortsetzung Tab. 3. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Insuline

Insulananaloga: Kombinationen mit Protamin				Insulin vom Schwein: Verzögerungsinsuline	
Handelsname	NovoMix® 30	Humalog® Mix 25	Humalog® Mix 50	Handelsname	Insulin Novo Semilente® MC
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk	Lilly	Lilly	Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk
Insulinzusammensetzung	30 % Insulinaspart-Lösung 70 % Insulinaspart-Protamin-Suspension	25 % Insulinlispro-Lösung 75 % Insulinlispro-Protamin-Suspension	50 % Insulinlispro-Lösung 50 % Insulinlispro-Protamin-Suspension	Insulinzusammensetzung	100 % Zink-Insulin-Suspension (bestehend aus amorphen Partikeln) [lt. Firmenauskunft]
Aussehen nach Resuspension	Milchig weiße Suspension			Aussehen nach Resuspension	Trübe Suspension
Herstellungsverfahren	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Gentechnisch aus rekombinanter DNS	Gentechnisch aus rekombinanter DNS in <i>E. coli</i>	Herstellungsverfahren	Keine näheren Angaben
Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus			Zugelassene Indikationen	Diabetes mellitus
Darreichungsformen				Darreichungsformen	
Patronen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml	Patronen 100 I.E./ml	Nicht verfügbar
Einmalpen 100 I.E./ml	3 ml	3 ml	3 ml	Einmalpen 100 I.E./ml	Nicht verfügbar
10-ml-Durchstechflaschen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	10-ml-Durchstechflaschen	40 I.E./ml
Art der Anwendung				Art der Anwendung	
Patronen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Patronen 100 I.E./ml	
Einmalpen 100 I.E./ml	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Einmalpen 100 I.E./ml	
10-ml-Durchstechflaschen				10-ml-Durchstechflaschen	Subkutan
Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung			Dosierung	Individuell, nach ärztlicher Anordnung
Spritz-Ess-Abstand	Unmittelbar vor einer Mahlzeit; falls erforderlich unmittelbar nach einer Mahlzeit			Spritz-Ess-Abstand	45 min vor Hauptmahlzeit
Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c.	Innerhalb von 10–20 min/bis zu 24 h	Nach ca. 15 min/keine numerischen Angaben	Nach ca. 15 min/keine numerischen Angaben	Wirkungsbeginn/-dauer nach s. c.	Nach ca. 90 min/ca. 16 h
Applikation				Applikation	
Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1			Relevante unerwünschte Wirkungen	Siehe Tabelle 1
Relevante Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2			Relevante Wechselwirkungen	Siehe Tabelle 2
Klinischer Nutzen	Gesichert			Klinischer Nutzen	Gesichert
Haltbarkeit nach Anbruch				Haltbarkeit nach Anbruch	
Patronen 100 I.E./ml	4 Wochen	28 Tage	28 Tage	Patronen 100 I.E./ml	
Einmalpen 100 I.E./ml	4 Wochen	28 Tage	28 Tage	Einmalpen 100 I.E./ml	
10-ml-Durchstechflaschen				10-ml-Durchstechflaschen	4 Wochen
Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]				Apothekenverkaufspreis einer N2-Packungsgröße [19]	
Patronen 100 I.E./ml	122,58 Euro	122,60 Euro	122,60 Euro	Patronen 100 I.E./ml	
Einmalpen 100 I.E./ml	126,28 Euro	126,35 Euro	126,35 Euro	Einmalpen 100 I.E./ml	
10-ml-Durchstechflaschen				10-ml-Durchstechflaschen	58,13 Euro
Verfügbarkeit Generika	Keine			Verfügbarkeit Generika	Keine

Literatur

1. www.fachinfo.de (Stand: 07.10.2005) bzw. Packungsbeilagen der entsprechenden Produkte.
2. Arzneimittelkommission. Verfügbarkeit von Insulin vom Schwein. Pharmaz Ztg 2005;(27): 95.
3. Jehle PM, et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. Lancet 1999;354:1604–7.
4. Brown A, et al. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. Diabet Med 2004;21:604–8.
5. Zündorf I, Dingermann T. Vom Rinder-, Schweine-, Pferde-Insulin zum Humaninsulin: Die biotechnische und gentechnische Insulin-Herstellung. Pharmaz Unserer Zeit 2001;1:27–32.
6. Jäckle R, Hirsch A, Dreyer M. Gut leben mit Typ-1-Diabetes. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1998.
7. Herbst KL, Hirsch IB. Insulin strategies for primary care provider. Clin Diabetes 2002;20: 11–7.
8. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005;352:174–83.
9. Rassam AG, et al. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:133–6.
10. Helve E, et al. Continuous insulin infusion therapy and retinopathy in patients with type I diabetes. Acta Endocrinol 1987;115:313–9.
11. Dahl-Jorgensen K, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. BMJ 1985;290:811–5.
12. Chantelau E, Kohner EM. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. BMJ 1997;315:1105–6.
13. Reichert P, et al. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 304–9.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–86.
15. Wang PH, et al. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. Lancet 1993;341: 1306–9.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intense blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
17. The UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854–65.
18. The DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381–9.
19. ATaxx vom 10. Oktober 2005.

AMT – Bücherforum

Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen

Behandlungsleitlinien der World of Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Herausgegeben von Michael Bauer, Peter C. Whybrow, Jules Angst, Marcio Versiani und Hans-Jürgen Möller. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. 120 Seiten. Kart. 18,- Euro.

Leitlinien zur Depressionsbehandlung gibt es viele; sie unterscheiden sich in ihrer Auffassung von Evidenz, ihrer Qualität und der Unabhängigkeit der erstellenden Institution von kommerziellen Einflüssen. Das vorliegende Werk stellt die deutsche Übersetzung der 2002 erschienenen Behandlungsleitlinie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry dar. Ihre fünf (darunter drei deutschsprachige) für die Publikation verantwortlich zeichnenden Mitglieder sind allesamt ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der biologischen Psychiatrie der Depression.

Diese Leitlinie war zumindest zum Zeitpunkt ihres Erscheinens in der englischen Version aus europäischer Sicht eine der qualitativ besten unter den seinerzeit exis-

tierenden. Diese Beurteilung gilt auch im Prinzip heute noch, obwohl inzwischen die neue Leitlinie von NICE erschienen ist, die noch deutlicher herausgearbeitet hat, dass Antidepressiva bei der leichten Depression nicht Mittel erster Wahl sind. Besondere Pluspunkte der WFSBP-Leitlinie sind unter anderen: Die ausführliche und differenzierte Darstellung eines rationalen Umgangs mit Non-Respondern, die Betonung der Wichtigkeit von therapeutischem Drug-Monitoring für eine optimierte Therapie sowie die adäquate ausführliche Darstellung des Stellenwerts einer Lithium- oder Carbamazepin-Langzeittherapie zur Phasenprophylaxe der unipolaren Depression. (Gerade hier hebt sich das Dokument positiv von verschiedenen US-amerikanischen Publikationen ab!) Kritikpunkte sind: Für den Leser sind das Erstellungsdatum der Literaturrecherche und damit der Aktualitätsgrad nicht klar ersichtlich. Dies wäre beispielsweise wichtig, um kritisch beurteilen zu können, ob die Autoren das Problem der Provokation suizidaler Handlungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen durch SSRI bewusst ausgeblendet haben (es findet sich keinerlei Hinweis dazu) oder ob dies auf den Mangel an seinerzeit nicht allgemein verbreiteten Erkenntnissen zurückzuführen ist. Potenzielle Interessenkonflikte

der Autoren werden nicht transparent gemacht. Erstaunlich ist auch, dass unter den Therapiezielen weder die Verhinderung eines Suizids noch die Senkung der zwei- bis dreifach erhöhten Gesamtmortalität der Depression genannt werden. Gerade im Rahmen einer internationalen Leitlinie wäre dies wichtig, um auch den Zulassungsbehörden endlich einmal zu dokumentieren, dass die Senkung der Sterblichkeit ein entscheidender Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit langfristiger antidepressiver Therapien sein sollte. Schließlich wäre in dieser deutschen Ausgabe die Möglichkeit gegeben gewesen, sich von dem altmodischen und pharmakologisch sinnlosen Begriff der „Trizyklika“ zu verabschieden und stattdessen den von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geprägten und von repräsentativen Lehr- und Handbüchern übernommenen Begriff der „NSMRI“ (nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren) zu propagieren.

Für die Information der hausärztlich tätigen Ärzteschaft, aber auch der fachärztlich tätigen Kollegen stellt das kompakte Buch fraglos eine besonders wertvolle Quelle des derzeitigen Erkenntnisstands auf dem Gebiet der Depressionsbehandlung dar.

Prof. Dr. med.

B. Müller-Oerlinghausen, Berlin

Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie

Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)*

Was gibt es Neues?

- Bei Patienten mit asymptomatischen hochgradigen Karotisstenosen (>60 % nach doppler- oder duplexsonographischen Kriterien) ist die Endarteriektomie in den Händen eines erfahrenen Gefäßchirurgen in der Lage, das Schlaganfallrisiko zu reduzieren (A). Der Benefit ist bei Frauen deutlich geringer als bei Männern. Die Number needed to treat (NNT) beträgt 40 für die Verhütung schwerer Schlaganfälle inklusive der perioperativen Mortalität (bezogen auf 5 Jahre).
- Für den präventiven Effekt der Karotisendarteriektomie in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei symptomatischen Karotisstenosen

ist der Zeitpunkt der Operation kritisch. Wird die Operation später als 14 Tage nach dem initialen Ereignis vorgenommen, ist sie nicht mehr präventiv wirksam (B).

- Vor, während und nach der Karotisoperation sollte die Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure fortgeführt werden (C).
- Acetylsalicylsäure ist in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam (A). Bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter >45 Jahre werden Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert (B).
- Die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention des Schlaganfalls ist nicht wirksamer als eine Clo-

pidogrel-Monotherapie, führt aber zu einer signifikanten Zunahme lebensbedrohlicher und schwerer Blutungskomplikationen (↑↑).

- Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten sind in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksamer als Acetylsalicylsäure, führen aber zu einer signifikanten Zunahme der Blutungskomplikationen (↓↓↓).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Primärprävention – Risikofaktoren

- Zur Primärprävention des Schlaganfalls gehört ein „gesunder Lebens-

**Nachdruck aus: Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.*

Expertengruppe

H. C. Diener, Universitätsklinik für Neurologie Essen

J.-R. Allenberg, Gefäßchirurgie, Universität Heidelberg

C. Bode, Kardiologie, Universität Freiburg

O. Busse, Neurologische Klinik Minden

F. Forsting, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen

A. J. Grau, Neurologische Klinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

R. L. Haberl, Neurologische Klinik München-Harlaching

W. Hacke, Universitätsklinik für Neurologie Heidelberg

G. F. Hamann, Neurologie, Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden

M. Hennerici, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim

M. Grond, Neurologische Klinik Siegen

B. Ringelstein, Universitätsklinik für Neurologie Münster

P. A. Ringleb, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

Federführend:

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de

Evidenzklassen

↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studien) oder durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z.B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

↓↓ Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.

↔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungsstärken

- A** Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz
- B** Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz
- C** Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

Die Einstufung der Empfehlungsstärke kann neben der Evidenzstärke die Größe des Effekts, die Abwägung von bekannten und möglichen Risiken, Aufwand, Verhältnismäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder ethische Gesichtspunkte berücksichtigen.

stil“ mit mindestens 30 min Sport dreimal pro Woche und einer obst- und gemüsereichen Kost oder mediterranen Kost (A). Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Fettstoffwechselstörung) sollten regelmäßig kontrolliert und dann behandelt werden (B).

- Patienten mit arterieller Hypertonie (RR systolisch >140 mmHg, diastolisch >90 mmHg, Diabetiker: RR systolisch >130 mmHg, diastolisch >85 mmHg) müssen mit Diät (DASH-Diät, kochsalzarme Kost), Ausdauersport und/oder Antihypertensiva behandelt werden (A). Hierbei ist der präventive Effekt der Antihypertensiva umso ausgeprägter, je stärker der Blutdruck reduziert wird (A). Die einzelnen Antihypertensiva unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Schlaganfallpräventiven Wirkung (A). Alphablocker sind weniger wirksam als andere Antihypertensiva (B).
- Raucher sollen den Nicotinkonsum einstellen. In ihrer Wirksamkeit belegt sind pharmakologische (Nicotinpflaster, Nicotinkaugummi, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Bupropion) oder nicht pharmakologische Hilfen (Verhaltenstherapie, Gruppenarbeit; B).
- Patienten mit einer koronaren Herzkrankung (KHK) oder Zustand nach Herzinfarkt und einem LDL-Cholesteroll-Wert >100 mg/dl sollen mit einem CSE-Hemmer („Statin“) behandelt werden (A). Bei Personen ohne KHK und keinem oder einem vaskulären Risikofaktor soll ein CSE-Hemmer gegeben werden bei LDL-Werten >160 mg/dl, bei mittlerem Risiko und LDL >130 mg/dl und >100 mg/dl und mehreren vaskulären Risikofaktoren. Die Datenlage ist am besten für Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.
- Diabetiker sollen mit Diät, regelmäßiger Bewegung, Antidiabetika und bei Bedarf Insulin behandelt werden (B). Normoglykämische Werte sollten angestrebt werden. Bei Diabetikern ist die Bedeutung der antihypertensiven Behandlung mit

ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten („Sartanen“) und der Gabe von CSE-Hemmern bezüglich der Schlaganfallprävention von besonderer Bedeutung (B).

Primärprävention – Vorhofflimmern

- Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankung, Herzinsuffizienz, Alter über 75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 (A). Bei Patienten im Alter über 75 Jahren sollte eine INR um 2,0 angestrebt werden. Bei der seltenen sog. *lone atrial fibrillation*, d.h. Vorhofflimmern, Alter unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren ist keine Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung notwendig. Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100–300 mg) empfohlen. Acetylsalicylsäure wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulanzen wie zerebrale Mikroangiopathie, beginnender Demenz und erhöhter Sturzgefahr.
- Orale Antikoagulation zur Schlaganfallprävention über mehr als 3 Monate nach Ersatz einer Herzklappe mit einer Bioprothese ist nicht notwendig.
- Ein asymptomatisches offenes Foramen ovale mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma (ASA) ist nicht behandlungsbedürftig (A).

Primärprävention – Thrombozytenfunktionshemmer

Acetylsalicylsäure ist in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam (A). Bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter >45 Jahre werden Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert (B).

Primärprävention – Hochgradige Abgangsstenose der A. carotis interna

Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad

von >60% nach doppler- oder duplexsonographischen Kriterien reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko. Dies gilt aber nur, wenn die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen unter 3% liegen (A) (↑↑↑). Die Lebenserwartung sollte >5 Jahre sein.

Sekundärprävention des Schlaganfalls – Risikofaktoren

- Die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie reduziert das Schlaganfallrisiko (↑↑↑) (A). Die Kombination von Perindopril plus Indapamid ist signifikant wirksamer als Placebo (↑), und Eprosartan ist signifikant wirksamer als der Calcium-Antagonist Nitrendipin (↑). Ramipril reduziert bei Patienten nach Schlaganfall vaskuläre Endpunkte, aber nicht das Schlaganfallrisiko.
- Wahrscheinlich sind aber alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam (B).
- Die Behandlung des Diabetes mellitus reduziert das Schlaganfallrisiko (C), wobei dies aber in prospektiven Studien bisher nicht gut untersucht ist.
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterols CSE-Hemmer eingesetzt werden (↑↑↑) (A). Zielwerte für LDL sollten zwischen 70 und 100 mg/dl liegen.
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie ohne KHK kann Simvastatin (40 mg) gegeben werden. Damit wird aber überwiegend das allgemeine vaskuläre Risiko gemindert (↑) (B). Wahrscheinlich sind auch die anderen CSE-Hemmer wirksam (C).
- Die Behandlung der Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (↓↓↓) (B).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (↓↓↓) (B).

Sekundärprävention – Thrombozytenfunktionshemmer

- Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (↑↑) (A). Dies gilt für Acetylsalicylsäure (50–150 mg), Acetylsalicylsäure (2 x 25 mg) plus Dipyridamol (2 x 200 mg) und Clopidogrel (75 mg) (A).
- Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult und geringem Rezidivrisiko (<4%/Jahr) wird die tägliche Gabe von 50–150 mg Acetylsalicylsäure empfohlen (B).
- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥4% pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen (B).
- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (≥4%/Jahr) und zusätzlicher peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (C).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure wird Clopidogrel empfohlen (A).
- Bei Patienten, die unter Acetylsalicylsäure-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der Acetylsalicylsäure-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpen-Hemmer empfohlen (B).
- Acetylsalicylsäure in Dosierungen >150 mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (↑↑).
- Die Kombination von Clopidogrel plus ASS hat keine bessere Wirksamkeit als eine Clopidogrel-Monotherapie, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (↑↑↑).
- Die Dauer einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (C).
- Kommt es unter Acetylsalicylsäure zu einem erneuten ischämischen

Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden. Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat (<4%/Jahr), wird die Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure fortgesetzt (C). Ansonsten siehe oben.

- Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg Acetylsalicylsäure über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden (↑) (C).
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten sollten nicht zur Sekundärprävention des Schlaganfalls eingesetzt werden (A) (↓↓). Sie sind nicht besser wirksam als Acetylsalicylsäure, ihr Einsatz geht aber mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko einher.

Sekundärprävention – Vorhofflimmern

- Bei Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere mit Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 3,0 empfohlen (↑) (A).
- Nach TIA und leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3 bis 5 Tagen begonnen werden (C).
- Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen wird die Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,5 fortgeführt (⇔) (C).
- Bei Patienten mit biologischer Klappe und zerebraler Ischämie wird eine temporäre Antikoagulation für 3 Monate empfohlen (⇔) (C).

Sekundärprävention – Offenes Foramen ovale (PFO)

- Bei Patienten mit alleinigem PFO, gleich welcher Größe, und erstem zerebralen ischämischen Ereignis erfolgt eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (100–300 mg) (B).
- Kommt es zu einem Rezidiv unter Acetylsalicylsäure oder besteht ein PFO mit ASA (Vorhofseptumaneurysma) erfolgt eine orale Antikoagu-

lation mit einer INR von 2,0–3,0 (für mindestens 2 Jahre) (C).

- Kommt es zu einem weiteren Rezidiv oder bestehen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, erfolgt ein interventioneller PFO-Verschluss (Schirmverschluss) (C).

Sekundärprävention – Hochgradige Karotisstenose

- Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie durchgeführt werden (↑↑↑) (A). Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Stenosegrad von 70–95 % zu. Der Nutzen der Operation ist geringer bei einem Stenosegrad zwischen 50 % und 70 %, bei subtotalen Stenosen, bei Frauen und wenn die Operation jenseits der 2. Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird (↑) (B).
- Der Nutzen der Operation geht bei einer Komplikationsrate von >6 % verloren (↑↑↑).
- Der Zeitraum zwischen Ereignis und Operation sollte mit Thrombozytenfunktionshemmern überbrückt werden. Acetylsalicylsäure soll vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (B). Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor der Operation durch Acetylsalicylsäure ersetzt werden (C).
- Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind neurosonologische Verfahren, MR- oder CT-Angiographie ausreichend (A). Eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (B).
- Die Karotisangioplastie mit Stenting ist im Moment noch kein Routineverfahren. Ein Stenting kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hochsitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (C). Isolierte Angioplastie ohne Stenting sollte angesichts der hohen Restenoserate nicht mehr durchgeführt werden (C).
- Vor, während und nach Stenting erfolgt eine Prophylaxe mit Clopido-

grel (75 mg) plus Acetylsalicylsäure (100 mg) für 1 bis 3 Monate.

Intrakranielle Stenosen

- Bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen ist eine Antikoagulation mit einer INR von 3,0 nicht wirksamer als die Gabe von 1 300 mg Acetylsalicylsäure (↓↓), führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen und kann daher nicht empfohlen werden (B). Angesichts der schlechten Verträglichkeit von 1 300 mg Acetylsalicylsäure empfehlen wir eine Prophylaxe mit 100–300 mg Acetylsalicylsäure (C).
- Bei Rezidivereignissen kann eine Stentimplantation erwogen werden (C). Anschließend erfolgt die Gabe von 75 mg Clopidogrel und 100 mg Acetylsalicylsäure über einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten (C).

Antikoagulation – Frühe Sekundärprophylaxe

- Die PTT-wirksame Heparinisierung ist zur Behandlung des Schlaganfalls nicht indiziert (↓↓) (A).
- Dies gilt auch für Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern (↓) (A).
- Bei speziellen Indikationen müssen Risiko und Nutzen abgewogen werden.
- Heparin in niedriger Dosis und niedermolekulare Heparine reduzieren das Risiko von tiefen Beinvenenthrombosen bei Schlaganfallpatienten mit paretischem Bein und bei Bettlägerigkeit (↑↑) (B). Belegt ist dies für Nadroparin, Tinzaparin und Certoparin (↑).

Primäre Prävention

Ziele

Das Ziel der primären Prävention ist die Vermeidung von zerebralen Ischämien oder transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) bei Patienten ohne bisherige zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Hierbei können vier Untergruppen von Patienten unterschieden werden:

- Völlig gesunde Personen
- Personen ohne wesentliche Vorerkrankungen, aber mit vaskulären Risikofaktoren
- Personen mit asymptomatischen Stenosen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien
- Patienten mit vaskulären Erkrankungen in anderen Gefäßgebieten (Herzinfarkte, KHK oder PAVK)

Grundsätzlich sollte eine aufsteigende Risikogefährdung in den vier Gruppen angenommen werden, welche die Strategien der Prävention beeinflussen sollte. Leider bestehen keine vergleichenden Untersuchungen zu dem Effekt der primären Schlaganfallprävention zwischen den unterschiedlichen Patientenkollektiven.

Epidemiologie

Je nach geographischer Einteilung rechnet man mit 100 bis 700 Schlaganfällen pro 100 000 Menschen und Jahr. Derzeit finden sich die höchsten Inzidenzen in den osteuropäischen Ländern und relativ niedrige Raten in den westeuropäischen Ländern, Skandinavien und Nordamerika [85].

Untersuchungen

Notwendig:

Erfassung der vaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Cholesterolverwert, ggf. Untersuchung von LDL- und HDL-Cholesterolverwert), EKG, neurologische und internistische Untersuchung.

Im Einzelfall erforderlich:

Ultraschall der extrakraniellen Arterien, Echokardiographie, Computertomographie (CT) zum Ausschluss klinisch stummer Ischämien oder einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie bei langjähriger arterieller Hypertonie.

Therapie

Empfohlene Behandlung

- Zur Primärprävention des Schlaganfalls gehört ein „gesunder Lebens-

stil“ mit mindestens 30 min Sport dreimal pro Woche und einer obst- und gemüsereichen Kost bzw. mediterraner Kost (A). Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten regelmäßig kontrolliert (Blutdruck, Blutzucker, Fettstoffwechselstörung) und dann behandelt werden (B).

- Patienten mit arterieller Hypertonie (RR systolisch >140 mmHg, diastolisch >90 mmHg, Diabetiker: RR systolisch >130 mmHg, diastolisch >85 mmHg) müssen mit Diät (DASH-Diät, kochsalzarme Kost), Ausdauersport und/oder Antihypertensiva behandelt werden (A). Hierbei ist der präventive Effekt der Antihypertensiva umso ausgeprägter, je stärker der Blutdruck reduziert wird. Die einzelnen Antihypertensiva unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer schlaganfallpräventiven Wirkung (A). Alphablocker sind weniger wirksam als andere Antihypertensiva (B).
- Raucher sollen den Nicotinkonsum einstellen. In ihrer Wirksamkeit belegt sind pharmakologische (Nicotinpflaster, Nicotinkaugummi, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Bupropion) oder nichtpharmakologische Hilfen (Verhaltenstherapie, Gruppenarbeit) (B).
- Patienten mit einer koronaren Herzkrankung oder Zustand nach Herzinfarkt und einem LDL >100 mg/dl sollen mit einem CSE-Hemmer behandelt werden (A). Bei Personen ohne KHK und keinem oder einem vaskulären Risikofaktor soll ein CSE-Hemmer gegeben werden bei LDL-Werten >160 mg/dl, bei mittlerem Risiko und LDL >130 mg/dl und >100 mg/dl und mehreren vaskulären Risikofaktoren. Die Datenlage ist am besten für Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.
- Diabetiker sollen mit Diät, regelmäßiger Bewegung, Antidiabetika und bei Bedarf Insulin behandelt werden (B). Normoglykämische Werte sollten angestrebt werden. Bei Diabetikern ist die Bedeutung der antihypertensiven Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-

II-Rezeptorantagonisten und der Gabe von CSE-Hemmern bezüglich der Schlaganfallprävention von besonderer Bedeutung (B).

- Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankung, Herzinsuffizienz, Alter über 75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 (A). Bei Patienten im Alter über 75 Jahre sollte eine INR um 2,0 angestrebt werden. Bei der seltenen sog. lone atrial fibrillation, d. h. Vorhofflimmern, Alter unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren ist keine Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung notwendig. Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100–300 mg) empfohlen. ASS wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulationen wie zerebrale Mikroangiopathie, beginnender Demenz und erhöhter Sturzgefahr.
- Orale Antikoagulation zur Schlaganfallprävention über mehr als 3 Monate nach einem Ersatz einer Herzklappe mit einer Bioprothese ist nicht notwendig.
- Ein asymptomatisches offenes Foramen ovale mit oder ohne ASA ist nicht behandlungsbedürftig (A).
- Acetylsalicylsäure ist in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam (A). Bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter >45 Jahre werden Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert (B).
- Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad von >60 % nach Doppler- und duplexsonographischen Kriterien reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko. Dies gilt aber nur, wenn die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen unter 3 % liegt (↑↑↑) (A). Die Lebenserwartung sollte >5 Jahre sein.

Nichtempfohlene Behandlung

- Alkohol sollte nicht zur Primärprophylaxe getrunken werden (C).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause erhöht das Schlaganfallrisiko (↑↑↑) (A).
- Vitamine, insbesondere Vitamin E, A und C, sind primärprophylaktisch nicht wirksam (A).
- Knoblauchpräparate und sog. Nootropika sind zur Prophylaxe des Schlaganfalls nicht wirksam (B).
- Polypragmatische Therapien mit Kombination von Vitaminen, ASS, CSE-Hemmern, Folsäure, Spurenelementen werden nicht empfohlen (B). Es gibt umgekehrt Berichte, dass Antioxidanzien (Vitamin E und C) die Wirkung von CSE-Hemmern negativ beeinflussen können.
- Thrombozytenfunktionshemmer wie Clopidogrel, Ticlopidin oder die Kombination von ASS plus Dipyridamol sollten nicht zur Primärprophylaxe eingesetzt werden (B).
- ASS und orale Antikoagulation sollten nicht kombiniert eingesetzt werden. Die Kombination von 325 mg ASS/Tag und eine Antikoagulation mit einer INR von 1,2–1,5 bietet keinen Vorteil bei Patienten mit Vorhofflimmern (B).
- Operation einer asymptomatischen Karotisstenose bei Operateuren mit

einer Komplikationsrate von >3 % (B).

- Es gibt derzeit keine ausreichend validen Daten, dass Patienten mit asymptomatischen Karotisstenosen von der PTA oder Stenteinlage profitieren (C).
- Die Antikoagulation bei Patienten mit Mitralklappenprolapsyndrom ist nicht indiziert (A).
- Eine Behandlung erhöhter Homocysteinwerte mit B-Vitaminen und Folsäure wird nicht empfohlen (B).

Identifikation und Behandlung vaskulärer Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie besitzt den höchsten Stellenwert in der Primärprävention des Schlaganfalls. Gemäß zahlreicher, qualitativ hochwertiger Studien führt die Behandlung des Bluthochdrucks zu einer ausgeprägten Risikoreduktion sowohl von ischämischen als auch von hämorrhagischen Insulten. Bereits eine geringe und leicht erreichbare Senkung des systolischen Blutdrucks um 5–6 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um 2–3 mmHg führt zu einer etwa 40%igen relativen Risikoreduktion [34]. Die absolute RR beträgt etwa 0,5 % jährlich (NNT=200), so dass 200 Patienten mit Hyperto-

Tab. 1. Faktoren, die das Risikoprofil von Patienten mit arterieller Hypertonie beeinflussen. Zur Risikostratifizierung gemäß WHO werden die Kategorien I, II und III herangezogen

Kategorie	Beschreibung
I. Vaskuläre Risikofaktoren zur Stratifizierung	Positive Familienanamnese für vaskuläre Krankheiten (nur Verwandte 1. Grades) Männer >55 J., Frauen >65 J. Rauchen Hyperlipidämie Diabetes mellitus
II. Endorganschäden	Linksherzhypertrophie Nephropathie: Mikroalbuminurie, Proteinurie oder leichte Creatininerhöhung Hypertensive Retinopathie Nachweis arteriosklerotischer Plaques in den großen Arterien (z. B. Karotisarterien)
III. Folge-, Begleitkrankheiten	Ischämischer Hirninsult KHK, Myokardinfarkt, ACVB-OP PAVK

KHK = koronare Herzkrankheit, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACVB-OP = aortokoronare venöse Bypass-Operation

nie behandelt werden müssen, um ein Schlaganfallereignis zu verhindern. Dieser Effekt wird für sämtliche Altersklassen und Hypertonieformen beobachtet, auch für >80-Jährige und solche mit isolierter systolischer Hypertonie [113, 114]. Ab wann eine antihypertensive Behandlung erfolgen sollte, ist abhängig von anderen Risikofaktoren, Endorganschäden und Folge-/Begleitkrankheiten gemäß einer Empfehlung der WHO und der Deutschen Hochdruckliga. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die vaskulären Risikofaktoren, die Grundlage der Therapieempfehlungen sind.

Auch der Zielbereich, bis zu dem der Blutdruck gesenkt werden sollte, ist abhängig vom Risikoprofil und liegt bei Diabetikern grundsätzlich niedriger. Als Minimalziele gelten Obergrenzen von systolisch <140 mmHg und diastolisch <90 mmHg. Grundsätzlich nimmt die präventive Wirkung linear mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung zu, so dass bei guter Toleranz eine Senkung bis in den optimalen Blutdruckbereich (<120/80 mmHg) zu empfehlen ist.

Auf jeden Fall sollten jedem Patienten vor Beginn einer medikamentösen Therapie die Bedeutung nichtmedikamentöser Maßnahmen veranschaulicht werden. Letztere sollten immer in die Therapie einbezogen werden und sind vor allem bei jüngeren Menschen sehr wirksam. Hinsichtlich der medikamentösen antihypertensiven Therapie bestehen keine gesicherten Differenzen zwischen den folgenden 5 Substanzklassen:

1. Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer,
2. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT-Blocker),
3. Betablocker,
4. Calciumkanalblocker,
5. Diuretika [46, 62] (↑↑↑).

Der Vergleich der sog. konventionellen Blutdrucksenker (Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Hydrochlorothiazid plus Amilorid) mit neueren Medikamenten (Enalapril, Lisonopril, Felodipin, Isradipin) ergab keine signifikanten Unterschiede der Schlaganfallrate bei älteren Menschen [68]. Daher können Vertreter dieser Substanzklassen sämtlich als Me-

dikamente der 1. Wahl angesehen werden. Es zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer geringfügigen Überlegenheit in der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Calciumkanalblocker gegenüber den anderen Substanzklassen [114]. Losartan ist wirksamer als Atenolol [36, 88]. Allerdings bestanden bislang keine überzeugenden Differenzen für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre Ereignisse. Dagegen ist die präventive Wirksamkeit von Alpha-Rezeptorenblockern eindeutig schlechter, so dass diese Substanzklasse nicht als Therapieoption der 1. Wahl anzusehen ist [118] (↑). Gemäß aktuellen Empfehlungen ist eine primäre Kombinationstherapie (z.B. ACE-Hemmer oder Betablocker plus Diuretikum) der Stufentherapie (Beginn Monotherapie → andere Monotherapie) gleichwertig. Diätetische Maßnahmen (kochsalzarme Kost und eine Diät mit vielen Früchten, Gemüse, fettarmer Milch, Geflügel, Fisch und Getreide) können effizient den Blutdruck senken, wie die DASH-Studie [105] zeigen konnte. Hier kam es unter der speziellen DASH-Diät und Kochsalzreduktion zu einer mittleren RR-Senkung von rund 11 mmHg. Eine entsprechende primärpräventive Auswirkung auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen (allerdings waren die Fallzahlen nicht groß genug).

Nicotinabstinenz

Rauchen erhöht das Schlaganfallrisiko um den Faktor 1,8 [57]. Randomisierte Studien zum Effekt des Einstellens des Rauchens fehlen. Epidemiologische Studien zeigen, dass durch Nicotinabstinenz das erhöhte Insultrisiko eindeutig reduziert werden kann. Bemerkenswerterweise wird bereits nach 12-monatiger Abstinenz ein auf die Hälfte reduziertes vaskuläres Risiko beobachtet, nach weiteren 5 Jahren liegt das vaskuläre Risikoprofil nur knapp oberhalb eines Nichtraucherers [83, 132, 133]. Umfragen haben ergeben, dass etwa 70 % aller Raucher gerne abstinent werden würden, 30 % schon

mindestens einen erfolglosen Versuch unternommen haben, aber nur die Wenigsten dies erreichen. Aus alleiniger Willensanstrengung heraus gelingt nur etwa 3 % der Raucher eine dauerhafte Abstinenz. Diese Erfolgsquote kann durch professionelle Hilfe gesteigert werden. Ein kurzes ärztliches Aufklärungsgespräch inklusive Empfehlung, das Rauchen einzustellen, führt statistisch nur bei 5 % zur Abstinenz, durch ausführliches Informationsmaterial und Beratung durch einen Spezialisten kann diese Rate auf 10 % erhöht werden. Neben begleitenden Verhaltensmaßnahmen führt eine Nicotinersatztherapie jeweils zu einer weiteren Verdoppelung dieser Erfolgsrate und sollte bei suffizienter Motivation und bereits gescheiterten Abstinenzversuchen erwogen werden. Nicotinersatztherapie kann in Form von Pflastern, Nasenspray oder Kaugummi erfolgen. Nicotinabstinenz ist ein kostengünstiges und effektives Instrument zur Primärprävention, führt zu einer signifikanten Risikoreduktion und sollte jedem Raucher nahe gelegt werden (↑). Bei suffizienter Motivation sollte eine Nicotinersatztherapie erwogen werden.

CSE-Hemmer-Therapie der Hypercholesterolämie

In vaskulären Primärpräventionsstudien konnte durch CSE-Hemmer-Therapie eine Reduktion der Mortalität und der Myokardinfarktrate um 30 bis 40 % und eine Reduktion der Schlaganfallrate um 11 bis 30 % erzielt werden. In der ALLHAT-Studie wurde mit Pravastatin versus Placebo eine nichtsignifikante Schlaganfallreduktion von 11 % erzielt [119]. In der Heart Protection Study wurde eine signifikante 25%ige Risikoreduktion nachgewiesen [74]. Eine aktualisierte Übersicht beziffert die durchschnittliche Risikoreduktion für Schlaganfälle durch CSE-Hemmer-Therapie auf 21 % [7]. Die Ergebnisse von Studien zur Behandlung der Hypercholesterolämie, die exklusiv auf die Primärprävention des Schlaganfalls ausgerichtet sind, stehen allerdings noch aus. In der CARDS-Studie wurden 2838 Diabetiker entweder mit Atorvastatin 10 mg oder Placebo behandelt.

Bezogen auf die Schlaganfälle betrug die Risikoreduktion 48 %, wobei die absoluten Zahlen 39 Schlaganfälle in der Placebogruppe und 21 in der Atorvastatin-Gruppe betrugen [32]. Gemäß aktuellen Leitlinien wird eine medikamentöse Lipidsenkung vom LDL-Wert und dem individuellen Risikoprofil abhängig gemacht. Bei fehlenden zusätzlichen Risikoindikatoren sollte ein LDL-Wert von <130 mg/dl vorliegen oder ggf. therapeutisch erzielt werden. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus [32], eines hohen vaskulären Risikoprofils oder einer KHK sollte der LDL-Wert <100 mg/dl liegen. Es kann mittlerweile als gesichert angesehen werden, dass die CSE-Hemmerwirkung auch auf cholesterunabhängigen Effekten beruht. So wurden antiinflammatorische, plaquesstabilisierende, vasodilatatorische und blutdrucksenkende Effekte beschrieben.

Antidiabetische Therapie

Obwohl der Diabetes mellitus ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle ist, konnte bislang in keiner Primärpräventionsstudie ein signifikant reduziertes Risiko für Schlaganfälle oder andere makrovaskuläre Komplikationen durch eine strikte antidiabetische Therapie belegt werden. In der UKPDS-Studie, der aktuellsten randomisierten Studie zu dieser Thematik, fand sich in der Therapiegruppe dagegen eine 25%ige Risikoreduktion für mikrovaskuläre Folgekrankheiten [115]. In der Steno-2-Studie führt eine intensivierte antidiabetische Behandlung gegenüber der konventionellen Leitlinien-orientierten Therapie zu einer 50%igen Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen [54]. Auch durch Senkung des antihypertensiven Zielbereichs kann das Schlaganfallrisiko, unabhängig von der antidiabetischen Therapie, nahezu halbiert werden. Allgemein wird eine Blutdruckkontrolle auf Werte <130/85 mmHg empfohlen. Dabei sollte bei Diabetikern eine Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Al-dosteron-Systems (RAAS) erfolgen, so dass ACE-Hemmer und AT₁-Blocker zu bevorzugen sind.

Gewichtsreduktion

Die Reduktion der Adipositas besitzt einen intermediären Effekt auf das Schlaganfallrisiko durch positive Beeinflussung anderer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterolemie und Diabetes mellitus ($\Leftrightarrow$). Ergebnisse aus randomisierten Studien liegen hierzu aber nicht vor.

Sportliche Aktivität

Sportliche Betätigung besitzt, ähnlich wie die Beseitigung der Adipositas, vor allem indirekte Effekte auf das Schlaganfallrisiko durch Modifikation anderer Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie, Hypercholesterolemie und Diabetes mellitus. Zusätzlich wurden günstige Wirkungen auf die Blut rheologie und die Thrombozytenreaktivität beschrieben. In mehreren Studien fand sich geschlechtsunabhängig eine relative Risikoreduktion um etwa 40 bis 60 % durch regelmäßige körperliche Aktivität [1, 86, 87]. Voraussetzung dieser Aktivität war, dass sie entweder zu Herzschlagbeschleunigung oder zu vermehrter Schweißproduktion führte. Es wurde sowohl das Risiko für ischämische Insulte als auch für Hirnblutungen reduziert, was vor allem der damit verbundenen Blutdruckreduktion zuzuschreiben ist. Bemerkenswert ist, dass offensichtlich keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern eher ein konstanter Klasseneffekt vorliegt. So war die Risikoreduktion in der Physicians Health Study und der Framingham Study für 1x wöchentliche bzw. geringe sportliche Betätigung ähnlich effektiv wie mehrmals wöchentliche oder starke Aktivitäten.

Vitamintherapie bei Hyperhomocysteinämie

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch Modifikation der Ernährung mit Erhöhung der Zufuhr von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure oder durch deren direkte Zufuhr die Serum-Homocystein-Spiegel gesenkt werden. In einer groß angelegten Untersuchung zeigte sich, dass durch Anreicherung von Müsliprodukten mit Folsäure der Serum-Folsäure-Spiegel um 60 % ge-

steigert und der Homocystein-Spiegel um 10 bis 15 % gesenkt werden konnte. Hingegen steht weiterhin der Beweis aus, dass durch Senkung des Homocystein-Serum-Spiegels auch das zerebro- oder kardiovaskuläre Risiko reduziert werden kann.

Andere Risikofaktoren

Weibliche *Geschlechtshormone*, sei es zur Kontrazeption oder zur postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT), erhöhen das Risiko vaskulärer Ereignisse inklusive Schlaganfall. Dies gilt auch für eine Östrogensubstitution bei hysterektomierten Frauen. Die HRT hat keinen protektiven Effekt auf die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität ($\uparrow\uparrow$) [9, 22, 59]. *Migräne* ist ein Risikofaktor für den Schlaganfall [44, 93]. Allerdings ist das Risiko nur für Frauen erhöht, die unter einer Migräne mit Aura und Hypertonie leiden sowie rauchen und die Pille nehmen. Prospektive Prophylaxestudien gibt es nicht. Risikopatientinnen müssen aber ihre Risikofaktoren behandeln. Zu folgenden, noch nicht abgesicherten Risikofaktoren liegen keine Daten zur Primärprävention des Schlaganfalls vor: obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Infektion, chronische Inflammation und Depression.

Thrombozytenfunktionshemmer

In zwei großen Untersuchungen wurde der primärprophylaktische Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS; „Aspirin“) untersucht [98, 124]. Es konnte eine signifikante Risikoreduktion für Herzinfarkte, aber keine Risikoreduktion für Hirninfarkte gezeigt werden ($\uparrow\uparrow$). Intrakranielle Blutungen waren unter ASS häufiger. Die Nurses' Health Study konnte auch an Frauen keinen Vorteil für ASS in der Schlaganfallprävention zeigen [80]. In der Women's Health Study ergab sich allerdings ein Nutzen von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention bei Frauen im Alter >45 Jahre (RRR = 17 %) [100]. Eine große Metaanalyse mit über 250 000 Personen aus fünf Studien [71] konnte mit 75–650 mg ASS/Tag keinen Vorteil für ASS finden, da das jährliche Schlaganfallrisiko in

diesen Studien sehr gering (0,3 %) war und eine relative Risikoerhöhung von 8 % für intrazerebrale Blutungen auftrat. In der Primary-Prevention-Project-Studie hatten Diabetiker keinen Benefit von einer prophylaktischen Gabe von ASS [33].

Vorhofflimmern (AF)

In einer Metaanalyse aus fünf randomisierten Studien zur Primärprävention bei AF konnte durch eine orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,0–3,0 eine 70%ige RR gegenüber Placebobehandlung erzielt werden (↑↑) [70]. Die absolute RR durch eine effektive Antikoagulation beträgt etwa 3 %/Jahr, was einer NNT von 33 entspricht. Eine geringfügige Antikoagulation mit Ziel-INR von 1,5–1,9 (sog. „Marcumar light“) besitzt nahezu keinen Nutzen. Auch eine stärkere Antikoagulation mit Ziel-INR von 3,0–3,9 führte aufgrund der erhöhten Rate von Hirnblutungen nur zu einer ca. 40%igen Reduktion aller Schlaganfallsyndrome. Eine exponentieller Anstieg des Hirnblutungsrisikos ist ab einer INR >4,5 zu beobachten: Jede INR-Erhöhung ab diesem Wert um ~0,5 Punkte (also auf 5,0–5,5 etc.) erzeugt ein nahezu verdoppeltes Hirnblutungsrisiko. ASS, das in den Studien in einer Dosierung von 75 oder 325 mg/Tag verabreicht wurde, besitzt ebenfalls einen insultprotektiven Effekt, die Risikoreduktion beträgt jedoch nur etwa 20 % [70].

Da das Insultrisiko jedoch stark vom AF-Typ und dem vaskulären Risikoprofil abhängig ist, wird eine differenzierte Primärprävention empfohlen (s. **Tab. 2**). Bei Patienten <65 Jahre ohne weitere RF besteht ein geringes Schlaganfallrisiko, so dass keine gesicherte Indikation für eine antihämostatische Therapie besteht, optional kann eine ASS-Therapie erfolgen. Patienten <65 mit Risikofaktoren und solche im Alter von 65 bis 75 Jahren ohne Risikofaktoren besitzen ein intermediäres Risiko und sollten zumindest mit ASS behandelt werden. Patienten mit hohem Thrombembolierisiko dagegen sollten dauerhaft und konsequent oral antikoaguliert werden. Derzeit ist unklar, wie Patienten im Al-

Tab. 2. Risikostratifizierung von Patienten mit AF [nach 53]. Für die Einstufung in die Gruppe mit intermediärem oder hohem Risiko genügt das Vorhandensein eines der aufgeführten Faktoren. Für die Einstufung in die Niedrigrisikogruppe müssen beide Voraussetzungen erfüllt sein

Hohes Risiko (ein Faktor ausreichend)	Intermediäres Risiko (ein Faktor ausreichend)	Geringes Risiko (beide Faktoren obligat)
Alter > 75	Alter 65–75	Alter < 65
Linksventrikuläre Dysfunktion	Diabetes mellitus	Keine Risikofaktoren
Schlecht eingestellte Hypertonie	Gut eingestellte Hypertonie	
> 2 intermediäre Risikofaktoren	Koronare Herzkrankheit	
	Hyperthyreose	

ter >80 Jahren mit AF und weiteren Risikofaktoren behandelt werden sollen. Das Dilemma ist, dass diese Patienten einerseits ein erhöhtes Thrombembolierisiko aufweisen (was eine konsequente Antikoagulation erfordert), gleichzeitig aber ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko besitzen (was eine relative Kontraindikation der Antikoagulation darstellt). Aus Angst vor der höheren Blutungsrate wird bei älteren Patienten häufig keine Antikoagulation durchgeführt. Hart und Halperin [72] empfehlen bei Patienten bis 75 Jahre eine Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2–3 und ab dem 75. Lebensjahr nur noch mit 2,0. Moderne Thrombinantagonisten wie Melagatran haben eine vergleichbare Wirksamkeit wie Vitamin-K-Antagonisten und eine geringere Rate an leichten Blutungskomplikationen (↑) [4]. Schwerwiegende Blutungskomplikationen sind gleich häufig. Der Vorteil dieser Substanzklasse ist der Wegfall von Gerinnungskontrollen und die fixe orale Dosis (2 x 36 mg). Während der Behandlung mit Melagatran kommt es bei ca. 6 % der Patienten zu einem Anstieg der GPT.*

Primärprävention bei anderen kardialen Erkrankungen

Patienten mit angeborenem oder erworbenem *Klappenfehler* oder mit mechanischen Kunstklappen haben einen präventiven Effekt durch orale Antikoagulation [24, 106]. Das jährliche Schlaganfallrisiko beträgt 1 bis 4 % bei mechanischen und 0,2 bis 2,9 % bei Bio-

prothesen. Empfohlen wird eine INR von 2,5–3,5, ein empirisch guter Kompromiss zwischen möglichst effektiver Thromboseprophylaxe und Vermeidung von Blutungskomplikationen. Patienten mit Bioklappen in Mitralsposition werden für 3 Monate antikoaguliert und danach mit ASS behandelt. Schlaganfälle beim akuten Herzinfarkt werden in etwa 2,5 % der Fälle in den ersten 6 Wochen registriert. Eine dauerhafte Antikoagulation sollte bei Herzinfarktpatienten mit schlechter Ventrikelfunktion und begleitendem Vorhofflimmern durchgeführt werden [69].

Die Relevanz des *PFO* (persistierendes offenes Foramen ovale), das bei 20 bis 25 % aller Menschen vorhanden ist, ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Das Schlaganfallrisiko ist bei Patienten mit isoliertem PFO nicht erhöht. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht nur bei einem septalen Aneurysma. Eine routinemäßige Antikoagulation ist in der Primärprävention genauso abzulehnen wie jegliche operative oder interventionelle (Schirmverschluss) Therapien. Einzige Ausnahmen wären große Defekte mit Beeinträchtigung der kardialen Hämodynamik. Hier erfolgt eine Korrektur aber aus kardiologischer und nicht zerebrovaskulär-präventiver Indikation. Patienten mit Mitralklappenprolaps haben kein erhöhtes Schlaganfallrisiko und benötigen daher keine medikamentöse Prophylaxe (↑) [55].

Operation einer asymptomatischen Karotisstenose

Anfang der 90er Jahre wurden kleinere randomisierte prospektive Studien zur Operation asymptomatischer Karotisstenosen publiziert [76, 92, 120], die

* Melagatran wurde im März 2006 vom Markt genommen.

Tab. 3. Übersicht über Evidenzlage und Wirksamkeit von empfohlenen Maßnahmen in der Primärprävention des Schlaganfalls

Art der Intervention	Grad der Empfehlung	Prävalenz in der Bevölkerung	Relative RR	Absolute RR	NNT	Bemerkungen
Antihypertensive Therapie	A	20–40 %	30–40 %	0,5 %	200	Wichtigste präventive Maßnahme
Vorhofflimmern		1 %				
– Antikoagulation	A		70 %	3 %	33	Gesichert bei hohem Risiko
– ASS-Therapie	A		20 %	1 %	100	Bei geringem bis intermediärem Risiko
CSE-Hemmer-Therapie bei Hypercholesterolämie	A	5–10 %	20 %	1 %	100	Nur für Hochrisikopatienten Prävention v.a. von Atherothrombose
Operation asymptomatischer Karotisstenosen (> 60 %)	A	5 %	30–40 %	0,5–1 %	40/5 Jahre	Nur bei sehr geringem OP-Risiko (<2–3 %) wirksam Nur bei hohem vaskulären Risikoprofil zu empfehlen
Nicotinabstinenz	B	20 %	?	?	?	Nach 10 Jahren fast Normalisierung des vaskulären Risikos
Gewichtsnormierung	B	20 %	?	?	?	Mehrdimensionaler Effekt
Sportliche Aktivität	B	–	–	–	–	Mindestens 1 x pro Woche
Antidiabetische Therapie	C	3–5 %	?	?	?	Reduktion von Schlaganfällen nicht belegt Prävention von mikrovaskulären Komplikationen belegt
Antikoagulation bei anderen Herzerkrankungen	C	<0,1 %	?	?	?	Empfohlen bei künstlichen Herzklappen, schwerer links-ventrikulärer Dysfunktion, Klappenvegetation

keinen Nutzen der Intervention aufzuzeigen. Die beiden bislang größten Studien zu dieser Thematik, ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) aus Nordamerika mit 1 600 Patienten [50] und ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) aus Europa mit 3 100 Patienten [65], konnten jedoch übereinstimmend einen primärprophylaktischen Effekt nachweisen. Die absolute RR beträgt – auf einen Zeitraum von 5 Jahren extrapoliert – etwa 5 %, was einer jährlichen Risikoreduktion von 1 % entspricht (NNT=40/5 Jahre). Folgende Patienten-Subgruppen profitierten in der größeren ACST-Studie besonders von der Operation:

- Männer (absolute RR über 5 Jahre 8,2 %),
- jüngere Patienten <65 Jahre (7,8 %),
- Patienten mit nur mäßigen Stenosen von 60 bis 80 % (7,4 %),
- Patienten mit stark erhöhtem Serum-Cholesterin >250 mg/dl (11,4 %).

Keine Unterschiede ergaben sich dagegen für den Blutdruck der Patienten oder die Ultraschallmorphologie der stenosierenden Plaques. Einschränkung ist festzustellen, dass die Operateure in beiden Studien anhand strikter Kriterien ausgewählt wurden. In der ACAS-Studie wurden aufgrund zu hoher Komplikationsraten etwa 40 % aller Antragsteller als Operateure der Studie abgelehnt [96]. Dieser Selektionsprozess führte zu

sehr geringen perioperativen Komplikationsraten von 2,7 % (ACAS) und 3,1 % (ACST). Es muss bezweifelt werden, dass diese Zahlen als repräsentativ für die Gesamtheit aller Operateure angesehen werden können. Vielmehr muss angenommen werden, dass die Komplikationsraten bei unselektierten Operateuren um den Faktor 2 bis 3 höher liegen [19, 20]. Letzteres bewirkt, dass die Karotisoperation dann entweder keinen Nutzen (ab >4 % Komplikationen) besitzt oder sogar schädlich ist (ab >6 % Komplikationen). Für die stentgestützte Ballonangioplastie liegen bislang keine prospektiven randomisierten Studien vor. Fallserien deuten jedoch darauf hin, dass deren periprozedurale Komplikationsrate ähnlich hoch liegt wie bei der Operation. Es gibt gegenwärtig keine Evidenz, dass die endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen eine Reduktion des Schlaganfallrisikos bewirkt (Tab. 3).

Sekundäre Prävention

Das Ziel einer sekundären Prävention ist die Vermeidung einer erneuten zerebralen Ischämie (TIA oder Schlaganfall) nach einem ersten solchen Ereignis. Daten zur Vermeidung weiterer Ereignisse (sog. tertiäre Prävention) werden meist rückwirkend aus Ergebnissen zur Se-

kundärprävention geschlossen, eigene Studien hierzu liegen nicht vor.

Epidemiologie

Einen ersten Schlaganfall überleben rund 80 bis 85 % der Patienten in der Akutphase [60, 135]. Von diesen Patienten erleiden 8 bis 15 % im ersten Jahr ein Zweitereignis. Hierbei ist das Risiko in den ersten Wochen am höchsten und fällt mit zunehmender Zeit zum Indexereignis immer weiter ab [75, 81, 89, 131].

Besonders gefährdet sind Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren oder solche mit begleitender KHK oder PAVK. Bei TIAs sind vor allem Patienten mit zerebralen Symptomen gegenüber jenen mit retinalen Symptomen (Amaurosis fugax) gefährdet sowie Patienten über 60 Jahre mit Symptombdauer länger als 10 min und Symptomen mit Lähmungen oder Sprachstörungen. Das größte Risiko besteht in den ersten drei Tagen nach einer TIA.

Untersuchungen

Obligat

Neurologische und internistische Untersuchung, CT oder MR (DD Ischämie, Blutung, SAB etc.), Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße, (wenn Befund unklar: CTA

oder MRA), Labor, EKG, Echokardiographie (bei Territorialinfarkt).

Fakultativ

Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, spezielles Labor (Ausschluss Vaskulitis, Gerinnungsstörung).

Behandlung der Risikofaktoren

- Die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie reduziert das Schlaganfallrisiko (↑↑) (A). Die Kombination von Perindopril plus Indapamid ist signifikant wirksamer als Plazebo (↑) und Eprosartan ist signifikant wirksamer als der Calciumkanalblocker Nitrendipin (↑). Ramipril reduziert bei Patienten nach Schlaganfall vaskuläre Endpunkte.
- Wahrscheinlich sind aber alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam (B).
- Die Behandlung des Diabetes mellitus reduziert das Schlaganfallrisiko (C), wobei dies aber in prospektiven Studien bisher nicht gut untersucht ist.
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterols CSE-Hemmer eingesetzt werden (↑↑) (A). Zielwerte für LDL sollten zwischen 70 und 100 mg/dl liegen.
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie ohne KHK kann Simvastatin (40 mg) gegeben werden. Damit wird aber überwiegend das allgemeine vaskuläre Herzinfarktisiko gemindert (↑) (B). Wahrscheinlich sind auch die anderen CSE-Hemmer wirksam (C).
- Die Behandlung der Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (↓↓) (B).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (↓↓) (B).

Hypertonie

Die erste große randomisierte Studie zur Behandlung mit Antihypertensiva in der Sekundärprävention war die PROGRESS-Studie [99]. In dieser Studie wurden 6105 Patienten entweder mit dem ACE-Hemmer Perindopril und Indapamid oder Plazebo (Beginn ca. 2 Monate) nach einem Schlaganfall oder einer TIA behandelt. Nach einer vierjährigen Beobachtungszeit fand sich unter der blutdrucksenkenden Behandlung eine Reduktion des Blutdrucks um 9/4 mmHg. Die absolute Risikoreduktion, einen Schlaganfall zu erleiden, betrug 4% (10 vs. 14%), was sich in einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 28% ausdrückte ($p < 0,0001$). Auch die Rate vaskulärer Ereignisse konnte um 26% gesenkt werden. Interessanterweise profitierten hypertensive und nichthypertensive Patienten gleichermaßen von der Behandlung (wobei kritisch anzumerken ist, dass die Grenze für hypertensiv und nichthypertensiv auf ungewöhnlich hohe 160/90 mmHg gesetzt wurde). Die Kombination von ACE-Hemmer und Diuretikum reduzierte den Blutdruck um 12/5 mmHg und die Schlaganfallrate um 43%. Perindopril allein war allerdings nicht wirksam. Aus dieser Studie kann abgeleitet werden, dass alle Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis (auch bei Normotonie) von der Gabe von Perindopril in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid profitieren. Eine vorherige Metaanalyse [63, 122] bei 6772 Patienten und einem mittleren Follow-up von 1,8 Jahren hatte einen geringeren Effekt (237 vs. 270 Schlaganfälle) der antihypertensiven Behandlung als bei der Primärprävention gefunden. Es ist allerdings weiterhin unklar, ob es nur auf die Blutdrucksenkung ankommt oder auf die spezifische Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum. Die MOSES-Studie zeigte, dass eine antihypertensive Therapie mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Eprosartan bei Schlaganfallpatienten signifikant wirksamer ist als der Calciumkanalblocker Nitrendipin [109]. Mit beiden Substanzen wurde eine identische Blutdrucksenkung er-

zielt, so dass zu unterstellen ist, dass Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten möglicherweise zusätzliche pleiotrope Eigenschaften besitzen. Eine ähnliche Tendenz hatte sich in der ACCESS-Studie gezeigt, in der Candesartan zu einer deutlicheren Reduktion von vaskulären Ereignissen als Plazebo führte [110].

Hypercholesterolämie

CSE-Hemmer wurden in der Heart Protection Study [74] untersucht. Dabei zeigte sich in einer Gruppe von 20536 Hochrisikopatienten eine 25%ige Risikoreduktion für Schlaganfälle unter einer Behandlung mit 40 mg Simvastatin im Vergleich zu Plazebo (↑). Der präventive Effekt war unabhängig vom initialen Cholesterolverwert und vom Ausmaß der Senkung des Cholesterolspiegels. Zurzeit läuft eine große Multicenterstudie mit Atorvastatin (SPARCL) zur Sekundärprävention bei zerebrovaskulären Ereignissen. Ergebnisse sind nicht vor Ende 2005 zu erwarten. Derzeit kann eine routinemäßige Sekundärprophylaxe mit CSE-Hemmern bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und vaskulären Risikofaktoren auch bei normalem Serumcholesterol empfohlen werden. Eine euphorische Haltung zum Einsatz von Fettsenkern in der Schlaganfallprävention sollte derzeit trotz vielversprechender Ansätze nicht eingenommen werden, zumal eine sekundärpräventive Studie mit dem Fibrat Gemfibrozil zwar eine Reduktion der Herzinfarkttrate, aber nicht der Schlaganfallhäufigkeit zeigte [104].

Diabetes mellitus

Ergebnisse zur Diabetesbehandlung liegen in der Sekundärprävention nicht vor.

Andere Therapien

Derzeit sind einige prospektive Untersuchungen zum Einsatz von Vitaminen (E, B₆ und Folsäure) noch nicht abgeschlossen [67]. Die VISP-Studie ergab bei Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Homocystein keinen Nutzen einer Therapie mit B-Vitaminen und Folsäu-

re [126]. Eine zweite Studie mit längerer Beobachtungszeit läuft noch.* Die Vorstellung, dass eine postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) kardiovaskulär protektiv wirkt, kann in der Sekundärprophylaxe zerebrovaskulärer Erkrankungen verlassen werden. Eine Studie von Viscoli et al. [130] zeigte, dass Patientinnen durch die HRT eine Zunahme von tödlichen Schlaganfällen erleiden und eine schlechtere Prognose bezüglich der Behinderung ihres nichttödlichen Schlaganfalls haben. Die Autoren folgern, dass eine HRT nach Schlaganfall nicht nur nicht hilfreich, sondern aufgrund der negativen Ergebnisse kontraindiziert ist.

Thrombozytenfunktionshemmer

- Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (↑↑) (A). Dies gilt für ASS (50–150 mg), Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol und Clopidogrel (75 mg) (A).
- Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult und geringem Rezidivrisiko (<4%/Jahr) wird die tägliche Gabe von 50–150 mg Acetylsalicylsäure empfohlen (B).
- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥4% pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen (B).
- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (≥4% pro Jahr) und zusätzlicher pAVK wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (C).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel empfohlen (A).
- Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpen-Hemmer empfohlen (B).

- ASS in Dosierungen >150 mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (↑).
- Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (↑↑).
- Die Dauer einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (C).
- Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden. Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat (≥4%/Jahr), wird die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt (C). Ansonsten siehe oben.
- Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg ASS über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden (↑) (C).

Der Schwerpunkt der bisherigen Sekundärprävention des Schlaganfalls wurde durch die Thrombozytenfunktionshemmer gebildet. Durch mehrere Metaanalysen wurde gezeigt, dass Thrombozytenfunktionshemmer einen wesentlichen Beitrag zur Schlaganfallvermeidung darstellen [11–13, 97]. Unklarheit herrscht lediglich darüber, welche Medikamente in welcher Dosierung zum Einsatz kommen sollen. Metaanalysen zeigen, dass bei Patienten nach einer TIA oder einem Schlaganfall durch Thrombozytenfunktionshemmer das Risiko eines nichttödlichen Schlaganfalls um 23 % (von 10,8 % auf 8,3 % über 3 Jahre) reduziert wird [13]. Der kombinierte vaskuläre Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod) wird um 17 % reduziert (von 21,4 % auf 17,8 % über 29 Monate; ↑↑). Der wirkliche Nutzen einer Thrombozytenfunktionshemmung könnte aber noch höher liegen, da in die älteren, in

die Metaanalyse eingehenden Schlaganfallstudien Patienten mit völlig unterschiedlicher Ursache aufgenommen wurden, zum Beispiel Vorhofflimmern und Karotisstenosen, die von anderen Formen der Sekundärprävention stärker profitieren.

Insgesamt elf Placebo-kontrollierte Studien zu ASS in der Sekundärprävention nach TIA oder Schlaganfall wurden durchgeführt. Eine Metaanalyse ergab eine relative Risikoreduktion um 13 % (95%-Konfidenzintervall 6–19 %) für einen kombinierten vaskulären Endpunkt (vaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt; [5]). Verschiedene Metaanalysen fanden keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Dosismbereichen [5, 13, 40]. Die FDA legte fest, dass jegliche Dosis zwischen 50 und 325 mg Aspirin empfohlen werden kann [37]. Derzeit hat sich in Deutschland, wie in den meisten europäischen Ländern, eine Therapie mit 100 mg ASS pro Tag durchgesetzt. Wichtig ist hierbei zu wissen, dass sowohl die subjektiven gastrointestinalen Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Dyspepsie etc.) dosisabhängig sind als auch die Blutungskomplikationen [128, 137]. Bei ASS-Dosierungen von >150 mg/Tag steigt das Risiko von Blutungskomplikationen signifikant [128]. Bei Patienten, die unter ASS Nebenwirkungen entwickeln, kann Clopidogrel gegeben werden (s.u.). Kommt es unter ASS zu einem Magen- oder Duodenalulkus, führt eine nach einer Karenzzeit fortgeführte Prophylaxe mit ASS in Kombination mit einem Protonenpumpen-Hemmer zu weniger Blutungskomplikationen als eine Prophylaxe mit Clopidogrel [28] (↑).

Ein weiterer Thrombozytenfunktionshemmer ist Clopidogrel. Dieser wurde bezüglich seiner prophylaktischen Wirksamkeit nach Schlaganfall nur in der CAPRIE-Studie untersucht. Es handelte sich hier um eine Studie an fast 20000 Patienten, bei denen 75 mg Clopidogrel mit 325 mg ASS doppelblind, randomisiert verglichen wurden [25]. Qualifizierende Erkrankungen waren Schlaganfall, Myokardinfarkt oder symptomatische pAVK. Primärer Endpunkt war ein erneutes vaskuläres

* Die Studie (HOPE 2) wurde kürzlich veröffentlicht (N Engl J Med 2006;354:1567–77). Siehe auch Arzneimitteltherapie 2006;24:171–2.

Tab. 4. Aufstellung verschiedener Maßnahmen zur sekundären Schlaganfallprävention und das Kosten-Nutzen-Verhältnis

Art der Intervention	Grad der Empfehlung	Relative RR	Absolute RR	NNT/Jahre	Bemerkungen
ASS 50–150 mg bei TIA oder ischämischem Insult	A	18–22 %	2 %	40/2	ASS-Dosierungen > 150 mg = erhöhtes Blutungsrisiko
ASS 50 mg + Dipyridamol 400 bei hohem Rezidivrisiko	B	37 %		33/2	Kombination auch signifikant wirksamer als Monotherapie mit ASS
Clopidogrel bei hohem Rezidivrisiko + PAVK*	C	8 %	0,5 %	125/2	Basierend auf Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie
Clopidogrel bei Hochrisikopatienten*	C	?	?	?	
Clopidogrel bei ASS-Unverträglichkeit	A	8 %	0,7 %	110/2	
Operation einer hochgradigen Karotisstenose	A	65 %		8/2	Maßnahme nur wirksam, wenn Eingriff innerhalb von 2 Wochen nach dem Ereignis
ASS bei hochgradiger intrakranieller Stenose	A	?	?	?	Nur Vergleich gegen Warfarin untersucht
Orale Antikoagulation bei kardialer Emboliequelle (AF) INR 3,0	A	70 %	?	12/1	Bisher nur in einer Studie untersucht
ASS bei kardialer Emboliequelle	A	21 %		40/1	Bei Kontraindikationen für orale Antikoagulation
Antihypertensive Therapie	A	30–40 %	0,5 %	200/1	Belegt für Perindopril plus Indapamid, Candesartan und Eprosartan
CSE-Hemmer nach TIA und Insult	A	25 %	?	150/1	Bisher belegt für Simvastatin

NNT = number needed to treat, * = im Vergleich zu ASS

Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod). Clopidogrel senkte diesen kombinierten Endpunkt um 8,7 % relativ ($p < 0,043$). Die absolute jährliche Risikoreduktion betrug 0,51 %. Die drei Patientenuntergruppen der Studie (Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere Verschlusskrankheit) profitierten unterschiedlich. So hatten mit Clopidogrel behandelte Patienten mit pAVK (23,8 %) beziehungsweise mit pAVK plus Schlaganfall plus Myokardinfarkt (22,7 %) eine stärkere Risikoreduktion. Die Sicherheit von Clopidogrel ist gut. So finden sich nur 0,1 % schwere Neutropenien. Es sind auch Fälle mit thrombotisch-thrombopenischer Purpura (TTP) beschrieben worden [17]. Deren Inzidenz entspricht dem spontanen Vorkommen einer TTP in der Normalbevölkerung. Die Rate gastrointestinaler Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe signifikant geringer als in der ASS-Gruppe (1,99 vs. 2,66 %). Gastrointestinale Nebenwirkungen fanden sich bei Einnahme von Clopidogrel signifikant seltener als unter ASS (15 % vs. 17,6 %).

In der kürzlich publizierten MATCH-Studie wurde die prophylaktische Wirksamkeit von Clopidogrel gegenüber der Kombination von 75 mg Clopidogrel plus 75 mg ASS bei Hochrisikopatienten

mit vorangegangener TIA oder ischämischem Schlaganfall verglichen. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder eines vaskulären Todes beziehungsweise eine Krankenhausaufnahme aufgrund eines erneuten vaskulären Ereignisses. Während der 18-monatigen Beobachtungszeit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dieses Endpunkts. Signifikant unterschiedlich war jedoch die Blutungskomplikationsrate, lebensbedrohliche Blutungskomplikationen waren unter der Kombination signifikant häufiger (2,6 % vs. 1,3 %; [45]).

Dipyridamol ist die dritte klinisch relevante thrombozytenfunktionshemmende Substanz. Eine erste Placebo-kontrollierte europäische Studie (ESPS1) veröffentlichte 1987 Ergebnisse mit 2500 Patienten, die einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten [121]. Es gab eine Gruppe von Patienten, die 990 mg ASS pro Tag und 225 mg Dipyridamol erhielten, sowie eine Gruppe von Patienten, die Placebo erhielten. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder Tod jedweder Ursache. Dieser Endpunkt wurde in zwei Jahren um 33 % in der Verumgruppe gesenkt. Vier weitere Studien mit kleinerer Fallzahl und nichtretardiertem Dipyridamol wa-

ren negativ [8, 21, 64]. Die bisher größte Studie war die ESPS-2 mit 6602 Patienten [38, 39]. Es gab in dieser Studie vier Arme: ASS (2 x 25 mg/Tag), retardiertes Dipyridamol (2 x 200 mg/Tag), ASS plus retardiertes Dipyridamol (2 x 25 mg + 2 x 200 mg) und Placebo. Qualifizierendes Ereignis war Schlaganfall oder TIA. Primärer Endpunkt war Schlaganfall und/oder Tod innerhalb von zwei Jahren. Die Kombinationsbehandlung ergab bezüglich des Endpunktes „erneuter Schlaganfall“ gegenüber ASS eine relative Risikoreduktion von 23 % (3 % absolut), gegenüber Placebo eine 37%ige relative Risikoreduktion (5,8 % absolut), während ASS alleine zu einer Schlaganfallrisikoreduktion von 18 % (2,9 % absolut) und Dipyridamol alleine von 16 % (2,6 % absolut) führte. Bezüglich des Endpunktes „Schlaganfall und Tod“ betrugen die Risikoreduktionen 13 % (2,6 %), 24 % (5,6 %), 13 % (3 %) sowie 15 % (3,5 %). Wesentliche Blutungskomplikationen jeglicher Art traten in 8,7 % bei der Kombination auf sowie in 8,2 % bei ASS alleine, hingegen bei Dipyridamol in 4,7 % und bei Placebo in 4,5 %. Kopfschmerzen waren bei Patienten unter der Kombinationstherapie mit 8,1 % an Therapieabbrüchen schuld, in 8 % bei Dipyridamol alleine, in 1,9 % bei ASS alleine und in

2,4 % bei Placebo. Kardiale Ereignisse waren in den Dipyridamol-Gruppen nicht häufiger als in den Gruppen, die mit ASS behandelt wurden [41]. Die fixe Kombination aus 25 mg ASS plus 200 mg retardiertem Dipyridamol ist zugelassen.

Direkte Vergleiche zwischen Clopidogrel und der Kombination aus ASS plus Dipyridamol liegen nicht vor, werden derzeit aber durchgeführt (PROFESS). Bezüglich der relativen und absoluten Risikoreduktionen siehe **Tabelle 4**.

Risikomodell, um Patienten mit hohem Reinsultrisiko zu identifizieren

Basierend auf einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie [101] wurden in einer logistischen Regressionsanalyse die Risikofaktoren und Begleiterkrankungen identifiziert, die ein Schlaganfallrezidiv voraussagen. Aus diesen Faktoren wurde in Essen ein prädiktives Modell entwickelt. **Tabelle 5** zeigt die einzelnen Faktoren und ihre Gewichtung. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 10. Bis zu einer Punktzahl von 7 kommt es zu einem linearen Anstieg der Häufigkeit von Rezidivinsulten. Die Gesamtpopulation der Patienten mit Schlaganfall in der CAPRIE-Studie und in der ESPS-2-Studie kann bei einem Rezidivrisiko von 4 %/Jahr unterteilt werden. In der Patientengruppe mit

niedrigem Rezidivrisiko (0–2 Punkte) besteht kein Wirksamkeitsunterschied zwischen ASS und Clopidogrel. Bei den Patienten mit hohem Risiko (3–6 Punkte) ist Clopidogrel signifikant wirksamer als ASS [43]. Die Zahl der Patienten mit einem Punktwert >6 ist gering und dies führt zu weiten Konfidenzintervallen. Eine Post-hoc-Analyse der ESPS-2-Studie mit dem Essener Risk-Score zeigt ab einem Risikoscore von 3 Punkten eine eindeutige Überlegenheit der Kombinationstherapie von ASS plus Dipyridamol gegenüber der ASS-Monotherapie [42]. Diese Analyse zeigt, dass eine Sekundärprävention, die sich am Rezidivrisiko orientiert, sinnvoll ist. Die Berechnungen müssen allerdings noch in einer prospektiven Studie validiert werden.

GP-IIb/IIIa-Antagonisten

GP-IIb/IIIa-Antagonisten sollten nicht zur Sekundärprävention des Schlaganfalls eingesetzt werden (A) (↓↓↓). Sie sind nicht besser wirksam als Acetylsalicylsäure, ihr Einsatz geht aber mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko einher.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren gehören in die Familie der Plasmamembranrezeptoren (Integrine). Sie befinden sich lediglich an den Thrombozyten und deren Präkursoren. Hemmung dieser Rezeptoren verhindert die Bildung von Fibrinogenbrücken und die Plättchenaggregation. Drei intravenöse GP-IIb/IIIa-Antagonisten stehen zur Verfügung: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. Bei akuten Koronarsyndromen sind sie effektiv und reduzieren die Frühmortalität [127]. Beim Schlaganfall hat Abciximab erste Daten für eine sichere Anwendung gezeigt [23] ebenso Tirofiban [23, 82, 111] auch in Kombination mit rtPA [111] mit möglicher Effektivität – weitere Studien laufen (SATIS).

Alle Studien, die orale Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer beim Schlaganfall untersucht haben, mussten wegen einer erhöhten Blutungsrate abgebrochen werden (BRAVO; [128]). Als Konsequenz gibt es derzeit keine weiteren Studien in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls.

Antikoagulation

Frühe Sekundärprophylaxe

- Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Insult ist die PTT-wirksame Heparinisierung zur Behandlung des Schlaganfalls nicht indiziert (A) (↓↓↓).
- Dies gilt auch für Patienten mit nichtreumatischem Vorhofflimmern (↓) (A).
- Bei speziellen Indikationen (s. u.) müssen Risiko und Nutzen abgewogen werden.

Verschiedene antithrombotische Substanzen sind in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls empfohlen worden, insbesondere wenn eine Lyse-therapie nicht möglich ist.

Sie sollen

1. die Progredienz des akuten thromboembolischen Ereignisses beziehungsweise wiederholte thromboembolische Ereignisse verhindern, und
2. venöse thromboembolische Komplikationen (Lungenembolie/tiefe Venenthrombose) minimieren.

Ältere Studien zu diesem Themenkomplex mit widersprüchlichen Befunden sind nicht aussagekräftig, unter anderem wegen eines oft mangelhaften Designs, zu kleiner Fallzahlen und fehlender Strategien, zwischen verschiedenen Schlaganfalltypen mit unterschiedlichem Risiko zu differenzieren. Eine große Metaanalyse hat gezeigt, dass eine frühe Antikoagulation bei Patienten mit ischämischen Infarkten als Sekundärprophylaxe nicht effektiv ist. Trotzdem erfreut sich die akute Antikoagulation mit Heparin/Heparinoiden in unterschiedlicher Dosierung in Nordamerika [2] und in Deutschland [35] noch immer großer Beliebtheit. Verschiedene Kontroversen haben allerdings zu einer Reduktion des Einsatzes in den meisten deutschen Kliniken geführt [35, 61, 66].

Von Seiten einer Evidenz-basierten Medizin gibt es keine Indikationen für die akute PPT-gesteuerte Vollheparinisierung. Auch für eine subkutane Heparin/Heparinoid-Gabe – innerhalb der ersten 48 Stunden verabreicht – ergibt sich keine sichere Indikation: IST [79] hat weder für 5000 I. U. noch für 12500 I. U. (2 x tgl.) unfractioniertes Heparin gegenüber

Tab. 5. Modell zur Risikoabschätzung eines Rezidivinsults nach einem ersten ischämischen Ereignis, basierend auf der CAPRIE-Studie

Risikofaktor	Punkte
< 65 Jahre	0
65–75 Jahre	1
> 75 Jahre	2
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Myokardinfarkt	1
Andere kardiovaskuläre Ereignisse (außer Myokardinfarkt und Vorhofflimmern)	1
PAVK	1
Raucher	1
Zusätzliche TIA oder Insult zum qualifizierenden Ereignis	1

Plazebo beziehungsweise ASS 300 mg einen protektiven Effekt gezeigt, auch wenn beide Dosierungsarme zusammen analysiert wurden: Eine 14 Tage nach Therapiebeginn beobachtete signifikante Reduktion der Schlaganfallrezidive (von 3,8 % auf 2,9 %) gegenüber Plazebo wurde neutralisiert durch eine signifikante Zunahme hämorrhagischer Schlaganfälle (von 0,4 auf 1,2 %; [79]). Gleiches fand sich für eine Subgruppe von Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern als Ischämie Ursache [108]. Heparinoide in TOAST [123] zeigten bei 7 von 628 Patienten mit einem Zweitereignis innerhalb von 7 Tagen eine Rate von 1,1 %/Woche gegenüber nur 0,6 % Zweitschlaganfälle pro Woche in CAST [26], aber 2,2 % in der Kontrollgruppe des IST. Ein geringer Effekt ist also aus der vergleichenden Einzelbetrachtung der Studien denkbar, was sich aber weder in den Studien selbst noch in einer systematischen Metaanalyse belegen lässt. Nach einer für Heparin eher positiven Schätzung mit etwa 50 % Effektivität der Heparin-Behandlung für die Verhütung von Schlaganfällen kommt Swanson zu der Feststellung, dass man 100 Patienten 1 Woche behandeln muss, um einen Schlaganfall zu verhindern [116]. Allerdings kommt derselbe Autor zu der nachvollziehbaren Stellungnahme, dass die Komplikationen der Heparintherapie (1,93 % schwere Blutungen unter Heparin vs. 0,44 % bei Kontrollen) bedeuten, dass Heparin nicht nach akuten Schlaganfällen verabreicht werden sollte. Interessanterweise wurde kürzlich eine skandinavische Studie veröffentlicht, die zeigte, dass Acetylsalicylsäure einer Heparin-Gabe (15 000 I. E. niedermolekulares Heparin [LMWH] subkutan) bei akuten kardioembolischen Hirninfarkten ebenbürtig ist, was weitere Zweifel am Nutzen einer Heparintherapie schüren dürfte [18].

Pragmatische Indikationen, die aber nicht gut untersucht sind, umfassen:

- kardialer Thrombusnachweis (z. B. durch TEE),
- flotierender Thrombus im Aortenbogen oder in den hirnversorgenden Gefäßen,

- Dissektion der A. carotis interna oder A. vertebralis (siehe Leitlinie „Dissektion“),
- mechanische Herzklappen.

Prophylaxe der Lungenembolie (LE)/ tiefen Venenthrombose (TVT)

Heparin in niedriger Dosis und niedermolekulare Heparine reduzieren das Risiko von tiefen Beinvenenthrombosen bei Schlaganfallpatienten mit paretischem Bein und bei Bettlägerigkeit (↑↑) (B). Belegt ist dies für Nadroparin, Tinzaparin und Certoparin (↑).

TVT und LE sind bekannte Komplikationen beim Schlaganfall mit einer Mortalität bis zu 5 % [11, 12], die Wirkung einer antithrombotischen Prophylaxe ist aber weniger gut, als bei anderen Erkrankungen untersucht. Sandercock et al. [107] haben in einer Metaanalyse zehn Studien verglichen und beschrieben eine Reduktion der TVT um 80 % und der LE um 58 %. Auch die IST fand eine signifikante Reduktion der LE von 0,8 auf 0,5 % bei Therapie mit subkutanem Heparin ($p < 0,05$), während ASS nicht wirksam war [79]. Eine jüngere Metaanalyse von Bath et al. [16] belegte allerdings, dass der signifikanten Reduktion von TVT und PE eine signifikante Zunahme von Blutungskomplikationen gegenüberstand [16]. Trotz dieser Datenlage empfiehlt die ACCP 2004 bei Schlaganfallpatienten mit eingeschränkter Mobilität eine niedrig dosierte subkutane Heparin- oder Heparinoidgabe neben ASS bei Patienten ohne Lysetherapie (ggf. 24 Stunden aussetzen) – bei Schlaganfallpatienten mit ICH initial Kompressionsstrümpfe, und subkutan Heparin/Heparinoide ab dem zweiten Tag (C).

Antikoagulation nichtkardiogener zerebraler Ischämien

Eine orale Antikoagulation nach einem ischämischen Schlaganfall ist nicht besser wirksam als die Gabe von Acetylsalicylsäure, führt zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen und kann daher nicht empfohlen werden (A ↓↓). Neue Daten belegen die fehlende Wirksamkeit einer oralen Antikoagulation in

der Prävention von Sekundäreignissen bei vaskulären thromboembolischen Ursachen. Die SPIRIT-Studie untersuchte eine hoch dosierte Antikoagulation mit einer INR von 3–4,5 mit 30 mg ASS pro Tag [125] bei Patienten ohne kardioembolische Schlaganfallursache. Die Studie wurde wegen einer erhöhten Blutungsrate unter oraler Antikoagulation gestoppt. Danach war vielfach die Meinung vertreten worden, dass eine orale Antikoagulation bei nichtkardialer Genese eines Schlaganfalls nicht indiziert sei. Die WARSS-Studie zeigte eine gleiche Rate von ischämischen Ereignissen und von Blutungen unter ASS wie orale Antikoagulation (INR 1,4–2,8) bei Patienten nach ischämischem Insult und Ausschluss einer kardialen Emboliequelle [95]. Erklärlich ist diese Differenz durch die unterschiedliche Intensität der Antikoagulation. Wird scharf antikoaguliert, wie in SPIRIT, dann treten deutlich mehr Blutungen auf, wird eine INR um 2 gewählt, sind die Blutungsraten denen unter ASS vergleichbar. Zusätzlich ist festzustellen, dass unter ASS in der WARSS-Studie 1,5 % ernste Blutungskomplikationen beobachtet wurden. Subgruppenanalysen (PFO, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder Ischämien der hinteren Zirkulation) ergaben keinen Nutzen der Antikoagulation gegenüber ASS [77].

Die vorsichtige Antikoagulation bei nichtkardialer Genese des Schlaganfalls wird durch eine kürzlich veröffentlichte Arbeit aus Holland bestätigt, hier wurde bei einer Ziel-INR von 2,5–3,5 bei Schlaganfällen mit vermutlich arterieller Genese vor allem bei älteren Patienten und frühem Therapiebeginn eine erhöhte Blutungsgefahr gesehen [129]. Die Blutungsrate war in dieser retrospektiven Auswertung mit 3,9 % hoch und der hohen Blutungsrate im SPIRIT-Trial vergleichbar. Wichtig ist, dass durch eine spezielle Antikoagulationsschulung und -überwachung eine deutliche Reduktion der schweren Komplikationen erreicht werden kann [10]. Genaue Richtlinien für die Handhabung einer Antikoagulation und der jeweiligen Probleme sind kürzlich in

„CHEST“ veröffentlicht worden und können empfohlen werden [112]. Bei der Aufklärung von Patienten sollte von etwa 2 % ernststen Blutungskomplikationen (einschließlich intrazerebraler Blutungen) und 0,5 % antikoagulationsbedingten Todesfällen pro Jahr ausgegangen werden. Die WASID-Studie vergleicht ASS 1 300 mg mit oraler Antikoagulation (INR 2–3) bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen – es ergab sich kein signifikanter Unterschied beider Behandlungsarme [29]. Die European-Australian Stroke Prevention Trial vergleicht Antikoagulation (INR 2–3) mit Aspirin (30–325 mg) oder Aspirin plus Dipyridamol [6].

Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen

- Bei Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere mit Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 3,0 empfohlen (↑) (A).
- Nach TIA und leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3–5 Tagen begonnen werden (C).
- Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen wird die Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,5 fortgeführt (↔) (C).
- Bei Patienten mit biologischer Klappe wird eine temporäre Antikoagulation für 3 Monate empfohlen (↔) (C).

Die Datenlage zur oralen Antikoagulation ist sicherer, allerdings weniger eindeutig als für die Primärprävention in dieser Situation. 1993 untersuchte der European Atrial Fibrillation Trial [47] in einer kleinen randomisierten Studie die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation (INR 3,0–4,5) bei Patienten nach Schlaganfall bei Vorhofflimmern. Durch orale Antikoagulation konnte eine 70%ige Risikoreduktion gegenüber 15 % unter ASS für einen erneuten Schlaganfall erzielt werden, allerdings erfolgte der Einschluss der meisten Patienten erst Wochen (bis zu 3 Monaten) nach dem qualifizierenden Ereignis. Eine Metaanalyse von 21 Stu-

dien mit früher Antikoagulation bei über 23 000 Patienten ergab keinen zusätzlichen Nutzen [73]. Die Daten zeigen, dass 80 Schlaganfälle bei 1 000 behandelten Patienten vermieden werden – die Blutungskomplikationsrate liegt bei 20/1 000. Die ATRIA-Studie bestätigt diese Zahlen [56]. Bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation kann in Analogie zur Primärprävention ASS (Dosis 100–300 mg) empfohlen werden (B). Risikostratifizierungen sind sinnvoll. Post-hoc-Analysen ergaben, dass das beste Verhältnis zwischen Reduktion von ischämischen Ereignissen und der Verhinderung von Blutungskomplikationen bei einer INR von 3,0 erreicht wird [58].

In der Sekundärprävention nach TIA und Schlaganfall bei Vorhofflimmern sind 2 x 36 mg Melagatran genau so wirksam wie eine orale Antikoagulation mit Warfarin mit einer INR von 2,0–3,0 (↑↑). Auch die Blutungskomplikationen sind identisch [4, 51].*

Karotis-TEA und Stent

- Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie durchgeführt werden (↑↑↑) (A). Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Stenosegrad zwischen 70 und 95 % zu. Der Nutzen der Operation ist geringer bei einem Stenosegrad von 50 bis 70 %, bei subtotalen Stenosen, bei Frauen und wenn die Operation jenseits der 2. Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird (↑) (B).
- Der Nutzen der Operation geht bei einer Komplikationsrate von >6 % verloren (↑↑).
- Der Zeitraum zwischen Ereignis und Operation sollte mit Thrombozytenfunktionshemmern überbrückt werden. ASS soll vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (B). Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor der Operation durch ASS ersetzt werden (C).

* Melagatran wurde im März 2006 vom Markt genommen.

- Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind neurosonologische Verfahren, MR- oder CT-Angiographie ausreichend (↑↑). Eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (B).
- Die CARESS-Studie fand eine signifikante Reduktion asymptomatischer Mikroembolien bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen durch die Kombination von Clopidogrel plus ASS.
- Die Karotisangioplastie mit Stenting ist im Moment noch kein Routineverfahren. Ein Stenting kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hoch sitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (C). Isolierte Angioplastie ohne Stenting sollte angesichts der hohen Restenoserate nicht mehr durchgeführt werden (C).
- Nach Einlage eines Stents wird die Gabe von Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1 bis 3 Monate empfohlen (B).

Zwei große randomisierte Meilensteinstudien haben Klarheit in der Indikation für die Operation von symptomatischen Karotisstenosen gebracht [15, 48, 49, 52, 102]. Nimmt man beide Studien zusammen, kam es zu einer relativen Risikoreduktion von 60 bis 80 % durch die Operation, verglichen mit alleiniger medizinischer Therapie für Patienten mit über 70%igen symptomatischen Karotisstenosen. Patienten mit unter 50%igen Karotisstenosen profitieren nicht von einer Operation. Bei 50- bis 69%igen Stenosen ist der Vorteil der Operation sehr klein und betrifft nur Männer. Die perioperativen Komplikationen sollten unter 5,8 bis 7 % liegen (30-Tage-Komplikationsrate). Niedrigere ASS-Dosen (81 oder 325 mg) sind postoperativ den in Nordamerika üblichen höheren Dosen (650 oder 1 300 mg) vorzuziehen [117]. Perioperativ sollte die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt werden. Der Nutzen der Operation geht verloren, wenn der Eingriff später als 14 Tage nach dem initialen Ereignis durchgeführt wird [103]. Die CARESS-Studie fand eine

signifikante Reduktion asymptomatischer Mikroembolien bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen durch die Kombination von Clopidogrel plus ASS [90].

Die Daten zum Stenten mit oder ohne Ballondilatation der Karotisstenose sind derzeit noch nicht abgesichert. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass ähnliche Ergebnisse, wie durch die Operation erreichbar, zu erzielen sind [27, 136]. Langzeitverläufe sind noch nicht untersucht. Deshalb sollten Patienten mit hochgradigen Stenosen bevorzugt in die SPACE-Studie randomisiert werden. Der Nutzen von Protektionssystemen beim Stenting ist bisher nicht erwiesen. Alle Daten hierzu stammen aus nichtrandomisierten Studien.

Intrakranielle Stenosen

- Bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen ist eine Antikoagulation mit einer INR von 3,0 nicht wirksamer als die Gabe von 1 300 mg ASS (↑), führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen und kann daher nicht empfohlen werden. Angesichts der schlechten Verträglichkeit von 1 300 mg ASS empfehlen wir eine Prophylaxe mit 100–300 mg ASS (C).
- Bei Rezidivereignissen kann eine Stentimplantation erwogen werden (C). Anschließend erfolgt die Gabe von 75 mg Clopidogrel und 100 mg ASS über einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten (C).

In die WASID-II-Studie wurden 569 Patienten mit intrakraniellen Stenosen eingeschlossen und entweder mit 1 300 mg ASS oder mit oraler Antikoagulation (INR 2–3) behandelt. Die Studie wurde wegen der erhöhten Blutungsrate im Therapiearm mit Warfarin abgebrochen [29]. Daher sollte die Prophylaxe mit ASS erfolgen. Angesichts der Rate an Unverträglichkeiten mit einer Dosis von 1 300 mg ASS empfehlen wir eher eine niedrigere Dosis. Prädiktoren für ein erneutes ischämisches Ereignis waren das Ausmaß der Stenose, Stenosen im vertebrobasilären Bereich

und weibliches Geschlecht. Entgegen den Erwartungen nützte es nichts, den Blutdruck >140/90 mm Hg zu halten. Kommt es unter der Gabe von ASS zu weiteren ischämischen Ereignissen, kann eine Stentimplantation erwogen werden.

Offenes Foramen ovale (PFO)

Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma.

- Bei Patienten mit alleinigem PFO, gleich welcher Größe, und erstem zerebralem ischämischen Ereignis erfolgt eine Prophylaxe mit ASS (100–300 mg/Tag) (B).
- Kommt es zu einem Rezidiv unter ASS oder besteht ein PFO mit ASA (Vorhofseptumaneurysma), erfolgt eine orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0–3,0 (für mindestens 2 Jahre) (C).
- Kommt es zu einem weiteren ischämischen Ereignis oder bestehen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, erfolgt ein interventioneller PFO-Verschluss (Schirmverschluss) (C).

Vor allem bei jüngeren Schlaganfallpatienten stellt sich häufig die Frage der Behandlung eines offenen Foramen ovale (PFO). Hierzu liegen derzeit nur wenige veröffentlichte Evidenz-basierte Daten vor. Eine große europäische Multicenterstudie ergab in der Sekundärprävention unter ASS (325 mg) ein sehr geringes Rezidivrisiko, was einen operativen Eingriff oder die Platzierung eines Schirmchens nicht rechtfertigt [91]. Eine kürzliche Praxisempfehlung der American Academy of Neurology [94] stellte fest, dass ein PFO nicht mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Schlaganfall assoziiert ist (↑). Nur Patienten mit einem zusätzlichen intraseptalen Aneurysma (ASA) hatten ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Die europäische Multicenterstudie zur natürlichen Rezidivrate unter ASS (325 mg/Tag) ergab mit 0,6 % pro Jahr eine niedrige Rezidivrate bei reinem PFO [91] und bei PFO und ASA ein Risiko von 6 % pro Jahr. Wir empfehlen

eine ASS-Dosierung von 100–300 mg/Tag. In der PICSS-Studie ergab sich kein Unterschied bezüglich Rezidivschlaganfällen zwischen einer Antikoagulation mit Warfarin und der Gabe von 325 mg ASS [77].

In vielen kardiologischen Zentren wird die Implantation von sog. PFO-Schirmen bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall propagiert. Diese technisch elegante Art des mechanischen PFO-Verschlusses muss nicht nur in Anbetracht der niedrigen natürlichen Rezidivrate unter ASS kritisch gesehen werden, sondern auch, weil nach ersten Veröffentlichungen [134] mit etwa 3,4 % Rezidiven pro Jahr eine erstaunlich hohe Wiederholungsrate besteht. Ein Review von 16 veröffentlichten Studien ergab ein Risiko von 1,5 bis 7,9 % für Komplikationen durch den Schirmverschluss bei einer Jahresrezidivrate für Schlaganfälle von 0 bis 4,9 %, während das 1-Jahr-Schlaganfallrezidivrisiko unter konservativer Therapie bei 3,8 bis 12 % lag [84]. Der Vergleich wird dadurch kompliziert, dass in dem Review als Rezidive global TIA, minor und major stroke gezählt wurden, während die Komplikationen in schwere (Tod, schwere Blutungen, herzchirurgische Revision und Lungenembolie; 1,5 %) und leichtere (Arrhythmien, Schirmbrüche, Schirmembolisationen, Schirmthrombose und Luftembolie; 7,9 %) getrennt wurden. Hier erscheinen auch die leichteren Komplikationen durchaus bedrohlich.

Eine italienische Publikation berichtet bei niedriger Rezidivrate unter dem Schirmverschluss von 22 % (1 Monat) bis 9 % (12 Monate) nachweisbarem Rechts-Links-Shunt, 8 % Vorhofflimmern und Sehstörungen durch eine Nickeltoxizität bei 6 % der Patienten [14]. Die einzige Gruppe von Patienten mit einem eindeutig erhöhten Schlaganfallrisiko sind solche mit einem PFO und einem intraseptalen Aneurysma [94].

Mehrere Multicenterstudien sollen den Schirmverschluss mit der konservativen Therapie vergleichen. Erst nach deren Vorliegen kann eine gesicherte Therapieempfehlung gegeben werden.

Weitere Therapieempfehlungen**Unwirksame Therapien**

- Extra-intrakranieller Bypass (↓↓↓; außer in seltenen Spezialindikationen, wie beidseitiger Karotisverschluss mit insuffizienter Kollateralisierung oder bei Moya-Moya-Syndrom)
- Kombination von Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmung (↓↓↓)
- Antikoagulation mit einer INR von >3,5 nach einem Schlaganfall

- Karotischirurgie oder Stent bei unter 50%igen Stenosen
- Karotis-TEA bei Patienten ohne prophylaktisches Potenzial, unkontrollierbarer Hypertonie oder kurzer Lebenserwartung

**Verfahren zur Konsensbildung
Modifiziertes Delphi-Verfahren**

Diskutiert und verabschiedet auf einer Sitzung der Konsensusgruppe am 21.12.2004 in Frankfurt. Überarbeitet durch die Leitlinienkommission der DGN.

Kooperationspartner und Sponsoren

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung oder Einflussnahme durch die Industrie. Die Kosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie getragen.

Literatur

Im Internet www.arzneimitteltherapie.de
> Inhalt > 2006 > Heft 6

Erratum**Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe**

(Arzneimitteltherapie 2006;24:126–36):

Im Abschnitt „Migräneprophylaxe bei Kindern“ (Seite 133) heißt es: Propranolol in einer Dosis von 10 mg/kg KG. Richtig ist: Propranolol in einer Dosis von 1–2 mg/kg Körpergewicht.

AMT – Bücherforum**Arzneimittelwirkungen kompakt**

Basiswissen Pharmakologie/Toxikologie. Von Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth und Monika Schäfer-Korting. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 575 Seiten, 87 Abbildungen und 64 Tabellen. Geb. 29,- Euro.

Mit dem Buch „Arzneimittelwirkungen kompakt“ haben die Autoren dem vielfachen Wunsch entsprochen, zusätzlich zu der Originalausgabe des beliebten Lehrbuchs der Pharmakologie und Toxikologie eine Kompaktversion anzubieten. Dabei kann und soll der neu erschienene, handliche „kleine Bruder“ das Hauptwerk nicht ersetzen. Vielmehr wurde daran gedacht, den Studierenden oder den im Gesund-

heitssystem Tätigen eine Möglichkeit zu geben, sich schnell in ein bestimmtes Gebiet der Pharmakologie/Toxikologie einzuarbeiten oder das Wissen zur Pharmakotherapie aufzufrischen. Insbesondere für die Studierenden der Medizin könnte das Buch als Repetitorium interessant sein, da die Prüfungsfragen des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) sowie der Wissensstoff im Fach Pharmakologie und Toxikologie entsprechend der neuen Approbationsordnung für Ärzte eingearbeitet wurden. Eine Kennzeichnung dieser Inhalte wäre hier für die Studierenden sicherlich hilfreich.

Die Einteilung wurde unverändert von der Originalausgabe übernommen und basiert auf einem allgemeinen und einem speziellen Teil sowie einem Vergiftungsteil. Auch das Inhaltsverzeichnis ist weitgehend identisch, was den Wechsel zwischen den beiden Büchern erleichtert. In der Kompakt-

version wurde auf Strukturformeln und weiterführende Literaturstellen verzichtet. Weitere Kürzungen betreffen Abbildungen und Tabellen sowie die anatomischen und physiologischen Grundlagen zu den einzelnen Organsystemen. Einige Abbildungen, Schemata und Tabellen wurden neu gestaltet und in das Kompaktlehrbuch integriert. Der Text wurde in sinnvoller Weise gestrafft und aktualisiert, so dass die essenziellen Aussagen, Zusammenhänge und Fakten erhalten blieben. Eine Tabelle zu den Tageserhaltungsdosen ausgewählter Pharmaka und ein ausführliches Sachregister runden das gelungene Buch ab. Insgesamt lässt das Kompaktlehrbuch wenig Wünsche offen, wenngleich für die Zukunft zu prüfen ist, ob die Verwendung von Farbe dem didaktischen Anspruch des Autorenteam noch näher kommen könnte.

Priv.-Doz. Dr. Gerd Luippold,
Tübingen

Klinische Studien

Koronare Herzerkrankung

Weniger Restenosen unter Sirolimus-freisetzenden Stents

Patienten mit koronarer Herzerkrankung haben bei Einsatz Sirolimus-freisetzender Stents im Vergleich zu Paclitaxel-freisetzenden Stents ein signifikant reduziertes Risiko für Restenosen, so das Ergebnis einer Metaanalyse mit den Daten von 3 669 Patienten, die mindestens 6 Monate beobachtet wurden.

In der perkutanen Behandlung von Patienten mit einer Koronararterienkrankung haben sich Arzneimittelbeschichtete Stents gegenüber reinen Metall-Stents in puncto Restenosen als überlegen erwiesen. Nun wurde eine Metaanalyse vorgelegt, in der die beiden am häufigsten verwendeten Systeme, der Sirolimus- (Cypher™) und der Paclitaxel-freisetzende Stent (Taxus™), verglichen wurden.

In einer Literaturrecherche wurde nach Studien und Präsentationen anlässlich großer kardiologischer Kongresse zwischen den Jahren 2003 und 2005 gesucht, in denen Patienten mit Symptomen oder objektiven Anzeichen einer Myokardischämie aufgrund einer koronaren Herzerkrankung randomisiert mit Sirolimus- oder Paclitaxel-freisetzenden Stents behandelt und über mindestens 6 Monate beobachtet wurden.

Es wurden 6 Studien mit 3 669 Patienten identifiziert, die die Auswahlkriterien erfüllten. Die Datensynthese zeigte, dass der primär interessierende Zielparаметer Revaskularisierungsmaßnahmen an der Zielläsion bei Patienten mit Sirolimus-freisetzenden Stents weniger häufig durchgeführt werden musste als bei Patienten mit Paclitaxel-freisetzenden Stents (5,1 % vs. 7,8 %; Odds-Ratio [OR]=0,64; $p=0,001$, **Abb. 1**). Auch wurden angiographisch nachgewiesene Restenosen weniger häufig bei den Sirolimus- als bei den Paclitaxel-Stents beobachtet (9,3 % vs. 13,1 %; OR=0,68; $p=0,001$). Bei den übrigen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stent-Arten: Stent-Thrombosen traten bei 0,9 % vs. 1,1 % ($p=0,62$), Tod bei 1,4 % vs. 1,6 % ($p=0,56$) und der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt bei

4,9 % vs. 5,8 % ($p=0,23$) der Patienten auf.

Diskussion

Die Metaanalyse zeigt eine deutliche Reduktion des Restenose-Risikos bei Einsatz der Sirolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu den Paclitaxel-freisetzenden Stents: Die Wahrscheinlichkeit einer Revaskularisierung an der Zielläsion war unter Sirolimus um relativ 36 % gesenkt, die Rate angiographisch dokumentierter Restenosen um relativ 32 %. Bei Stent-Thrombosen oder Herzinfarkten konnte aufgrund des relativ seltenen Vorkommens und einer damit nicht ausreichenden statistischen Power keine Schlussfolgerung gezogen werden.

Der Unterschied in der Restenoserate kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. So hemmen zwar beide Substanzen die Proliferation der Intima, doch der Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich. Sirolimus wirkt immunsuppressiv, hat antiinflammatorische Eigenschaften und kann aufgrund seines Angriffspunkts in der G1/S-Phase als *zytostatische* Substanz eingeordnet werden. Dagegen hat Paclitaxel durch seine Zellzyklus-arretierende Wirkung im G2/M-Phasen-Übergang antineoplastische Eigenschaften und kann damit als *zytotoxische* Substanz eingeordnet werden. Die unterschiedlichen Beschichtungsmaterialien und auch das Design beider Systeme könnten darüber hinaus durch verschiedene Freisetzungskinetiken zu unterschiedlichen Verteilungsmustern der Wirkstoffe führen, die dann ebenfalls verschiedene klinische Wirkungen nach sich ziehen.

Quelle

Kastrati A, et al. Sirolimus-eluting stents vs. paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;294:819–25.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

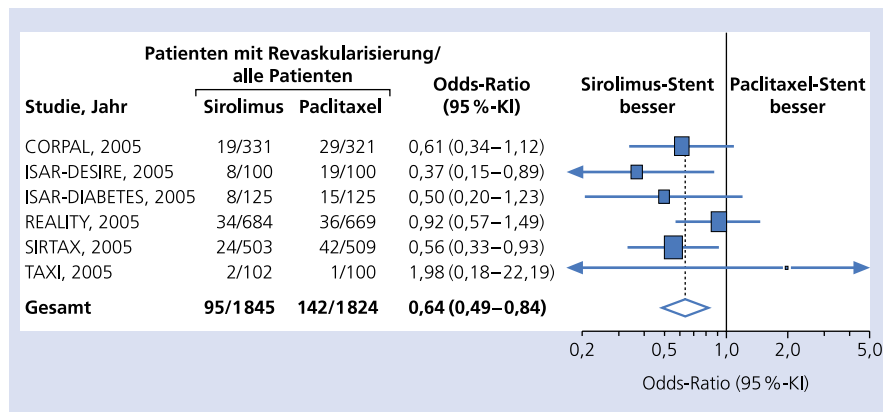


Abb. 1. Odds-Ratio für Revaskularisierungsmaßnahmen an der Zielläsion in verschiedenen Studien: Einsatz Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzender Stents im Vergleich

Ambulant erworbene Pneumonien

Patienten mit mittlerem Risiko können ambulant behandelt werden

Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und einer Risikogruppe II oder III gemäß den Kriterien des Pneumonia-Severity-Index (PSI) ohne weitere destabilisierende Begleiterkrankungen oder soziale Probleme erzielen bei ambulanter Behandlung mit 500 mg Levofloxacin täglich vergleichbare medizinische Behandlungserfolge wie Patienten unter stationärer Behandlung. Die Zufriedenheit ist bei den ambulant behandelten Patienten höher.

Ob Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie zu Hause oder im Krankenhaus behandelt werden, ist in der Regel eine aus der Erfahrung schöpfende Entscheidung des behandelnden Arztes. Bei jungen Patienten ohne weitere Komorbiditäten oder bei älteren multimorbiden oder psychisch instabilen oder aus einem sozialen Problemfeld stammenden Patienten ist das Vorgehen klar. Bei Patienten mit mittlerem Risiko sind dagegen die hohen Kosten einer Krankenhausbehandlung, Sicherheitsaspekte und die Lebensqualität der Patienten gegeneinander abzuwägen.

Eine Entscheidungshilfe könnte der Pneumonia-Severity-Index (PSI) bieten, mit dessen Hilfe sich die Patienten in fünf Risikoklassen einteilen lassen. In der Risikogruppe I beträgt die 30-Tage-Mortalität 0,1 %, in der Gruppe V 27 %. Patienten der Risikogruppen IV und V sollten im Krankenhaus behandelt werden. Für das Vorgehen bei den Patienten der Risikogruppen II und III, die derzeit immerhin 30 bis 50 % aller hospitalisierten Patienten ausmachen, besteht keine eindeutige Empfehlung. In einer randomisierten prospektiven Studie wurde daher das Behandlungsergebnis dieser Patienten bei einer ambulanten Behandlung im Vergleich zu einer Krankenhausbehandlung untersucht.

Eingeschlossen waren 224 immunkompetente Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die in die Risikogruppen II und III (PSI-Scores ≤ 90 Punkte) eingestuft wurden. Ausdrücklich ausgeschlossen wurden Patienten, die zusätzlich beispielsweise

eine respiratorische Insuffizienz, einen Pleuraerguss, nicht stabil eingestellte Begleitkrankheiten oder soziale Probleme hatten. Auch eine Fluorchinoloneinnahme in den vorangegangenen drei Monaten stellte ein Ausschlusskriterium dar.

Die Patienten wurden randomisiert einer ambulanten Betreuung mit einer oralen Einnahme von 500 mg Levofloxacin täglich (z. B. Tavanic®) oder einer stationären Behandlung mit einer sequenziellen i. v. und oralen Gabe von Levofloxacin zugewiesen. Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten, die die Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung erfüllten (Ausheilung der Pneumonie, keine Medikamentennebenwirkungen, keine medizinischen Komplikationen, keine zusätzlichen Arztbesuche, keine Therapieänderung, keine Folgeeinweisung und kein Todesfall in den nächsten 30 Tagen).

Eine insgesamt erfolgreiche Behandlung wurde bei 83,6 % der ambulanten und bei 80,7 % der hospitalisierten Patienten erzielt. 91,2 % der ambulanten Patienten und 79,1 % der Krankenhauspatienten waren zufrieden mit der Behandlung (in einer Benotungsskala von 1 bis 5). Lebensqualität und Arzneimittelnebenwirkungen (9,1 % vs. 9,6 %), medizinische Komplikationen (0,9 % vs. 2,6 %), Folgeeinweisung ins Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung (6,3 % vs. 7,0 %) und Gesamtmortalität (0,9 % vs. 0 %) waren in beiden Behandlungsgruppen in etwa vergleichbar.

Diskussion und Fazit

Dies ist die erste *randomisierte* Studie zum Vergleich des Behandlungsergebnisses von Pneumonie-Patienten der Risikogruppen II und III unter ambulanter oder stationärer Behandlung. Die hier gefundene Gleichwertigkeit der medizinischen Ergebnisse wurde bereits in zwei anderen Studien mit einer *nicht-randomisierten* Studienmethodik nachgewiesen. Auch ergaben sich in dieser Studie keine Nachteile bei ansonsten gesunden Patienten über 70 Jahre oder bei Patienten mit einer Legionellen-Pneumonie oder einer multilobären Pneumonie. Umgekehrt war bei den Krankenhauspatienten das Risiko für eine Phlebitis oder eine Lungenembolie erhöht. Die höhere Zufriedenheit mit der Behandlung bei den ambulanten Patienten ist nicht überraschend.

Aus dieser Studie ergibt sich die Empfehlung, Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie in den Risikoklassen II und III ohne weitere instabile Begleiterkrankungen oder soziale Probleme ambulant zu behandeln. Levofloxacin ist dabei ein geeignetes Antibiotikum, solange nicht bereits im letzten Vierteljahr mit Fluorchinolonen behandelt wurde. Die Patientenzufriedenheit ist größer bei gleichzeitig herabgesetztem Risiko für Phlebitiden oder Lungenembolien. Zusätzlich lassen sich durch dieses Vorgehen hohe Kosten einsparen. Die Ergebnisse sollten auch ermutigen, den Pneumonia-Severity-Index bei Pneumonie-Patienten häufiger einzusetzen.

Quellen

- Carratalà J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2005;142:165–72.
- Mandell L. Decisions about treating community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2005;142:215–6.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

SIDESTEP-Studie

Ertapenem bei diabetischem Fuß

Das Carbapenem Ertapenem erwies sich bei Patienten mit Infektionen aufgrund eines diabetischen Fußes als ebenso gut wirksam wie Piperacillin/Tazobactam. Aufgrund der Studienergebnisse wurde das Carbapenem Mitte November 2005 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Diabetikern mit mäßig schweren bis schweren komplizierten Fußinfektionen ohne Osteomyelitis zugelassen.

Fußinfektionen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig, sie sind schwierig zu behandeln. In der SIDESTEP-Studie, einer randomisierten, doppelblind und multizentrisch durchgeführten Studie wurde bei Erwachsenen die Wirkung des Carbapenems Ertapenem (Invanz®) mit Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) bei der Behandlung von Patienten mit Infektionen aufgrund eines diabetischen Fußes verglichen. Die Studie begann im April 2001 und endete im April 2004. 586 Patienten erhielten randomisiert entweder Ertapenem (n=295) oder Piperacillin/Tazobactam (n=291) über mindestens sieben Tage, wobei nach fünf Tagen intravenöser Therapie auf eine orale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure gewechselt werden konnte. *Primärer*

Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung an dem Tag, an dem die intravenöse Behandlung abgesetzt wurde. Ziel war, die Nicht-Unterlegenheit von Ertapenem nachzuweisen.

Die demographischen Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar. Etwa 65 % der Patienten waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren. Von den 576 Patienten waren 445 klinisch auswertbar beim Absetzen der intravenösen Behandlung und 402 nach der Nachbeobachtungszeit zehn Tage nach Ende jeglicher Antibiotika-Therapie.

In beiden Gruppen konnten gute klinische Ansprechraten erzielt werden (Tab. 1).

Die mikrobiologischen Heilungsraten und Verträglichkeitsdaten waren in den

beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. In jeder Gruppe kam es zu jeweils einer schweren Arzneimittel-bedingten Nebenwirkung, ansonsten traten am häufigsten Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen auf.

Die Daten der SIDESTEP-Studie zeigen also, dass Ertapenem in der Behandlung diabetischer Fußinfektionen vergleichbar gut wirksam ist wie Piperacillin/Tazobactam. Obwohl Ertapenem ebenfalls parenteral appliziert werden muss, bietet es den Vorteil der einmal täglichen Applikation, hierdurch kann es auch ambulant verabreicht werden.

Wenn Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) als Erreger der Infektion in Erwägung gezogen werden, müssen andere Therapieschemata eingesetzt werden. Außerdem muss bedacht werden, dass das gute Ergebnis in dieser Studie auch darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten insgesamt sehr sorgfältig betreut sowie gegebenenfalls chirurgisch behandelt wurden und eine optimale Wundversorgung erhielten.

Quellen

Lipsky BA et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005;366:1695–703.

Tan JS. Diabetic foot infection. Symposium „Overcoming life-threatening fungal and bacterial infections: case-based discussions and evidence-based strategies“, 45th ICAAC, Washington DC, 17. Dezember 2005.

sh

Tab. 1. Klinische Ansprechraten in der SIDESTEP-Studie

	Ertapenem	Piperacillin/Tazobactam
Ende der intravenösen Therapie	94 % (213/226)	92 % (202/219)
10 Tage nach Antibiotika-Therapie	87 % (180/206)	83 % (162/196)

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 96 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

Neu in der AMT: Tabellen zu Arzneimitteln in der klinischen Entwicklung

In der Rubrik „Referiert & kommentiert: Aus Forschung & Entwicklung“ können Sie sich über Arzneimittel in der klinischen Entwicklung informieren. In Tabellen haben wir jetzt für Sie indikationsbezogen viel versprechende Arzneistoffe zusammengestellt. Die aufgeführten Arzneistoffe zeichnen sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus aus und befinden sich bereits in Phase II oder III der klinischen Entwicklung, sie sind also bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Prävention und Therapie von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
Alfimeprase, Bayer HealthCare, Nuvelo [1–3]	Thrombolytikum, Therapie der akuten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und Behandlung bei Katheterverschluss; möglicherweise auch Einsatz bei Schlaganfall und tiefen Venenthrombosen	Auflösung von Blutgerinnseln, direkt fibrinolytische Wirkung ohne Plasminogen-Aktivierung	Intraarterielle/-venöse Gabe oder Applikation direkt in den Thrombus; rasche Inaktivierung durch Alpha-2-Makroglobulin (sobald frei im Blut)	Blutungen, Hypotonie	Phase-III läuft (Therapie der PAVK und Behandlung bei Katheterverschluss); Fast-track-Status für PAVK-Therapie (FDA)	Effektive (rasche) Thrombolyse; Wirkung ist unabhängig von der Menge an verfügbarem Plasminogen (insbesondere bei großen Gerinnseln von Interesse), vermindertes Blutungs-Risiko (keine systemische Plasminogen-Aktivierung, rasche Inaktivierung)
Aliskiren (SPP 100), Rasilez® (geplanter Handelsname), Novartis [4, 5]	Renin-Hemmer, Behandlung der Hypertonie; möglicherweise auch (Optimierung der) Behandlung der Herzinsuffizienz	Bindung an Renin verhindert Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I; komplette Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)	Orale Gabe; $t_{1/2}$ etwa 24 h	Gut verträglich (keine besonderen Veränderungen des Elektrolyt-Haushalts, des Blutdrucks oder der Herzfrequenz)	Phase-III läuft, z.T. bereits abgeschlossen (Hypertonie)	Komplette Hemmung der Angiotensin-II-Bildung und des RAAS (Gegensatz zu ACE-Hemmern); Aktivierung, Anstieg Plasma-Renin-Konzentration (auch durch andere Antihypertensiva) wird verhindert: Vorteil? Renin-Aktivität = Indikator für kardiovaskuläres Risiko?
BAY 59-7939, Bayer HealthCare [6–9]	Orales Antikoagulans, Faktor-Xa-Inhibitor, Prävention von Venenthrombosen nach großer orthopädischer Operation, Therapie von Venenthrombosen, Prävention eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern	Direkte, reversible, selektive Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa als einen zentralen Faktor der Blutgerinnung (extra- und intravaskulärer Weg)	Orale Gabe; Bioverfügbarkeit > 80 %; renale sowie biliäre/intestinale Elimination; $t_{1/2}$ 5–9 h	Blutungen (Risiko bei fester Dosis von 1 x tägl. 10 mg gering, vergleichbar mit dem bei Gabe von Enoxaparin, Ergebnisse Phase-II)	Phase-III läuft (Prävention von Venenthrombosen nach großer orthopädischer Operation); Phase-II läuft (Therapie von Venenthrombosen, Prävention eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern)	Viel versprechend, vergleichbar wirksam wie derzeitiger Goldstandard (= Enoxaparin) in Prävention Venenthrombosen; Vorteil (insbesondere für chronische Indikationen): keine Überwachung der Blutgerinnung, keine Dosisanpassung
KW-3902, NovaCardia [10]	Diuretikum, Adenosin-A ₁ -Rezeptorantagonist, Therapie der Herzinsuffizienz	Hemmung der Reabsorption von Na ⁺ /Wasser durch Blockade von Adenosin-A ₁ -Rezeptoren im proximalen Tubulus und Sammelrohr der Nieren, Verhinderung Adenosin-getriggelter Vasokonstriktion an afferenten Arteriolen der Nieren	Orale oder intra-venöse Gabe		Phase-II erfolgreich abgeschlossen, Phase-III soll im Lauf des Jahres 2006 anlaufen	Aufrechterhaltung der Nierenfunktion, effektive Diurese (Diuretika-Gabe führt zu erhöhter Na ⁺ -Konzentration im distalen Tubulus, Adenosin-Freisetzung, Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und reduzierter Filtrationsrate)

Literatur

1. <http://www.nuvelo.com/RandD/alfimeprase/>
2. Jones G, et al. Protein Science 2001;10:1064–7.
3. Swenson S, Markland FS Jr. Toxicon 2005;45: 1021–39.
4. Wood JM, et al. Biochem Biophys Res Commun 2003;308:698–705.
5. Gradman AH, et al. Circulation 2005;111: 1012–8.
6. Roehrig S, et al. J Med Chem 2005;48:5900–8.
7. Turpie AG, et al. J Thromb Haemost 2005;3: 2479–86.
8. Kubitz D, et al. Clin Pharmacol Ther 2005;78: 412–21.
9. Eriksson BI, et al. J Thromb Haemost 2006;4: 121–8.
10. <http://www.novacardia.com/product/development.htm>

Histon-Desacetylase-Hemmer

Neue Zielstruktur zur Krebsbehandlung

Histon-Desacetylase-Hemmer können den programmierten Zelltod (Apoptose) aktivieren und so möglicherweise Tumorwachstum stoppen. Verschiedene Substanzen beispielsweise Vorinostat (SAHA) befinden sich in klinischer Entwicklung.

Jedes Chromosom der Eukaryontenzelle enthält ein Molekül DNS, es ist also eine genetische Einheit. Die DNS würde in gestreckter Form einige Zentimeter lang sein. Durch basische Proteine, so genannte *Histone*, und andere Kernproteine wird sie so gepackt, dass die nur im Mikroskop sichtbaren Chromosomen entstehen. Das Massenverhältnis von DNS zu Protein beträgt etwa 1 : 1. Die um diese Histone gewickelten, also gepackten Abschnitte der fadenförmigen DNS in den Zellkernen sind inaktiv. Die Intensität dieser Verpackung der DNS wird von der Histon-Desacetylase und von der Histon-Acetyltransferase gesteuert. Die *Histon-Desacetylase* verstärkt die Verpackung, die Gene werden dadurch inaktiv. Die *Histon-Acetyltransferase* lockert die Verpackung, die entpackten Gene können damit aktiv werden.

Eine verstärkte Verpackung der DNS durch Histone ist beispielsweise bei myelodysplastischen Syndromen, Therapie-assoziierten sekundären akuten

myeloischen Leukämien und einigen Lymphomen bekannt. Durch diese verstärkten DNS-Verpackungen werden vermutlich Gene inaktiviert, die normalerweise die Zellen in den programmierten Zelltod, also in die Apoptose treiben (Abb. 1).

Durch Hemmstoffe der Histon-Desacetylase kann nun die Apoptose wieder aktiviert und so möglicherweise das Tumorwachstum gestoppt werden.

Tabelle 1 zeigt verschiedene Histon-Desacetylase-Inhibitoren, sie haben unterschiedliche chemische Strukturen. Unklar ist bislang, ob sie ähnliche Wirkungen ausüben.

Vorinostat (Suberoylanilid-Hydroxamsäure, SAHA, Abb. 2) ist ein HDAC-Inhibitor, der in intravenöser und oraler Darreichungsform klinisch geprüft wird. Zum Mechanismus von Vorinostat ist bekannt, dass es die Expression von Genen verändert, indem es als Folge der Anreicherung acetylierter Histone die Chromatinstruktur beeinträchtigt. Außerdem wirkt es auf die Aktivität von

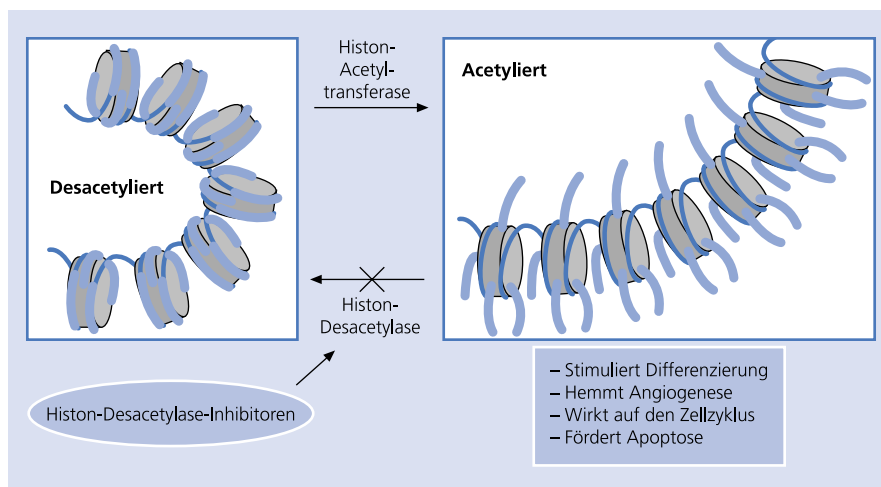


Abb. 1. Die „Verpackung“ und damit der Aktivitätszustand der DNS wird unter anderem durch Histone gesteuert. Entscheidend ist die Histon-Acetylierung, die durch zwei Enzyme kontrolliert wird, nämlich die Histon-Acetyltransferase (HAT) und die Histon-Desacetylase (HDAC).

Tab. 1. Histon-Desacetylase-Inhibitoren

Aliphatische Säuren
Phenylbutyrat
Phenylacetat
Pivanex
Valproinsäure
Zyklische Peptide
Depsipeptid
Hydroxymate
Vorinostat
Pyroxamid
CBHA
LAQ-824
LBH-589°
PXD-101
Benzamide
MS-275
CI-994

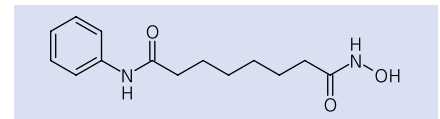


Abb. 2. Vorinostat (SAHA)

Transkriptionsfaktoren. Es kommt sowohl zu einer erhöhten als auch zu einer verminderten Expression von Genen innerhalb von 1 bis 6 Stunden in kultivierten Zellen.

In Phase-I-Studien wurde Vorinostat sowohl in intravenöser als auch in oraler Form bei Patienten mit refraktären hämatologischen und soliden Tumoren untersucht. In diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Vorinostat die Histon-Acetylierung sowohl in normalen als auch in malignen Zellen induzierte. Insgesamt wurde die Substanz relativ gut vertragen. Dosislimitierende Toxizitäten bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen waren Thrombozytopenie und Neutropenie. Dosislimitierende Toxizitäten der oralen Darreichungsform waren Fatigue, Dehydratation und Anorexie.

Drei Dosierungs-Schemata wurden bisher geprüft:

- 400 mg täglich
- 200 mg zweimal täglich
- 300 mg zweimal täglich über jeweils drei Tage jede Woche.

Patienten mit Nierenzellkarzinom, Kopf- und Halstumoren, Schilddrüsen-

krebs, Mesotheliom sowie B-Zell- und T-Zell-Lymphomen zeigten eine Tumorregression. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom zeigten fünf von 13 Patienten ein partielles Ansprechen, bei fünf weiteren Patienten stabilisierte sich die Erkrankung.

Quellen

Owen O'Connor, Satellitensymposium „Advances in cancer care: novel therapeutic options“, veranstaltet von MSD Oncology im Rahmen der ECCO 13, Paris, 1. November 2005.

Kelly WK, Marks PA. Drug insight: histone deacetylase inhibitors – development of the new targeted anticancer agent suberoylanilide hydroxamic acid. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:150–7.

Kelly WK, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3923–31.

sh

Therapiehinweise

Daptomycin

Zyklisches Lipopeptid mit Wirkung gegen mehrfachresistente grampositive Erreger

Daptomycin ist der erste Vertreter der zyklischen Lipopeptide. Das Antibiotikum ist seit dem 21. April 2006 zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger als Cubicin® (Novartis/Chiron Pharmaceuticals) im Handel. Bei einmal täglicher Applikation als Kurzinfusion ist Daptomycin gut wirksam auch gegen mehrfach resistente grampositive Erreger. Die Verträglichkeit ist gut. Bei Risikopatienten ist eine regelmäßige Überwachung der Creatinkinase angezeigt.

Daptomycin wurde erstmals aus *Streptomyces roseosporus*, einem Bodenbakterium, isoliert. Zunächst wurde es von Lilly entwickelt, die amerikanische Firma Cubist arbeitete ab 1997 mit der Substanz und erhielt in den USA 2003 die Zulassung für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Daptomycin unterscheidet sich als erster Vertreter der so genannten *zyklischen Lipopeptide* auch im *Wirkungsmechanismus* von den anderen Antiinfektiva. In Gegenwart freier Calciumionen dringt Daptomycin mit der Lipidseitenkette in die bakterielle Zytoplasmamembran ein. Dadurch kommt es über eine Oligomerisation der Substanz zur Ausbildung von Kanälen oder Transmembran-Poren, durch die intrazelluläre Kaliumionen ausströmen. Dies führt zur Depolarisation der Zellmembran, zu multiplen Schädigungen verschiedener Biosysteme (DNS-, RNS- und Proteinsynthese) und in der Folge zum Zelltod. Die bakterizide Wirkung tritt sehr rasch ein. Daptomycin wirkt *unabhängig vom Zellzyklus* und vom *Metabolismus*

auf die Bakterienzelle. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Daptomycin auch auf sich nicht teilende *Staphylococcus aureus*-Stämme rasch bakterizid wirkt, was eine direkte physikalische Wirkung an der Zellmembran vermuten lässt.

In-vitro-Wirkung und Resistenzentwicklung

Daptomycin zeigt in vitro eine hohe Aktivität gegen die meisten aeroben und anaeroben grampositiven Erreger, einschließlich *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative *Staphylokokken* und *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sowie *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Viridans-Streptokokken* und *Pneumokokken*. Auch multiresistente Erreger werden erfasst, wie *Methicillin-resistente S. aureus* (MRSA), *Methicillin-resistente S. epidermidis* (MRSE), *Glykopeptid*(Vancomycin)-intermediäre und -resistente *S. aureus* (GISA, VRSA) sowie *Vancomycin-resistente E. faecalis* (VRE). Unter Anaerobiern gelten vor allem *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.,

Clostridium difficile und *Clostridium perfringens* sowie *Bifidobacterium* spp. als Daptomycin-empfindlich.

Die gute Wirksamkeit wurde in der European Daptomycin Surveillance Study bestätigt, in der zwischen Oktober 2004 und März 2005 in verschiedenen europäischen Zentren die In-vitro-Aktivität der Substanz bei 2900 Bakterienisolaten untersucht wurde. Nahezu alle Isolate (99,8 % der *Staphylokokken* und 100 % der *Enterokokken* vorwiegend aus Haut- und Weichgewebeeinfektionen) waren empfindlich.

Nach den bisher vorliegenden Daten wird das Resistenzrisiko von Daptomycin als gering bewertet. Bei 4- und 8fachen MHK wurden in vitro keine spontanen Resistenzen nachgewiesen. Eine Abnahme der Empfindlichkeit konnte nur durch wiederholte Passagen (>20) und chemische Mutagenese induziert werden.

Auf der ICAAC im Dezember 2005 wurde über eine 26-jährige Patientin nach Stammzell-Transplantation berichtet, bei der sich eine Daptomycin-Resistenz gegen einen Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium*-Stamm entwickelte. Der Mechanismus dieser Resistenzentwicklung ist unklar.

Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen

In zwei internationalen, Untersucher-verblindeten Phase-III-Studien zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger, in denen Daptomycin mit dem damaligen Therapiestandard (Vancomycin oder Penicillinase-festes Penicillin) verglichen wurde, konnte

Tab. 1. Therapieerfolg bei 522 Patienten mit Haut- und Weichgewebeeinfektionen, die mit mindestens einer Dosis Daptomycin behandelt wurden

	Komplizierte Infektion	Unkomplizierte Infektion	Alle
Therapiedauer	19,1 Tage	12,8 Tage	
Zeit bis zum Ansprechen	5,5 Tage	5,3 Tage	
Geheilt	176 (53 %)	125 (67 %)	301 (58 %)
Gebessert	143 (43 %)	60 (32 %)	203 (39 %)
Therapieversagen	15 (4 %)	3 (2 %)	18 (3 %)

Tab. 2. Ergebnisse der Phase-III-Studie bei Patienten mit Bakteriämie und Endokarditis (ITT = Intention to treat, PP = Nach Protokoll)

	Ende der Therapie		„Test of Cure“	
	Daptomycin	Vergleich	Daptomycin	Vergleich
Therapieerfolg (ITT-Analyse)	74/120 (61,7 %)	70/115 (60,9 %)	53/120 (44,2 %)	48/115 (41,7 %)
Therapieerfolg (PP-Analyse)			43/79 (54,4 %)	32/60 (53,3 %)

eine vergleichbar gute Wirkung in den beiden Gruppen gezeigt werden.

Im CORE-Register (Cubicin Outcomes Registry and Experience) wurden retrospektiv Daten zur Häufigkeit und zum Nutzen einer Daptomycin-Behandlung ausgewertet. Von den 1160 zwischen November 2003 und Dezember 2004 in 45 Kliniken in CORE erfassten Patienten litten 577 unter einer Haut- und Weichgewebeeinfektion. 374 Patienten waren an einer komplizierten, 203 an einer unkomplizierten Infektion erkrankt. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit einer Dosis von 4,43 mg/kg Körpergewicht (KG) Daptomycin behandelt, die Dosis war bei komplizierten Infektionen signifikant höher. 359 Patienten (68 %) wurden vor der Daptomycin-Therapie mit einem anderen Antibiotikum behandelt. 249 Patienten (43 %) erhielten zusätzlich zu Daptomycin mindestens eine Dosis eines weiteren Antibiotikums, hauptsächlich aus der Gruppe der Fluorchinolone (21 %) und Cephalosporine (19 %) bei komplizierten Infektionen und Vancomycin (33 %) sowie Clindamycin (32 %) bei unkomplizierten Infektionen. Der Therapieerfolg war bei 522 von 577 mit mindestens einer Daptomycin-Dosis behandelten Patienten auswertbar. Wie **Tabelle 1** zeigt, konnte in rund 97 % der mit Daptomycin behandelten Fälle eine Heilung oder Besserung erzielt werden, mit Daptomycin können also auch in der täglichen Praxis ähnlich gute Er-

gebnisse wie in klinischen Studien erzielt werden.

Infektiöse Endokarditis/Bakteriämie durch *S. aureus*

Als weitere potenzielle Indikationen für Daptomycin zeichnen sich Endokarditiden und Bakteriämien mit Beteiligung von *S. aureus* ab. Ziel einer in 76 US-amerikanischen und europäischen Zentren durchgeführten randomisierten, offenen Studie war der Nachweis, dass bei 235 Patienten mit einer Bakteriämie oder Endokarditis durch *S. aureus* (MSSA oder MRSA) Daptomycin in einer Dosierung von einmal täglich 6 mg/kg KG i. v. mindestens ebenso wirksam ist wie ein Standardregime (initial 4 Tage Gentamicin i. v., dann semisynthetisches Penicillin oder Vancomycin). In beiden Gruppen sollte die Antibiotika-Therapie mindestens 2 bis 6 Wochen dauern und die Nachbeobachtungszeit bis zu 12 Wochen nach Therapieende fortgeführt werden. Eine unabhängige externe Gutachtergruppe beurteilte verblindet am Ende der Therapie und 6 Wochen nach der Behandlung (TOC=Test of Cure) das Therapieergebnis. Primäre Endpunkte waren der durch die Gutachter bestätigte Therapieerfolg nach sechs Wochen in der Intention-to-treat-Gruppe (ITT-Gruppe) und in der nach Protokoll behandelten Gruppe (PP-Gruppe). In der ITT-Gruppe konnten 235 Patienten, in der PP-Gruppe 139 Patienten ausgewertet werden. Wie die Daten in

Tabelle 2 zeigen, war die Wirkung von Daptomycin mindestens so gut wie die der Vergleichstherapie. Vor allem bei Patienten mit MRSA-Infektionen wirkte Daptomycin günstiger, hier betrugen die Erfolgsraten 44,4 % versus 31,8 %. Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet. Bei drei Patienten der Daptomycin-Gruppe wurde die Therapie wegen Erhöhung der Creatinkinase-Aktivität und bei fünf Patienten der Vergleichsgruppe wegen Nierenversagen abgebrochen. Daptomycin ist also zur Behandlung der Bakteriämie und Endokarditis durch MSSA und MRSA mindestens gleich gut wirksam und verträglich wie die Standardtherapie.

Höhere Dosen verträglich?

Bisher ist Daptomycin mit einer Dosierung von 4 mg/kg KG zugelassen. Für schwierig zu behandelnde Infektionen könnten aber höhere Dosierungen sinnvoll sein. Bekannt ist, dass die pharmakokinetischen Parameter bis zu einer Dosis von 6 mg/kg KG einmal täglich über 14 Tage gegeben linear verlaufen. Verträglichkeit und Pharmakokinetik höherer Dosierungen (6, 8, 10, 12 mg/kg KG einmal täglich) wurden in einer Phase-I-Studie an 36 gesunden Freiwilligen untersucht. Die Flächen unter der Serum-Konzentrations-Zeit-Kurve und die minimale Plasmakonzentration verhielten sich proportional zur Dosis. Die maximale Plasmakonzentration verlief nicht ganz dosisproportional, sie wurde bei allen Dosierungen nach etwa 30 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung lag immer zwischen 90 und 93 %. Die Halbwertszeit betrug zwischen 7,5 und 8,3 Stunden.

Bei keiner Dosierung kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Am häufigsten waren Kopfschmerzen, Stomatitis, Verstopfung und Arthralgien. Die Daten deuten darauf hin, dass Daptomycin auch in Dosen über 4 oder 6 mg/kg KG verwendet werden kann [6].

In einer frühen Phase-I-Studie waren bei einer Dosierung von 3 mg/kg alle 12 h reversible Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können durch einmal

tägliche Gabe weitgehend vermieden werden. Bei Risikopatienten ist aber eine regelmäßige Überwachung der Creatinkinase sinnvoll. Andere Arzneimittel, die Myopathien auslösen können, wie CSE-Hemmer, sollten während einer Daptomycin-Behandlung abgesetzt werden.

Quellen

Mascio, CTM, et al. Bactericidal action of daptomycin against non-dividing staphylococcus

aureus. 45. ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Ramos LG, et al. Development of daptomycin resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant patient. 45. ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004;38:1673–81.

Owens RC, et al. Post marketing experience with daptomycin for the treatment of skin and skin structure infections. 45. ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Fowler V, et al. Daptomycin vs. standard therapy for staphylococcus aureus bacteremia and infective endocarditis. 45. ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Benvenuto M, et al. Safety and pharmacokinetics of daptomycin at doses up to 12 mg/kg daily. 45. ICAAC, Washington, 16. bis. 19. Dezember 2005.

Prof. Dr. Dieter Adam, München, Prof. Dr. Harald Seifert, Köln, Prof. Dr. Peter Kujath, Lübeck, Einführungs-Pressekonferenz Cubicin®. Berlin, 27. April 2006, veranstaltet von Novartis/Chiron Pharmaceuticals.

sh

HIV/AIDS

Neuer Proteasehemmer wirksam bei bislang resistenten Viren

Der nichtpeptidische Proteasehemmer Tipranavir (Aptivus®) führte bei HIV-Infizierten, die bislang nicht erfolgreich therapiert werden konnten, zu einer langfristigen Unterdrückung der Virusvermehrung. Tipranavir ist seit dem Herbst 2005 zur antiretroviralen Kombinationstherapie zugelassen. Aktuelle Daten wurden auf einer von Boehringer Ingelheim veranstalteten Pressekonferenz bei den 11. Münchner AIDS-Tagen im Februar 2006 vorgestellt.

Weltweit leben laut Schätzungen der WHO über 40 Millionen Menschen mit HIV-Infektion oder AIDS. In Deutschland sind vor allem homosexuelle Männer, Immigranten aus Ländern mit hoher Verbreitung von HIV in der Bevölkerung und Personen mit intravenösem Drogenkonsum betroffen.

Die hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) verbesserte die Prognose Infizierter deutlich. Allerdings ist eine Viruseradikation nicht möglich. Es wird versucht, mit einer Dauertherapie die Virusvermehrung zu unterdrücken, um klinisch relevanten Immundefekten und der Entstehung des Vollbilds AIDS vorzubeugen. Bei etwa 40 % der HIV-Infizierten kann dieses Therapieziel nicht erreicht werden. Problematisch sind die

Nebenwirkungen der eingesetzten Arzneistoffe und das Auftreten von Resistenzen.

Der *nichtpeptidische* Proteasehemmer Tipranavir (Aptivus®, **Abb. 1**) stellt eine neue therapeutische Option für HIV-Infizierte dar, die bislang nicht erfolgreich therapiert werden konnten. Der Arzneistoff darf nur in *Kombination* mit niedrig dosiertem Ritonavir im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung eingesetzt werden: Tipranavir wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) abgebaut und ist ein starker Induktor dieses Enzyms, bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir resultiert insgesamt eine CYP3A4-Hemmung; so werden wirksame Tipranavir-Plasmaspiegel erreicht („boostern“). Aber auch andere CYP-Isoenzyme und P-Glykoprotein können beeinflusst werden.

Tipranavir wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden, die Halbwertszeit von geboostertem Tipranavir (500 mg Tipranavir plus 200 mg Ritonavir) liegt bei 6 Stunden.

Entscheidend für die Zulassung des nichtpeptidischen Proteasehemmers

Tipranavir waren die Ergebnisse der beiden randomisierten offenen Phase-III-Studien Resist-1 und -2, in die insgesamt 1 483 Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Virusvermehrung trotz mehrerer Therapieversuche mit den drei antiretroviralen wirksamen Substanzklassen nucleosidische oder nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI, NNRTI) und Proteasehemmer nicht unterdrückt werden konnte (HIV-RNS: > 1 000 Kopien/ml). Mindestens zwei dieser Therapieversuche mussten Regime mit Proteasehemmern sein. Weiterhin mussten bei den eingeschlossenen Patienten mehr als eine primäre Mutation im Proteasegen, aber nicht mehr als zwei Schlüsselmutationen nachgewiesen sein. Die gepoolten Daten und Ergebnisse beider Studien werden hier vorgestellt.

Vor der Randomisierung wurde basierend auf einer patientenindividuellen Virus-Genotypisierung ein wirksames Basis-Therapieregime für die antiretrovirale Kombinationsbehandlung festgelegt sowie ein geeigneter Proteasehemmer ermittelt, mit dem die Patienten im Fall einer Randomisierung in die Kontroll-Gruppe die für sie jeweils beste Therapiealternative erhielten.

Daraufhin wurden die Patienten randomisiert der zusätzlichen Behandlung mit

- Tipranavir (n=746, zweimal täglich 500 mg, geboostert mit 200 mg Ritonavir) oder
 - Kontroll-Proteasehemmer (n=737, Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir, jeweils geboostert mit Ritonavir)
- zugewiesen (**Tab. 1**).

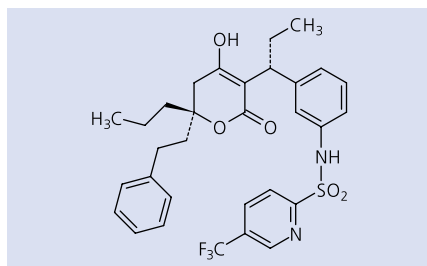


Abb. 1. Tipranavir

Tab. 1. Charakteristika der Patienten in den Resist-Studien 1 und 2 (Ausgangssituation)

	Tipranavir (n = 746)	Kontroll-Proteasehemmer (n = 737)
Medianes Alter [Jahre]	43	42
Männer	84,3 %	88,3 %
HIV-RNS > 100 000 Kopien/ml [n]	280 (37,6 %)	289 (39,2 %)
Mittlere CD4-Zellzahl [Zellen/mm ³]	196 (1–1 893)	195 (1–1 184)
CD4-Zellzahl < 50 Zellen/mm ³ [n]	152 (20,4 %)	174 (23,6 %)
Koinfektion mit Hepatitis-B- oder -C-Viren [n]	76 (10,2 %)	113 (15,3 %)

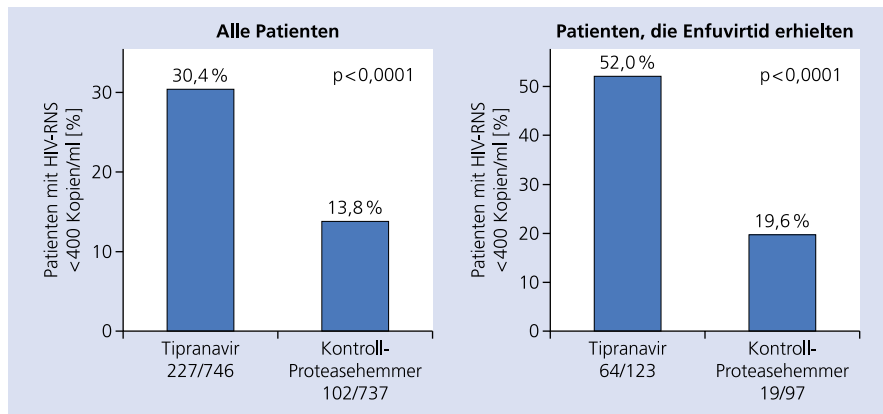


Abb. 2. Wirksamkeit der 48-wöchigen antiretroviralen Kombinationstherapie mit Tipranavir bei mehrfach vorthreatierten HIV-Infizierten: Senkung der HIV-RNS-Spiegel unter die Nachweisgrenze, <400 Kopien/ml (Resist-Studien 1 und 2, gepoolte Daten, Intention-to-treat-Analyse)

Links: Alle Patienten; Rechts: Subanalyse von Patienten, die im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie den Fusionsinhibitor Enfuvirtid erhielten

Nach 24 Wochen wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, wobei die Daten von 1 159 Patienten berücksichtigt wurden. Im Vergleich zur Kontrolle erreichten signifikant mehr Patienten, die mit Tipranavir behandelt wurden, den kombinierten primären Endpunkt, einen *Abfall der Virusmenge* um mindestens eine Logstufe im Vergleich zum Ausgangswert ohne Anzeichen eines Therapieversagens (Intention to treat: 41,2 % [240/582] vs. 18,9 % [109/577], $p < 0,0001$). Sekundärer Endpunkt war unter anderem die Senkung der HIV-RNS-Spiegel unter die Nachweisgrenze (HIV-RNS < 400 Kopien/ml bzw. < 50 Kopien/ml). Dies wurde bei mit Tipranavir behandelten Patienten signifikant häufiger erreicht als bei Patienten, die einen Kontroll-Proteasehemmer erhielten (34,2 % vs. 14,9 % bzw. 23,9 % vs. 9,4 %, jeweils $p < 0,0001$). Der Anstieg der CD4-Zellzahl war im Tipranavir-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant stärker ausgeprägt.

In einer weiteren Analyse nach 48 Wochen konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Tipranavir anhielt: Wiederum erreichten signifikant mehr Patienten, die mit Tipranavir behandelt wurden, den primären Endpunkt als Patienten, die einen Kontroll-Proteasehemmer erhielten (33,6 % vs. 15,3 %, $p < 0,0001$). Auch der Anteil der Patienten, bei denen eine Reduktion der Virusmenge unter die Nachweisgrenze beobachtet wurde, war bei mit Tipranavir behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrolle signifikant größer (Abb. 2).

In einer Subanalyse zeigte sich, dass das Therapieergebnis durch die Gabe des Fusionsinhibitors Enfuvirtid (Fuzeon®), den ein Teil der Patienten im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie erhielt, noch weiter verbessert werden konnte (Abb. 2).

Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Tipranavir am häufigsten berichtet. Dringend

zu beachten ist eine mögliche *Hepatotoxizität* bei der Therapie, insbesondere bei koinfizierten Patienten (Hepatitis B oder C) und bei bereits bestehenden Lebererkrankungen. Bei diesen Patienten wurden häufiger Leberwerterhöhungen (Anstieg der ALT-/AST-Spiegel, Grad 3/4) beobachtet. Allerdings scheint diese Lebertoxizität keinen fulminanten Verlauf zu nehmen und teilweise auch reversibel zu sein, so dass im Einzelfall abgewogen werden muss, ob ein Therapieabbruch erforderlich ist.

Daher sollte zu Therapiebeginn generell eine Überwachung der Leberwerte bei den Patienten erfolgen.

Weiterhin kann es zu deutlichen Veränderungen der *Lipidwerte* (insbesondere erhöhte Triglycerid-Werte) kommen.

Fazit

Mit diesem neuen Arzneistoff kann nun auch Patienten, die mit den bislang zur Verfügung stehenden Substanzen nicht mehr zufrieden stellend therapiert werden konnten, wieder eine wirksame antiretrovirale Dreifach-Kombinationstherapie ermöglicht werden – mit dem Ziel, eine langfristige Unterdrückung der Virusvermehrung zu erreichen. Wichtig ist aber, dass die Therapie mit dem neuen Arzneistoff zu einem Zeitpunkt begonnen werden muss, zu dem auch noch wirksame Verbindungen für die notwendige Kombinationstherapie zur Verfügung stehen. Eine Kombination aktiver antiretroviraler Substanzen ist nach wie vor die wirksamste Therapie-strategie gegen HIV.

Quellen

- Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt, Hannover, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Bonn, Franz Merl, Ingelheim. Pressekonferenz „Verlässlichkeit und Perspektive in der antiretroviralen Therapie (ART)“ im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma Boehringer Ingelheim, 11. Münchener AIDS-Tage 2006, München, 3. Februar 2006.
- Robert Koch Institut. Zum Welt-AIDS-Tag 2005: Stand und Entwicklung der HIV-Epidemie in Deutschland. Epi Bull 2005;47.
- Robert Koch Institut. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: HIV/AIDS. Epi Bull 2006;4.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Sildenafil zur Therapie zugelassen

Der Phosphodiesterase(PDE)-5-Hemmer Sildenafil (Revatio®) führt bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie zu signifikant gesteigerter körperlicher Belastbarkeit. Sildenafil wurde in Europa Ende Oktober 2005 zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zugelassen. Aktuelle Daten wurden auf der Einführungspresskonferenz von Pfizer Pharma in Frankfurt im November 2005 vorgestellt.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine von fünf Formen pulmonaler Hypertonie (siehe Kasten). Der Erkrankung liegt eine endotheliale Dysfunktion der Lungengefäße zugrunde, die durch ein Ungleichgewicht in der Synthese gefäßerweiternder und -verengender Substanzen gekennzeichnet ist. Es kommt vermehrt zu Vasokonstriktion der Lungengefäße und im weiteren Verlauf zu strukturellen Veränderungen der Lungengefäße (Remodelling): Die Gefäßwand wird verdickt, das Gefäßlumen durch Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen weiter verengt. Dadurch wird die *Hämodynamik* des Lungenkreislaufs *gestört*. Die Folge ist unter anderem eine abnehmende Sauerstoffsättigung des Blutes im Organismus. Im weiteren Verlauf ist ein Ausgleich der *zunehmenden Vasokonstriktion* nicht mehr möglich, der Blutdruck in der Pulmonalarterie steigt (in Ruhe chronisch erhöhter pulmonal-arterieller Mitteldruck >25 mmHg, unter Belastung >30 mmHg). Es kommt zu gesteigerter *Rechtsherzbelastung*, Rechtsherzhypertrophie und schließlich zu Rechtsherzinsuffizienz (circulus vitiosus).

Die Symptome der PAH sind zu Beginn unspezifisch (z.B. Müdigkeit, Luftnot bei Belastung), mit zunehmender Rechtsherzbelastung kommen weitere Symptome hinzu (z.B. Zyanose, Ödeme). Meist wird die Erkrankung erst jetzt diagnostiziert. Eine möglichst frühe Diagnose und Therapie ist aber wichtig, um die Prognose der Patienten zu verbessern: Unbehandelt führt die Erkrankung relativ rasch zum Tod, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei rund 50 %.

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, die Durchblutung der Lunge, insbesondere in gut belüfteten Bereichen, zu verbessern und den strukturellen Umbau der Lungengefäße aufzuhalten. Bislang waren in Deutschland der orale Endothelin-Rezeptorantagonist Bosentan (Tracleer®) und das inhalierbare Prostacyclin-Analogon Iloprost (Ventavis®) zur Therapie der PAH zugelassen. Die intravenöse Applikation von Iloprost erfolgt überwiegend in Notfällen.

Seit Oktober 2005 ist der selektive *Phosphodiesterase(PDE)-5-Hemmer* Sildenafil (Revatio®) zur Therapie der PAH zugelassen. Eine Zulassung zur Therapie der erektilen Dysfunktion besteht für Sildenafil seit 1998 (Viagra®). PDE-5 baut den für die vasodilatierende Wirkung von NO verantwortlichen „second messenger“, zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), ab. PDE-5-Hemmer verlängern somit die Wirksamkeit von gefäßerweiterndem cGMP. Für Sildenafil wurde unter anderem eine gefäßerweiternde Wirkung in der Lunge und hier besonders in gut belüfteten Bereichen – Bereichen, in denen die NO-cGMP-Signaltransduktion aktiviert ist – gezeigt.

In einer multizentrisch, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Sildenafil bei PAH untersucht (SUPER, Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension). Diese Studie wurde mit 278 Patienten mit symptomatischer PAH – überwiegend der funktionellen Schweregrade NYHA II (39 %) und III (58 %) – durchgeführt. Die Patienten (mittleres Alter 49 Jahre) erhielten randomisiert über einen Zeitraum von

Pulmonale Hypertonie: WHO-Klassifikation

Der Pathogenese entsprechend werden unterschieden: pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen, bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie sowie in Folge chronisch thrombotischer und/oder embolischer Prozesse und verschiedene Formen.

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

12 Wochen drei verschiedene Sildenafil-Dosierungen

- 20 mg 3-mal täglich (n=69),
- 40 mg 3-mal täglich (n=68),
- 80 mg 3-mal täglich (n=71) oder Placebo (n=70).

Primäres Wirksamkeitskriterium war die Veränderung in der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 Wochen im Vergleich zur Ausgangssituation. Diese wurde durch die 12-wöchige Therapie mit Sildenafil im Vergleich zu Placebo signifikant um durchschnittlich 45 bis 50 Meter verlängert ($p < 0,0001$) (Abb. 1). Weiterhin wurde eine im Vergleich zu Placebo si-

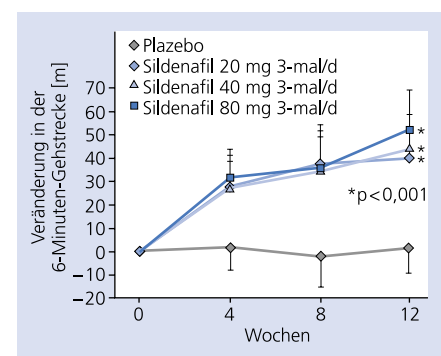


Abb. 1. Veränderungen in der 6-Minuten-Gehstrecke bei Patienten mit PAH durch die Behandlung mit Sildenafil (Mittelwerte plus 95%-Konfidenzintervalle) [nach Galiè N, et al. 2005]

Tab. 1. Veränderungen hämodynamischer Parameter bei Patienten mit PAH durch die Behandlung mit Sildenafil nach 12 Wochen im Vergleich zur Ausgangssituation (Mittelwerte plus 95%-Konfidenzintervalle) [nach Galiè N, et al. 2005]

Parameter	Plazebo (n=65)	Sildenafil 20 mg 3-mal/Tag (n=65)	p-Wert	Sildenafil 40 mg 3-mal/Tag (n=63)	p-Wert	Sildenafil 80 mg 3-mal/Tag (n=65)	p-Wert
Herzfrequenz [Schläge/min]	-1,3 (-4,1 bis 1,4)	-3,7 (-5,9 bis -1,4)	0,18	-3,3 (-5,5 bis -1,0)	0,27	-4,7 (-7,3 bis -2,2)	0,05
Pulmonal-arterieller Mitteldruck [mm Hg]	+0,6 (-0,8 bis 2,0)	-2,1 (-4,3 bis 0,0)	0,04	-2,6 (-4,4 bis -0,9)	0,01	-4,7 (-6,7 bis -2,8)	<0,001
Herzindex [l/min · m ²]	-0,02 (-0,17 bis 0,13)	+0,21 (0,04 bis 0,8)	0,06	+0,24 (0,05 bis 0,42)	0,03	+0,37 (0,2 bis 0,55)	0,001
Pulmonaler Gefäßwiderstand [dyn · s/cm ⁵]	+49 (-54 bis 153)	-122 (-217 bis -27)	0,01	-143 (-218 bis -69)	0,01	-261 (-365 bis -157)	<0,001
Rechtsatrialer Druck [mm Hg]	+0,3 (-0,9 bis 1,5)	-0,8 (-1,9 bis 0,3)	0,19	-1,1 (-2,4 bis 0,2)	0,1	-1,0 (-2,1 bis 0,1)	0,11

gnifikante Verbesserung verschiedener hämodynamischer Parameter beobachtet (Tab. 1).

In einer offenen Studie wurde die Therapie mit Sildenafil bei 259 Patienten weitergeführt (SUPER-Langzeitstudie). Nach Dosissteigerung erhielten alle Patienten 80 mg Sildenafil 3-mal täglich. Nach einem Jahr zeigte sich, dass das Behandlungsergebnis der 12-wöchigen Therapie erhalten blieb.

Die Therapie wurde gut vertragen, die häufigste unerwünschte Wirkung war Kopfschmerz.

Sildenafil ist somit eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit PAH. Die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, gezeigt in

einer signifikanten Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, spricht für einen deutlichen Nutzen der Therapie: Die 6-Minuten-Gehstrecke gilt als ein unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit idiopathischer PAH. Die European Society of Cardiology (ESC) hat Sildenafil in ihre Empfehlungen zur Therapie der PAH aufgenommen (Empfehlungs-/Evidenzgrad IA).

Die zugelassene Dosierung von Sildenafil ist die 3-mal tägliche Einnahme von 20 mg, da im primären Wirksamkeitskriterium kein signifikanter Unterschied zu einer höheren Dosierung gezeigt werden konnte. Möglicherweise bietet eine höhere Dosierung des Arzneistoffs dennoch Vorteile. Eine inter-

essante Behandlungsoption dürfte auch die Kombination von Sildenafil mit Iloprost oder Bosentan sein. Dies wird derzeit in Studien untersucht.

Quellen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Friedrich O.J. Grimminger, Gießen, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg/Saar, Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani, Gießen, Priv.-Doz. Dr. med. Ingram Schulze-Neick, Dr. Fidorra, Karlsruhe. Einführungspresskonferenz „Revatio® – neue Perspektive in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH)“ in Frankfurt/Main am 22. November 2005, veranstaltet von der Pfizer Pharma GmbH.

Galiè N, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148–57.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Martini, Dr. Annemarie Musch

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 101061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. 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 Ver-

gütigung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts 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.

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart