

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 2
Februar 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
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, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Alexandra Hennemann
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.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, 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. Helmut Helwig, Freiburg
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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Was Kardiologen von Mc Donalds lernen können 33

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Sylke Gellrich, J. Marcus Muche und Wolfram Sterry, Berlin
Bexaroten bei kutanen T-Zell-Lymphomen 34

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Reperfusion beim Myokardinfarkt 36
Welche Strategie ist die wirksamste?

Übersichten

Christoph Reiners, Würzburg
Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 39
Häufige Fragen

Thomas Müller, Rostock
Kunstfehler in der Arzneimitteltherapie 48
Epidemiologie, Fallbeispiele und Prävention

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 55
Alzheimer-Demenz: Hormonersatztherapie und kognitive Funktion bei alten Frauen
Instabile Angina pectoris: Interventionstherapie besser als konservative Strategie?
Akute Hepatitis C: Interferon alfa-2b verhindert Chronifizierung
Prostatahyperplasie: Kombination besser als Monotherapie

Aus Forschung und Entwicklung 59
HIV-Infektion: Enfuvirtid senkt Viruskonzentration bei mehrfach vorbehandelten Patienten
HIV-Infektion: Integrase-Hemmer in Phase I

Therapiehinweise 60
Chronische Schmerzen: Buprenorphin-Pflaster bei Schmerzen des Bewegungsapparats
COX-2-Hemmer: Gastrointestinal besser verträglich, aber nicht in allen Fällen
Efavirenz: Bessere Compliance – besserer Therapieerfolg
HIV-Infektion: Dosisoptimierung mit Indinavir
Betablocker: Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz noch zu wenig genutzt
Skelettmuskelzellen zur Reparatur von Herzmuskelschäden

Was Kardiologen von Mc Donalds lernen können

Wenn Sie ein Problem besonders anschaulich beschreiben wollen, neigen Amerikaner durchaus zu unkonventionellen Vergleichen. „Wenn Sie bei Mc Donalds einen Hamburger bestellen, können Sie mit 100%iger Sicherheit davon ausgehen, dass er mit Ketchup belegt ist. Doch wenn Sie sich mit einem akuten Koronarsyndrom in eine Klinik begeben, wissen Sie nicht, ob Sie die erforderliche Medikation immer bekommen.“ Mit diesem witzigen und zugleich provokativen Statement – vorgetragen auf der Jahrestagung der American Heart Association im November 2002 in Chicago – wollte Prof. Eric D. Peterson von der Duke Universität in Durham darauf aufmerksam machen, dass die Kardiologie noch keinesfalls jene Versorgungsqualität garantieren kann, die die Fast-Food-Kette bereits heute anbietet.

Dass dies in der Tat so ist, musste Prof. Peterson im Rahmen einer Analyse der Behandlungsdaten von 27 786 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom aus 300 amerikanischen Krankenhäusern feststellen; denn ein großer Teil dieser Krankenhäuser setzte die offiziellen Empfehlungen der großen amerikanischen Herzgesellschaften (American Heart Association und American College of Cardiology) in ihrem praktischen Alltag nicht um. Auch wenn es sich um eine amerikanische Erhebung handelt, so dürfte „the real world“ in Europa und somit auch in Deutschland nicht anders aussehen.

Die zum Teil erhebliche Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom hat, so Peterson, durchaus einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebensrate dieser Patienten. In Krankenhäusern, die die offiziellen Therapieempfehlungen weitestgehend umsetzen, lag die Krankenhausmortalität bei diesem Krankheitsbild bei 11,9% im Vergleich zu 17,7% in Kliniken, die diese evidenzbasierten Richtlinien nicht konsequent befolgten.

Eine Erklärung für diese offensichtlichen Defizite ist schwierig. Nach Meinung von Peterson dürfen jedoch nicht nur ökonomische Zwänge eine Rolle spielen, zumal nicht nur eine Unter-, sondern teilweise auch eine Übertherapie vor allem im Bereich der interventionellen Therapie stattfindet. Entscheidend ist seiner Meinung nach die fehlende intellektuelle Disziplin vieler Ärzte: Die Empfehlungen werden innerhalb der Klinik zu wenig kommuniziert und ihre Anwendung nicht kontrolliert, kurzum, es fehlt ein entsprechendes Qualitätsmanagement.

Die vorgestellten Ergebnisse sind in der Tat sehr enttäuschend, da bei kaum einem anderen Krankheitsbild so eindeutige und nachvollziehbare Empfehlungen vorliegen wie für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Hier liegt auch das besondere Verdienst sowohl der amerikanischen als auch der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, dass sie aus dem unüberschaubaren Wirrwarr der in den letzten Jahren veröffentlichten Studien klare und überall umsetzbare Handlungsanleitungen erarbeitet haben.

Die in der Studie dokumentierten Defizite betreffen vor allem die zusätzliche Gabe von Clopidogrel bei der Sofort-Therapie des akuten Koronarsyndroms, aber auch die Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors bei Hochrisiko-Patienten mit Indikation für eine möglichst rasche interventionelle Therapie. Auch wird ein Betablocker nur bei jedem zweiten Herzinfarkt-Patienten eingesetzt. Aber auch in der Langzeit-Therapie der Postinfarkt-Patienten liegt vieles im Argen: Acetylsalicylsäure erhalten 73 bis 93% der Patienten, ACE-Hemmer 40 bis 70% und CSE-Hemmer 58 bis 80%. „There is something wrong in this country“, so das Fazit Petersons. Und „this country“ dürfte sicher auch Deutschland sein, wo Mc Donalds ebenso wie in Amerika die Qualität seiner Hamburger garantiert.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Bexaroten bei kutanen T-Zell-Lymphomen

Sylke Gellrich, J. Marcus Muche und Wolfram Sterry, Berlin

Bexaroten (Targretin®) kann als eine Erweiterung der Therapieoptionen bei fortgeschrittenem kutanem T-Zell-Lymphom betrachtet werden. Besonders engmaschig sollten der Lipidstoffwechsel, das Blutbild und die Schilddrüsenfunktion kontrolliert und gegebenenfalls behandelt werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:34-5.

Bexaroten (Targretin®) ist ein synthetisches Produkt einer neuen Subklasse von Retinoiden. Es aktiviert selektiv Retinoid-X-Rezeptoren (RXRs), welche eine Bedeutung im Zellstoffwechsel (Vitamin D₃, Thyreoid-Hormon-Rezeptor, proliferationsaktivierender Rezeptor in Peroxysomen) haben [1]. In In-vitro-Untersuchungen konnte die Induktion von Apoptose in Tumorzell-Linien epithelialer und hämatopoetischer Abstammung nachgewiesen werden [2].

Bexaroten wird oral appliziert. Die Dosierung richtet sich nach der Körperoberfläche. Es wird eine Anfangsdosis in Höhe von 300 mg/m² Körperoberfläche pro Tag empfohlen. Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und eine Aufklärung des Patienten erfolgen. Es ist notwendig, ein Lipidprofil und einen Hormonstatus der Schilddrüse zu erstellen.

Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Bexaroten können vielfältige Nebenwirkungen auftreten, welche engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls symptomatisch behandelt werden sollten. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Leukopenie, Hypothyreose, Hyperlipidämie, Hypercholesterolämie, Pruritus und exfoliative Dermatitis. Subjektiv berichten die Patienten über Kopfschmerzen, Asthenie und Schmerzen. Entsprechend

den Nebenwirkungen wird bei Hyperlipidämie und Hypercholesterolämie eine antihyperlipämische Therapie mit CSE-Hemmern (z. B. Atorvastatin) oder einem Fibrat (z. B. Fenofibrat) eingeleitet. Schilddrüsenhormone können ebenfalls oral substituiert werden (z. B. Levothyroxin).

Klinische Studien

Derzeit ist das Medikament für die Therapie von kutanen T-Zell-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium zugelassen, wenn mindestens eine vorausgegangene systemische Behandlung nicht erfolgreich war. Gestützt wird die Zulassung durch drei US-amerikanische Studien der Phasen I bis II und zwei internationale klinische Studien der Phasen II bis III. Insgesamt wurden in den Phase-II- und -III-Studien 58 Patienten in frühen Stadien und 94 Patienten in fortgeschrittenem Stadium mit kutanem T-Zell-Lymphom untersucht. Da es sich um eine Dosisfindungsstudie handelte, wurden die Patienten entweder mit täglich 300 mg/m² oder mit > 300 mg/m² behandelt. Die Ansprechrate betrug 48 % in der niedrig dosierten Gruppe (54 % im frühen und 45 % im fortgeschrittenen Stadium) und 58 % in der höherdosierten Gruppe (67 % im frühen und 55 % im fortgeschrittenen Stadium). Es dauerte im Median 16 Wochen bis zum Ansprechen. Eine komplette Remission wurde bei 3,6 % der nied-

rig dosierten Patienten und 17 % der höher dosierten Patienten erreicht. Die beste Ansprechrate wurde im Stadium IIA erreicht (67 %). Die Dauer des Remissionsstatus betrug im Mittel 43 Wochen [3].

Im Rahmen der EORTC-Lymphoma-Study-Group ist eine neue Studie (Protokoll-Nr. 21011) aufgelegt worden, in welcher die Sicherheit und Effektivität der Anwendung von Targretin® in Kombination mit PUVA versus PUVA allein bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom untersucht werden soll. Die Patienten können ab sofort in diese Studie eingeschlossen werden.

Eigene Erfahrungen

Aus Deutschland liegen keine Daten mit Bexaroten aus Studien vor, wir verfügen jedoch über Erfahrungen im Umgang mit Bexaroten. Aus unserer Sicht stellt das Medikament eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittenem primär kutanem T-Zell-Lymphom dar. Besonders im Stadium IIB bis IVB stehen uns derzeit keine ausreichend wirksamen Arzneimittel zur Behandlung von kutanen T-Zell-Lymphomen zur Verfügung. Wenn etablierte Therapieformen wie zum Bei-

Für die Verfasser:

Dr. Sylke Gellrich, Dermatologische Universitätsklinik, Charité, Schumannstr. 20-21, 10098 Berlin, E-Mail: sylke.gellrich@charite.de

spiel die Applikation von Interferon alfa-2a oder PUVA, Methotrexat oder Bestrahlung nicht mehr effektiv sind, kann ein antiproliferativer Effekt durch Bexaroten noch bei einigen Patienten erreicht werden. Diese Substanz kann somit als eine Erweiterung der Therapieoptionen bei fortgeschrittenem kutanem T-Zell-Lymphom betrachtet werden. Besonders engmaschig sollten der Lipidstoffwechsel, das Blutbild und die Schilddrüsenfunktion kontrolliert und gegebenenfalls behandelt werden. Ob die Indikation zur

Anwendung von Bexaroten in frühen Stadien des primär kutanen T-Zell-Lymphoms, möglicherweise in Kombination mit anderen etablierten Therapien, vorteilhaft ist, bleibt durch weitere Studien zu klären.

Literatur

1. Kliewer SA, Noonan DJ, Heymann RA, Evans RM. Convergence of 9-cis-retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathway through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 1992;358:771-4.
2. Gottardis MM, Bischoff ED, Shirley MA, Wagoner MA, et al. Chemoprevention of mammary carcinoma by LGD1069 (Targretin®): A RXR-selective ligand. *Cancer Res* 1996;56:5566-70.
3. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2002;19:2456-71.

AMT – Bücherforum

Arzneiverordnungsreport 2002

Von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2003. 1000 Seiten, 100 Tabellen, 50 Abbildungen, broschiert 29,95 €.

Der Arzneiverordnungsreport (AVR) 2002 ist der 18. AVR in Folge und bietet ebenso wie die AVRs der vergangenen Jahre Diskussionsstoff für die Interessenvertreter: Die Herausgeber des AVR 2002 benennen ein Einsparpotenzial bei den Arzneimittelverordnungen von 4,2 Mrd. €. Politik und Krankenkassen wollen diese Einsparmöglichkeiten natürlich genutzt wissen. Gegenstimmen aus den Reihen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) bezeichnen die von Schwabe und Paffrath genannten Zahlen jedoch als reine Theorie und beklagen, dass die Arzneimittelkosten, die mit 15,5 % bei den Gesamtkosten der gesetzlichen Krankenkassen zu Buche schlagen, stetiger Ansatzpunkt für Sparmaßnahmen, die anderen

84,5 % der Kostenursachen aber nur selten Thema von Diskussionen über Sparmöglichkeiten sind.

Neben den Behauptungen, wieviel und wo gespart werden kann, seien diese nun realistisch oder reine Theorie, – die Wahrheit liegt bekanntlich häufig dazwischen – enthält der AVR wertvolle Information über Arzneimittel und Verordnungstrends: Experten bewerten Arzneimittel vor dem Hintergrund verfügbarer Studienergebnisse und benennen die nach heutigem Stand der Wissenschaft gültigen Therapieempfehlungen. In Tabellen oder Abbildungen werden beispielsweise Tagestherapiekosten von therapeutischen Alternativen verglichen. Bei der Darstellung der Entwicklung der ärztlichen Verordnungspraxis in Deutschland erkennt man übrigens, dass die Verordnungspraxis dem wissenschaftlichen Stand zwar etwas hinterherhinkt, aber die erkennbaren Trends in die von den Autoren geforderte Richtung gehen. Für Ärzte kann das Buch möglicherweise eine Hilfe bei Kostenreduktion und Qualitätssteigerung der Arzneimitteltherapie sein.

Bettina Polk,
Stuttgart

Kongress Kalender Medizin 2003

Spitta Verlag, Balingen 2002. 706 Seiten. Kart. 25,80 €, inklusive CD-ROM und Online-Vollversion 45,80 €.

Der Kongress-Kalender für den Bereich Medizin 2003 listet circa 4000 nationale und internationale Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen geordnet nach Fachgebieten sowie chronologisch nach Monaten auf. Angegeben werden Titel, Termin, Ort, wissenschaftliche Leitung, Themen, Organisation, Auskunftsstelle und Kongress-Sprache sowie Ausstellungsmöglichkeiten nach Angaben der Veranstalter. Außerdem finden sich Adressen von Kongressorten, Hochschulen und Ärztekammern. CD-ROM und Online-Angebot bieten eine erweiterte Suchfunktion. Einige Rubriken des Online-Angebots unter <http://www.spitta.de> wie „Diese Woche aktuell“ sind kostenlos zugänglich.

ah

Reperfusion beim Myokardinfarkt

Welche Strategie ist die wirksamste?

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Vorrangiges Ziel bei Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt ist die Wiedereröffnung des thrombotisch verschlossenen Koronargefäßes. Dabei konkurrieren die medikamentöse Fibrinolyse und die Katheterintervention miteinander. Für beide Strategien gibt es Argumente und Gegenargumente. Entscheidend für den dauerhaften Therapieerfolg ist auch die medikamentöse Begleittherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, antithrombotischen Substanzen und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.

Arzneimitteltherapie 2003;21:36-8.

Bei über 90 % der Betroffenen entsteht der Herzinfarkt durch den thrombotischen Verschluss eines Koronargefäßes im Bereich einer rupturierten Plaque. Vorrangiges Ziel bei der Sofortbehandlung des Infarkts ist die rasche Wiedereröffnung des Gefäßes, die Reperfusion. Je schneller die Koronarperfusion wieder hergestellt ist, umso kleiner bleibt das Infarktareal und umso besser ist die Kurz- und Langzeitprognose.

Fibrinolyse versus PTCA

Eine Reperfusion ist *innerhalb von 12 Stunden* nach Beginn einer Infarktsymptomatik nach allgemeinen Empfehlungen anzustreben. Grundsätzlich stehen für die Reperfusion zwei Möglichkeiten zur Verfügung, nämlich die *medikamentöse Fibrinolyse* und die *Katheterintervention*, sprich PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) mit eventueller Stent-Implantation.

Für die medikamentöse Fibrinolyse spricht, dass sie *überall* und bereits *prähospital* im Notarztwagen durchgeführt werden kann. Dennoch lässt sich auch mit modernen Fibrin-spezifischen Fibrinolytika wie *Alteplase* (Actilyse®), *Retepase* (Rapilysin®) und *Tenecteplase* (Metalyse) nur zu etwa 60 % bis 70 % eine komplette Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes erreichen.

Außerdem müssen Kontraindikationen und das entstehende Blutungsrisiko beachtet werden.

Bei der interventionellen Therapie ist eine primäre Erfolgsrate von über 90 % dokumentiert. Der Eingriff ist jedoch nur in einem Katheterlabor möglich. Bei längeren Transportwegen geht deshalb wertvolle Zeit verloren. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die primäre PTCA beim frischen transmuralen Myokardinfarkt deshalb nur dann, wenn der Eingriff innerhalb von 90 Minuten nach der Notaufnahme in einem Krankenhaus durchgeführt werden kann. Eine sofortige interventionelle Therapie sollte auch immer dann durchgeführt werden, wenn Kontraindikationen für eine medikamentöse Fibrinolyse bestehen oder ein kardiogener Schock vorliegt oder die Lyse nicht erfolgreich war.

Bei einem direkten Vergleich der medikamentösen Fibrinolyse (Alteplase) mit der Sofort-PTCA fand sich eine geringere intrahospitale Letalität bei der interventionell behandelten Gruppe (6,5 % vs. 2,6 %; $p=0,039$, PAMI-Studie [primary angioplasty in myocardial infarction]). Auch das Risiko für erneute Myokardischämien war mit 10,3 % bei PTCA signifikant niedriger als bei Alteplase (28 %). Die Ergebnisse nach 6 Monaten waren ähnlich.

PTCA auch nach längerem Transport?

In zwei neueren Studien – DANAMI 2 (Danish trial in acute myocardial infarction-2) und PRAGUE 2 (Primary angioplasty after transport of patients from general community hospital for catheterization units with/without emergency thrombolytic infusion) – konnte gezeigt werden, dass die Sofort-PTCA der medikamentösen Fibrinolyse auch bei längeren Transportzeiten überlegen ist. In der DANAMI-2-Studie wurde die interventionelle Therapie angewendet, wenn die Patienten innerhalb von 3 Stunden nach Erstaufnahme in einem Krankenhaus in ein Zentrum mit einem Katheterlabor verlegt werden konnten. Der kombinierte Endpunkt (Tod, Reinfarkt, Schlaganfall) konnte trotz des Zeitverlustes durch die interventionelle Therapie von 13,7 % auf 8,0 % ($p=0,0003$) gesenkt werden.

Der Erfolg einer PTCA ist unabhängig vom Alter des Thrombus. Dagegen ist eine medikamentöse Lyse bei einem frischen Thrombus eher erfolgreich als bei einem älteren, bei dem bereits Organisationsvorgänge eingesetzt haben. Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der PRAGUE-2-Studie unterstützt. Infarkt-Patienten, die erst mehr als 3 Stunden

Dr. med. Peter Stiefelhagen, DRK Krankenhaus Westerwald, Chefarzt der inneren Abteilung, 57627 Hachenburg, E-Mail: pdrstiefel@aol.com

nach Beginn der Symptomatik die Klinik erreichten, profitierten von der PTCA im Vergleich zur Lyse signifikant stärker, als Patienten, die innerhalb von 3 Stunden behandelt wurden.

Wieviel nützt prähospital Lyse?

Der klinische Erfolg einer Reperfusion korreliert unbestritten mit dem Zeitfaktor, das heißt, *je früher desto besser*. Deshalb dürfte eine prähospital Lyse, die in Deutschland bisher kaum zur Verfügung steht, vorteilhaft sein. In einer Metaanalyse von sechs randomisierten Studien mit insgesamt 6434 Infarkt-Patienten konnte durch die prähospital Lyse ein Zeitgewinn von 58 Minuten erreicht werden. Dies ging mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Letalität von relativ 17% einher.

Ob eine prähospital Lyse auch dann sinnvoll ist, wenn die Möglichkeit einer Sofort-PTCA besteht, wurde in der CAPTIM-Studie (Comparison of primary angioplasty and prehospital thrombolysis in the acute phase of myocardial infarction) mit 840 Infarkt-Patienten untersucht. Für den kombinierten Endpunkt (Letalität, nicht-tödlicher Reinfarkt, ischämischer Insult) ergab sich ein nicht signifikanter Trend zu Gunsten der PTCA-Gruppe (6,2% in der PTCA-Gruppe vs. 8,2% in der Alteplase-Gruppe, $p=0,29$). Demnach dürfte eine prähospital Lyse mit Alteplase ebenso wirksam sein wie eine Sofort-PTCA.

Auswahl der Begleittherapie

Auch bei einer primär erfolgreichen Reperfusion kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem erneuten thrombotischen Verschluss. Um den Therapieerfolg der Fibrinolytika oder der PTCA zu verbessern oder zu sichern, ist eine Begleittherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern und antithrombotischen Substanzen unverzichtbar.

Begleittherapie bei medikamentöser Fibrinolyse

Als Kombinationspartner für Fibrinolytika stehen unfraktioniertes Heparin,

niedermolekulare Heparine und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zur Verfügung.

In der ASSENT-3-Studie (Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic 3) wurden folgende Kombinationen verglichen:

- Tenecteplase mit Enoxaparin (Clexane)
- Tenecteplase niedrig dosiert mit Abciximab (ReoPro®) und unfraktioniertem Heparin niedrig dosiert
- Tenecteplase mit unfraktioniertem Heparin (z. B. Calciparin®)

6095 Patienten nahmen an der Studie teil. Die Abciximab-Gruppe bekam nur die halbe Dosis Tenecteplase in Kombination mit einer niedrig dosierten gewichtsadaptierten Dosis eines unfraktionierten Heparins, während in den beiden anderen Gruppen Tenecteplase in voller Dosierung gegeben wurde. Dabei erwiesen sich die Kombinationen von Tenecteplase mit Enoxaparin oder Abciximab dem unfraktionierten Heparin signifikant überlegen.

Der primäre kombinierte Endpunkt (Letalität, Reinfarkt oder refraktäre Ischämie) trat bei 11,4% in der Enoxaparin-Gruppe ein, in der Abciximab-Gruppe bei 11,1% und in der Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin bei 15,4% ($p=0,0001$).

Auch intrazerebrale Blutungen und andere schwere Blutungsereignisse wurden als Endpunkte in die Auswertung mit einbezogen. Wurden Wirksamkeit und Blutungsrisiko zusammen betrachtet, so ergab sich eine Häufigkeit von 17,0% in der Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin gegenüber 13,8% in der Enoxaparin-Gruppe und 14,2% in der Abciximab-Gruppe ($p=0,0062$). Die Letalität war in der Enoxaparin-Gruppe mit 5,4% am niedrigsten, in der Abciximab-Gruppe war die Sterblichkeit mit 6,6% am größten.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in der ENTIRE-TIMI-23-Studie (Enoxaparin and TNK-tPA with or without GP IIb/IIIa receptor antagonist as reperfusion strategy in STEMI-Thrombolysis in myocardial infarction 23), in der ebenfalls die Kombinationen Enoxaparin/Tenecteplase und unfraktio-

niertes Heparin/Tenecteplase verglichen wurden. Der Koronarfluss war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Klinische Ereignisse, insbesondere nicht-tödlicher Reinfarkt, waren allerdings mit Enoxaparin signifikant seltener als mit unfraktioniertem Heparin (1,0% vs. 12,2%, $p=0,003$).

Antithrombotikum auch bei Lyse mit Streptokinase?

Die Behandlungsergebnisse können durch zusätzliche Gabe eines *unfraktionierten Heparins* zum Fibrinolytikum Streptokinase (Streptase®) nicht verbessert werden. Dies ergab eine Subgruppenanalyse der GUSTO-1-Studie (Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator [Alteplase] for occluded coronary arteries). Vielmehr muss mit einer verstärkten Thrombin-Generierung gerechnet werden, welche den klinischen Verlauf ungünstig beeinflussen kann.

Die Kombiantion von Streptokinase mit dem *niedermolekularen Heparin Enoxaparin* wurde in der AMI-SK-Studie (Streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction) untersucht. Dabei zeigte die mit Enoxaparin behandelte Gruppe eine signifikant höhere Offenheitsrate des betroffenen Koronargefäßes (87,6% vs. 71,7%, $p=0,001$). Auch die klinischen Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt oder wiederkehrende Angina pectoris) waren in der Enoxaparin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Begleittherapie bei Sofort-PTCA

Auch bei Patienten, die primär interventionell mit PTCA behandelt werden, ist eine antithrombotische Begleittherapie zwingend erforderlich, um den thrombotischen Wiederverschluss zu verhindern. Erfolgt die Katheterintervention innerhalb von 8 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparins, so ist keine zusätzliche Gabe eines Antithrombotikums erforderlich. Wird die PTCA allerdings erst 8 bis 12 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparins durchge-

führt, so empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von beispielsweise Enoxaparin in einer Dosierung von 0,3 mg/kg KG i. v. als Bolus.

Ob alle Infarkt-Patienten zusätzlich einen *Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-antagonisten* erhalten sollten, wird wegen des Evidenzgrads der vorliegenden Daten und wegen der hohen Kosten kontrovers beurteilt. Unverzichtbar sind diese Substanzen immer dann, wenn kein optimales interventionelles Therapieergebnis erreicht werden konnte, zum Beispiel bei Vorliegen eines Restthrombus.

Begleittherapie bei Stent-implantation

Bei Stent-Implantation bei Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt gibt es

bisher keine allgemein verbindlichen Empfehlungen für die Begleittherapie.

In der ADMIRAL-Studie (Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute long-term follow-up) konnte durch die frühzeitige Gabe von *Abciximab* im Vergleich zu Placebo die Offenheitsrate des Infarktgefäßes nach sechs Monaten auch bei Stent-Implantation verbessert werden. Dies korrelierte mit einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und dem klinischen Verlauf.

In der CADILLAC-Studie (Controlled Abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications) wurden verglichen:

- PTCA
- PTCA plus Stent
- PTCA plus Abciximab

● PTCA plus Stent plus Abciximab
Hier konnte durch zusätzliche Gabe von *Abciximab* die Ereignisrate bei den Patienten mit Stent-Implantation nicht reduziert werden. In den klinischen Endpunkten (Tod, Reinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, erneute Revaskularisation) war die generelle Stent-Implantation der PTCA mit elektiver Stent-Implantation überlegen.

Quelle

W. Douglas Weaver, Detroit, Franz J. Van de Werf, Leuven, Cindy L. Grines, Royal Oak, Karl R. Karsch, Bristol, International Experts' Meeting im Rahmen des International Cardiology Forum, Cannes, 3. bis 6. Oktober 2002.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT – Bücherforum

Macrolide Antibiotics

Von W. Schönfeld und H. A. Kirst (Hrsg.). Birkhäuser, Basel 2002. Reihe Milestones in Drug Therapy. 336 Seiten. Geb. 175,- €.

Makrolide stellen bereits seit vielen Jahrzehnten wichtige Antibiotika dar, jedoch war lange Zeit Erythromycin als einziger Vertreter dieser Gruppe verfügbar. Als Resultat der Bemühungen, die Säurestabilität und das pharmakokinetische Verhalten dieses klassischen Makrolids zu optimieren, wurden Roxithromycin und Clarithromycin entwickelt. Auch Azithromycin ist ein säurefestes Erythromycinderivat – da es sich aber in einigen wesentlichen Eigenschaften (z. B. erhöhte Basizität des Moleküls, besonders hohe Gewebespiegel, fehlendes Interaktionsrisiko) unterscheidet, hat sich zunehmend die Bezeichnung „Azalid“ durchgesetzt. Schließlich ging aus den Makroliden durch partialsynthetische Abwandlung eine weitere Gruppe von Antibiotika hervor, die „Ketolide“, deren wesentlicher Vorteil darin besteht, dass auch Makrolid-resistente Erreger erfasst

werden. Das erste Ketolid, Telithromycin, steht erst seit kurzem zur Therapie zur Verfügung. Aus diesem kurzen chronologischen Abriss wird deutlich, dass gerade in den vergangenen Jahren wesentliche Veränderungen bei diesen Arzneimittelgruppen stattgefunden haben, die eine zusammenfassende Darstellung ihrer Eigenschaften wünschenswert macht. Diese Lücke im Angebot wird durch das neue Buch „Macrolide Antibiotics“ von Schönfeld und Kirst in begrüßenswerter Form gefüllt. Beide Herausgeber sind durch ihre wissenschaftliche Arbeit ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der Makrolide, und es ist ihnen gelungen, mit Hilfe einer Gruppe von erfahrenen Autoren in insgesamt 17 Kapiteln die wesentlichen Aspekte der Entwicklung dieser Arzneimittel und ihres therapeutischen Stellenwerts darzustellen. Auf mehr als 300 Seiten werden neben ausgewählten Indikationen, wie Infektionen durch Chlamydien, Helicobacter oder Mykobakterien, auch die chemisch-pharmazeutischen Aspekte der Entwicklung, Synthese und Stabilität der Substanzen ausführlich diskutiert. Unter diesen Gesichtspunkten ist

das Buch sicherlich eine wichtige Bereicherung für jeden, der sich ausführlich und aktuell über Makrolide, Azalide und Ketolide informieren will. Etwas kurz ist die Darstellung der unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel geraten, so wird zum Beispiel eine nähere Beschreibung ihrer Motilin-agonistischen Aktivität und damit der unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt vermisst. Auch die Darstellung der möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Hemmung Cytochrom-P450-abhängiger Monoxygenasen hätte ausführlicher erfolgen können. Immerhin bestehen in dieser Hinsicht erhebliche und praxisrelevante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen dieser großen und mittlerweile recht heterogenen Arzneimittelgruppe. Insgesamt stellt die Monographie aber sicherlich eine erfreuliche Neuerscheinung dar, die für alle an Antibiotika interessierten Ärzte und Apotheker empfohlen werden kann.

Prof. Dr. Ralf Stahlmann,
Berlin

Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Häufige Fragen

Christoph Reiners, Würzburg

Seit mehr als 50 Jahren wird die Radioiodtherapie zur Behandlung von Schilddrüsenkrankheiten eingesetzt. In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 60 000 Patienten wegen einer Schilddrüsenüberfunktion und etwa 5 000 Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit Radioiod behandelt. Es liegen somit umfangreiche Erfahrungen mit dieser effizienten und im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren nebenwirkungsarmen Therapieform vor. Trotzdem bestehen beim zuweisenden Arzt häufig Unklarheiten zu Indikationsstellung und -zeitpunkt, Vorbereitung und Durchführung, Ergebnissen und Nebenwirkungen sowie zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, dessen Häufigkeit in letzter Zeit leicht zunimmt [27]. Diese Fragen sollen im Folgenden auf der Grundlage aktueller, interdisziplinär erarbeiteter Empfehlungen und Leitlinien diskutiert werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:39-47.

Das Schilddrüsenkarzinom ist zwar der häufigste von endokrinen Drüsen ausgehende maligne Tumor, aber mit einem Anteil von etwa 1 % an allen bösartigen Geschwulsten insgesamt eher selten [25, 27, 35]. In Deutschland ist nach dem Saarländischen Krebsregister und eigenen Untersuchungen in Unterfranken von einer Inzidenz von 20 bis 30 Neuerkrankungen pro Million Einwohner und Jahr auszugehen [27]. Dabei ist Schilddrüsenkrebs bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern; die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter deutlich. Sie liegt bei Männern unter 65 Jahren bei 20/Mio./Jahr, bei Männern über 65 bei 71/Mio./Jahr. Die entsprechenden Häufigkeiten für Frauen betragen unter 65 Jahre: 60/Mio./Jahr und über 65 Jahre 94/Mio./Jahr.

Bei den Schilddrüsenkarzinomen unterscheidet man zwischen

- papillären und follikulären Karzinomen, die von den eigentlichen Schilddrüsenzellen ausgehen und häufig als differenzierte Tumoren zusammengefasst werden,
- undifferenzierten anaplastischen Karzinomen und
- medullären Karzinomen, die von para-follikulären C-Zellen ausgehen.

Der Anteil der differenzierten Karzinome überwiegt deutlich, unter diesen ist das *papilläre Karzinom* am häufigsten. Nach Hoelzer et al. [14] hatten im Jahr 1996 in Deutschland diagnostizierte Schilddrüsenkarzinome folgende Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen: Papilläre Karzinome 66 %, follikuläre Karzinome 27 %, medulläre Karzinome 3 % und anaplastische Karzinome 4 %.

Wie entsteht Schilddrüsenkrebs?

Ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der seltenen *medullären Karzinome* tritt familiär gehäuft auf und wird autosomal dominant mit nahezu hundertprozentiger Penetranz vererbt [15]. Die Ursache ist eine *Mutation des RET-Protoonkogens* auf Chromosom 10. Etwa die Hälfte der Patienten mit der familiären Form des C-Zell-Karzinoms entwickeln zusätzlich Phäochromozytome im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatose.

Papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome treten im Allgemeinen sporadisch auf, aber familiäre Formen werden in etwa 2 bis 6 % der Fälle beschrieben [18]. Sie kommen gelegent-

lich assoziiert mit anderen Tumoren vor (familiäre adenomatöse Polyposis, Cowden-Disease).

Als einziger gesicherter ursächlicher Faktor für die Entstehung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms muss die *Einwirkung ionisierender Strahlung* – speziell in der Kindheit – gelten [30, 31]. Dabei kann sowohl eine externe Strahlenexposition (z. B. im Rahmen einer Strahlentherapie), wie auch eine interne Exposition (z. B. nach der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl) mit einer Latenz von 5 bis 30 Jahren zu einem gehäuftem Auftreten von Schilddrüsenkrebs führen. Das Risiko ist bei Exposition im Alter *unter 5 Jahren* am höchsten und im Erwachsenenalter zu vernachlässigen. Dies zeigte insbesondere der fulminante Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern unter 15 Jahren in Gebieten Weißrusslands und der Ukraine, die von der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl betroffen waren [29].

Prof. Dr. med. Christoph Reiners, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, E-Mail: reiners@nuklearmedizin-uni-wuerzburg.de

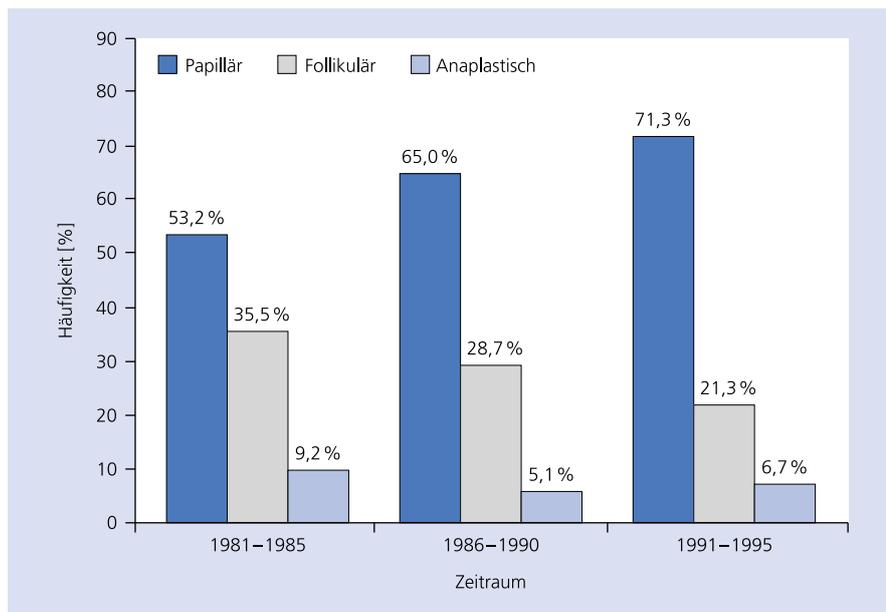


Abb. 1. Verteilung histologischer Typen des Schilddrüsenkarzinoms im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg in Abhängigkeit von der verbesserten Iodversorgung

Als ursächlicher Faktor für die Entstehung und das Auftreten bestimmter Typen des Schilddrüsenkarzinoms wird seit Jahren die *Iodversorgung* diskutiert [11, 12]. So überwiegen mit zunehmender Iodaufnahme papilläre Karzinome die etwas aggressiveren follikulären Karzinome; auch der in den letzten Jahrzehnten beobachtete Rückgang der anaplastischen Karzinome wird teilweise auf eine verbesserte Iodversorgung zurückgeführt [27]. Abbildung 1 macht deutlich, wie die prozentuale Häufigkeit der papillären Schilddrüsenkarzinome im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg von 1981 bis 1995 zugenommen hat. Parallel dazu nahm die Häufigkeit der follikulären Karzinome deutlich ab. Eine Abnahme der Häufigkeit der prognostisch extrem ungünstigen anaplastischen Karzinome war parallel zu der sich verbessernden Iodversorgung ebenfalls nachweisbar [27]. Insgesamt scheint jedoch kein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenkarzinom-Inzidenz und der Iodversorgung zu bestehen.

Wie wird Schilddrüsen-Krebs behandelt?

Die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms bedarf einer besonders in-

terdisziplinären Abstimmung zwischen Chirurgen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Internisten [22]. Die *Primärtherapie* ist immer *chirurgisch*, wobei bei papillären und follikulären Karzinomen die totale Thyreoidektomie der Regeleingriff ist (Abb. 2). Nur bei unifokalen papillären Schilddrüsenkarzinomen im Stadium pT1N0M0 wird die Hemithyreoidektomie oder Lobektomie wegen der sehr guten Prognose des Tumors als ausreichend betrachtet. Dies gilt insbesondere für *papilläre Mikrokarzinome*, die zufällig im Rahmen einer aus anderer Indikation erfolgten Strumaresektion entdeckt wurden. In allen anderen Fällen schließt sich an die Thyreoidektomie eine *Radioiodtherapie* an.

Wie wirkt Radioiodtherapie?

Bei der Radioiodtherapie wird radioaktives ^{131}I systemisch – in der Regel oral als Kapsel – in Form von Natriumiodid verabreicht. Die *Betastrahlung des ^{131}I* (physikalische Halbwertszeit 8 Tage) ist für rund 95 % des therapeutischen Effekts am Schilddrüsen- und Tumorgewebe verantwortlich; für diagnostische Zwecke kann die begleitende Gammastrahlung (360 Kiloelektronenvolt [keV]) genutzt werden.

Radioiod wird wie stabiles Iod aus der Nahrung durch den Natriumiodsymporter normaler Thyreozyten aus der Blutbahn aufgenommen sowie von Zellen differenzierter papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome [4]. Der Zeitpunkt und die Höhe des Speichermaximums hängen von der Iodversorgung und nach Schilddrüsenoperation von der Größe des Schilddrüsenrests sowie der TSH-Stimulation ab. Eine normal große Schilddrüse speichert bei euthyreoter Stoffwechsellage maximal etwa 30 % der verabreichten Aktivität von ^{131}I ; bei Iodmangel kann das Speichermaximum auch bei normaler Schilddrüsenfunktion etwa doppelt so hoch liegen. Ein 24-Stunden-Uptake von ^{131}I nach Operation von über 20 % deutet unter Berücksichtigung der in Deutschland bei Erwachsenen nicht optimalen Iodversorgung darauf hin, dass grob geschätzt ein Drittel des Volumens der normalen Schilddrüse (6 bis 8 g) verblieben ist.

Die Betastrahlung des ^{131}I mit einer maximalen Reichweite im Gewebe von etwa 2 mm in der Größenordnung von einigen Gigabecquerel (GBq) verursacht bei Verwendung der beim Schilddrüsenkarzinom üblichen hohen therapeutischen Aktivitäten eine beabsichtigte „Strahlen-Thyreoiditis“, die meist schmerzlos verläuft. Sie führt zu Apoptose und Nekrose von Thyreozyten und Zellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Der Prozess läuft nicht schlagartig ab: Bis zum vollen Wirkungseintritt der Radioiodbehandlung vergehen in der Regel 4 bis 6 Wochen, unter Umständen auch bis zu 3 Monate. ^{131}I emittiert gleichzeitig eine *Gammastrahlung*, die mit ihrer mittleren Reichweite von 6,3 cm die Weichteile leicht durchdringt und deshalb für die *Dosimetrie* und die Ganzkörperszintigraphie nach der Therapie genutzt werden kann.

Indikationen für die Radioiodtherapie

Nach den interdisziplinär erarbeiteten Leitlinien zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

[7, 16] ist die Radioiodbehandlung indiziert bei allen differenzierten papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit Ausnahme zufällig entdeckter papillärer Mikrokarzinome des Stadiums pT1aN0M0 [1]. Von den parafollikulären C-Zellen ausgehende medulläre Schilddrüsenkarzinome und undifferenzierte anaplastische Karzinome speichern kein Radioiod und sind deswegen dieser Therapieform nicht zugänglich. Onkozytär differenzierte Schilddrüsenkarzinome stellen eine Sonderform der papillären und follikulären Schilddrüsenmalignome dar; bei vollständig aus Onkozyten aufgebauten Schilddrüsenkarzinomen muss davon ausgegangen werden, dass die Radioiodtherapie ebenfalls nicht wirksam ist [27].

Einzig absolute Kontraindikation für die Radioiodtherapie ist die Schwangerschaft. Bei Stillenden wäre nach einer Radioiodtherapie das Abstillen erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen mit in dieser Altersgruppe nicht selten pulmonal metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinomen ist die Radioiodtherapie ebenfalls indiziert [27].

Behandlungsziele der Radioiodtherapie

Nach der Thyreoidektomie mit möglichst vollständiger Entfernung des Tumors und der umgebenden gesunden Schilddrüse folgt eine Radioiodtherapie als so genannte *Ablationstherapie*, um verbliebenes Restschilddrüsengewebe zu entfernen. Das nach der Ablationstherapie obligate Ganzkörperszintigramm wird zum endgültigen Staging eingesetzt; nicht selten werden Lymphknoten- oder Fernmetastasen papillärer oder follikulärer Schilddrüsenkarzinome erst zu diesem Zeitpunkt diagnostiziert [24, 34].

Bei Patienten mit Tumorrestgewebe, Lokalrezidiven, Lymphknoten- oder Fernmetastasen sowie inoperablen oder nicht vollständig operablen Tumoren wird die Radioiodtherapie mit *kurativer oder palliativer Absicht* durchgeführt. Die Indikation zur Radioiodtherapie ist hier allerdings nur gegeben, wenn eine ope-

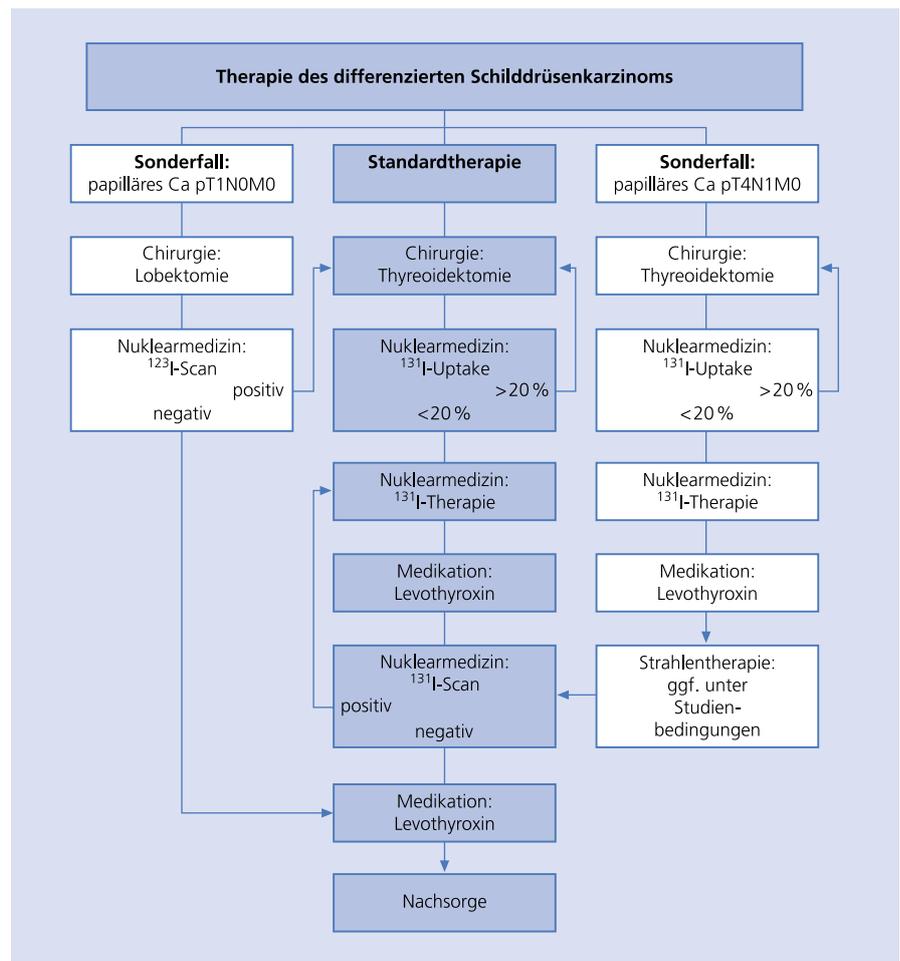


Abb. 2. Therapieschema für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

rativ Tumorbeseitigung beziehungsweise -verkleinerung nicht möglich ist und eine Radioiod-Speicherung vorliegt. Die Ergebnisse der Radioiodtherapie sind umso besser, je geringer die Tumormasse ist [35].

Wann steht die Radioiodtherapie an?

Die Ablationstherapie wird üblicherweise etwa 4 Wochen nach der totalen oder fast totalen Thyreoidektomie durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt besteht in der Regel bereits eine klinisch manifeste Hypothyreose mit TSH-Spiegeln > 30 mU/l, die als obligat für die Radioiodtherapie zu betrachten sind [36]. Die ansonsten nach Operation benigner Strumen übliche Rezidivprophylaxe mit *Levothyroxin* darf beim Schilddrüsenkarzinom erst nach der Radioiodtherapie begonnen werden; auch Iod-haltige

Medikamente und Röntgenkontrastmittel sind kontraindiziert.

Erforderliche *Folgetherapien* in kurativer oder palliativer Absicht werden üblicherweise in Abständen von 4 bis 6 Monaten durchgeführt, wobei zwischen den Therapiekursen eine *Levothyroxin-Substitution* vorgenommen wird. Diese muss 4 Wochen vor der Radioiodtherapie wieder abgesetzt werden. Bei jeder Folgetherapie sollte geprüft werden, ob die eventuell verbliebenen Tumormassen nicht durch eine erneute Operation verkleinert werden können.

Durchführung

Vorbereitung

Zur Erzielung einer ausreichenden TSH-Stimulation muss eine eventuelle *Schilddrüsenhormon-Substitution abgesetzt* werden (4 Wochen Karenz von *Levothyroxin*, 2 Wochen von *Liothyronin*).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bei einer so differenzierten Behandlungsform wie der Radioiodtherapie muss die *histopathologische Klassifizierung* nach WHO [13] und die Stadieneinteilung nach UICC 1997 (Union Internationale Contre le Cancer) vorliegen.

Vor der Ablationstherapie wird üblicherweise eine *Sonographie des Halsbereichs* zur Abschätzung der Größe des Schilddrüsenrests durchgeführt. Unmittelbar nach der Operation ist die Sonographie wegen Ödemen, Hämatomen und der Gewebsregeneration häufig schwer zu beurteilen. Zur Abschätzung der Größe des Schilddrüsenrests wird deswegen ein *Radioiodtest* mit maximal 20 MBq ^{131}I empfohlen. Höhere Aktivitäten können zu „Stunning“ [6], das heißt zur Behinderung der Speicherung nachfolgender therapeutischer Aktivitäten von Radioiod führen. Zeigt sich bei der ^{131}I -Uptake-Messung nach 24 Stunden, dass die Speicherung bei mehr als 20 % liegt, sollte eine Reoperation wegen des dann anzunehmenden relativ großen Schilddrüsenrests diskutiert werden. Die Szintigraphie der Halsregion dient zur Lokalisation des Restgewebes sowie zum Nachweis von eventuell vorhandenen regionalen Lymphknotenmetastasen.

Zur Untersuchung vor einer Radioiodtherapie gehört auch die sorgfältige Erhebung der *Anamnese*. Außer den vererbaren, nicht der Radioiodtherapie zugänglichen medullären Schilddrüsenkarzinomen treten auch papilläre oder follikuläre Karzinome gelegentlich in *familiärer Häufung* auf [18]. Wesentlicher Bestandteil der Anamneseerhebung ist die *Erfassung der Medikation* und damit die Fahndung nach Iod und iodhaltigen Medikamenten beziehungsweise Röntgenkontrastmitteln.

Bei der *klinischen Untersuchung* ist auf das Vorliegen einer nach Thyreoidektomie nicht seltenen Rekurrensparese sowie eines Horner-Syndrom oder eines Zwerchfellhochstands als Zeichen seltenerer Nervenschädigungen zu achten. Des Weiteren müssen Hinweise auf eine parathyreoprive Tetanie (Parästhesien, Krämpfe, Chvostek-Zeichen) beachtet werden.

Die obligaten *Laboruntersuchungen* vor Radioiodtherapie umfassen TSH, Thyreoglobulin, Blutbild, Iodausscheidung im Urin sowie – zumindest einmal postoperativ zum Ausschluss eines Hypoparathyreoidismus – das Serum-Calcium. Die Vorbereitungen zu einer in kurativer oder palliativer Absicht indizierten *Folgetherapie* gestalten sich ähnlich wie bei der ersten Ablationstherapie. Allerdings wird vor den Folgetherapien in der Regel kein Radioiodtest mit quantitativer Bestimmung des Uptakes, sondern eine *Ganzkörperszintigraphie* zur Beurteilung des Erfolgs der vorangegangenen Radioiodtherapie durchgeführt. Nach allerdings bisher nicht abgeschlossenen Diskussionen um das Stunning im Rahmen dieser diagnostischen Maßnahme sollten die Aktivitäten von ^{131}I möglichst niedrig gewählt werden [6]. Alternativ wird vorgeschlagen, statt ^{131}I den reinen Gammastrahler ^{123}I zu verwenden oder sogar ganz auf die prätherapeutische Ganzkörperszintigraphie zu verzichten. In diesem Falle orientiert man sich üblicherweise am Serum-Thyreoglobulin in Hypothyreose. Falls dieses messbar ist, ist eine Radioiodtherapie auch ohne vorherige Ganzkörperszintigraphie indiziert, da von der Existenz von Schilddrüsenbeziehungsweise Tumor-Restgewebe oder Metastasen auszugehen ist [34]. Bei *fehlender Radioiodspeicherung* können alternative szintigraphische Verfahren (^{18}F -FDG-PET oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT) zur Tumorkalisation eingesetzt werden. Mit Bildgebung nachweisbare verdächtige Läsionen sollten möglichst *bioptisch* geklärt werden. Die *Computertomographie* (ohne Kontrastmittel!) dient zur Verlaufsbeobachtung von Tumormanifestationen und Metastasen. Nach hoch dosierter Radioiodtherapie wegen Lungenmetastasen ist die hochauflösende Computertomographie zusammen mit der Lungenfunktionsdiagnostik zum Ausschluss einer strahlenbedingten Fibrose indiziert. Heute besteht die Möglichkeit, eine ausreichende TSH-Stimulation zur Vorbereitung auf die Radioiodtherapie auch exogen durch intramuskuläre Injektion von *rekombinantem humanem TSH*

unter fortgesetzter Schilddrüsenhormon-Medikation zu erzielen [20]. Die Effektivität dieses Verfahrens ist für die *Nachsorgediagnostik* des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ausreichend belegt [21]. Für die *Vorbereitung* der Radioiodtherapie ist rekombinantes humanes TSH bisher noch nicht zugelassen, sodass die Anwendung derzeit nur im Rahmen von Heilversuchen möglich ist [20].

Bei einigen Patienten mit progressiven Verläufen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms kommt es im Verlauf der dann wiederholt erforderlichen Radioiodtherapien im Rahmen einer Enddifferenzierung der Tumorzellen zu einer Abnahme der Speicherung von Radioiod im Tumorgewebe. Es konnte *in vitro* und *in vivo* gezeigt werden, dass die Gabe von *Vitamin-A-Säure* (Retinsäure) in der Dosierung von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht über 6 bis 8 Wochen vor der Verabreichung der therapeutischen Aktivität zu einer Redifferenzierung und damit zu einer erneuten Radioiodspeicherung führen kann [19]. Die Effektivität dieser Maßnahme zur Vorbereitung auf eine Radioiodtherapie muss jedoch noch im Rahmen größer angelegter, prospektiver Studien bewiesen werden.

Aufklärung

Vor der ersten Radioiodtherapie ist der Patient über das *Behandlungskonzept* aufzuklären (Ablationstherapie, Folgetherapien, Kontrollen mit Ganzkörperszintigraphie und Thyreoglobulin sowie zwischenzeitliche Levothyroxin-Substitution). Im Aufklärungsgespräch ist auf die Besonderheiten der Radioiodbehandlung unter stationären Strahlenschutzbedingungen einzugehen, mit einem *Aufenthalt im Kontrollbereich* von üblicherweise 2 bis 5 Tagen, in Einzelfällen aber auch länger (bis zu 10 Tagen).

Inhalt des Aufklärungsgesprächs müssen auch mögliche *Nebenwirkungen* der hoch dosierten Radioiodtherapie sein, die früh oder zum Teil auch erst spät nach der Behandlung auftreten können. Vor der Radioiodtherapie muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen

sen werden, in der Regel durch einen *Schwangerschaftstest*. Nach der meist wiederholt erforderlichen Radioiodtherapie ist so lange für eine *Kontrazeption* zu sorgen, bis eine therapeutische Anwendung von Radioiod nicht mehr erforderlich ist. Zur Sicherheit ist im Anschluss an die letzte Radioiodtherapie ein Karenzzeitraum von 4 bis 6 Monaten einzuhalten.

Bereits vor der Radioiodbehandlung ist der Patient über *strahlenhygienische Vorsichtsmaßnahmen* zu informieren, die unter Umständen noch eine gewisse Zeit nach der Entlassung einzuhalten sind. Diese betreffen unter anderem die Vermeidung häufigen und körperlichen Kontakts zu besonders strahlenempfindlichen Personen wie Kindern und schwangeren Frauen. Außerdem müssen die üblichen Regeln der Hygiene bei der Toilettenbenutzung und dem Umgang mit Leibwäsche, Handtüchern und Bettwäsche besonders sorgfältig eingehalten werden.

Bereits beim ersten Aufklärungsgespräch ist der Patient über die Notwendigkeit der *lebenslangen Nachsorge* mit Überwachung der Schilddrüsenhormon-Substitution zu informieren.

Zur Aufklärung des Patienten mit *schriftlicher Dokumentation* des Einverständnisses haben sich kommerziell verfügbare Aufklärungsformulare (z. B. DIOMed) bewährt.

Durchführung

Bei der *ersten Ablationstherapie* werden üblicherweise *Standardaktivitäten* von 1 bis 3 GBq ^{131}I nach einer Nahrungskarenz von 6 Stunden vor sowie einer Stunde nach Applikation oral verabreicht. Die individuelle Kapselaktivität sollte unmittelbar vor der Applikation durch Messung bestimmt werden. Außerdem gehören tägliche Messungen der Aktivität des Patienten zu den nach den Richtlinien des Strahlenschutzes erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002). Die *Ganzkörperszintigraphie* mit der therapeutischen Aktivität von ^{131}I zum endgültigen Staging wird üblicherweise am Ent-

lassungstag, jedoch nicht früher als 72 h nach Applikation durchgeführt.

Therapiebegleitende Maßnahmen bestehen in

- einer reichlichen Flüssigkeitszufuhr zur Ausscheidungsbeschleunigung von nicht gespeichertem Radioiod,
- der Stimulation der Speicheldrüsen (z. B. mit Zitronensaft) zur Vermeidung von Speicheldrüsenfunktionsstörungen,
- Magenschleimhautschutz sowie gegebenenfalls H_2 -Blockern oder Protonenpumpenhemmern zur Vermeidung einer Gastritis sowie
- Eiskrawatten oder Antiphlogistika bei entzündlichen Reaktionen im Halsbereich (Strahlenthyreoiditis, Strahlensialadenitis).

Bei bestehender Obstipation ist eine *Laxanziengabe* insbesondere vor der Ganzkörperszintigraphie empfehlenswert.

Das Vorgehen bei der *kurativen oder palliativen Radioiodtherapie* von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie inoperablen oder nicht vollständig operablen Tumoren ist weitgehend identisch mit dem Verfahren bei der ersten Therapie zur Ablation des Schilddrüsenrests. Hier werden aber allgemein *höhere Aktivitäten* im Bereich von 5 bis 10 GBq eingesetzt. Deswegen spielen hier begleitende Maßnahmen zur Minimierung möglicher Nebenwirkungen eine besondere Rolle. Bei zerebralen oder spinalen Metastasen mit lokaler Kompressionsgefahr sowie Raumforderungen im Bereich der oberen Thoraxapertur mit Kompressionssymptomatik empfiehlt sich die Gabe von *Glucocorticoiden* zur Vermeidung von Komplikationen durch die strahleninduzierte Entzündungsreaktion.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien differenzierter Schilddrüsenkarzinome kann alternativ zur Verabreichung von Standardaktivitäten auch ein *dosimetrischer Ansatz* im Hinblick auf eine Hochdosis-Therapie gewählt werden. Dabei werden auf der Grundlage individueller kinetischer Daten maximal sichere Aktivitäten für das Risikoorgan *Knochenmark* (limitierende Dosis 3

Gray [Gy]) ermittelt und die erreichbare Dosis im Tumor und in den Metastasen bestimmt. Nach den Erfahrungen am Klinikum Augsburg in den vergangenen Jahren bietet diese Therapieform die theoretisch größtmögliche Erfolgchance bei der Behandlung eines metastasierenden oder inoperabel rezidivierten Schilddrüsenkarzinoms; der Beweis einer besseren Prognose derartig therapierter Patienten steht allerdings wegen fehlender Vergleichsdaten bisher aus [8].

Die *Entlassung* des Patienten ist möglich bei einer Dosisleistung von $\leq 3,5$ Mikrosievert (μSv) pro Stunde in 2 Meter Abstand, entsprechend 250 MBq ^{131}I bei einer angenommenen effektiven Halbwertszeit von 7,7 Tagen. Da die effektive Halbwertszeit von Radioiod bei Schilddrüsenkarzinompatienten üblicherweise mit ein bis drei Tagen deutlich kürzer ist, ist auf der Grundlage von Messwerten der Radioiodkinetik eine Entlassung unter Umständen auch mit höherer Restaktivität möglich. Falls aus medizinischen oder sozialen Gründen indiziert, kann im Ausnahmefall auch eine vorzeitige Entlassung des Patienten mit Anzeige bei der Aufsichtsbehörde erfolgen (Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002).

Resultate der Radioiodtherapie

Ergebnisse

Die Strategie, Schilddrüsenreste nach Operation mit Radioiod zu abladien, erscheint vor dem Hintergrund des nicht selten multifokalen Wachstums differenzierter Schilddrüsenkarzinome rational. Nichtsdestoweniger ist dieser Behandlungsansatz in der Vergangenheit häufig kontrovers diskutiert worden [37]. Die *Effektivität der adjuvanten ablativen Radioiodtherapie* lässt sich durch überzeugende Daten belegen: Nach einer Studie des M. D. Andersen Cancer Centers in Houston, Texas, konnte die Häufigkeit von Rezidiven bei 670 Patienten mit intrathyreoidalen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen durch die adjuvante Radioiodtherapie von 17 % auf 6 % signifikant gesenkt werden [32]. Noch

eindrucksvoller sind die Ergebnisse der Ohio State University, Columbus [23], bei 1 004 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom: Das Risiko für ein Rezidiv nach adjuvanter ablativer Therapie konnte von 22 % auf 7 % und das Risiko für Spätmetastasen von 3 % auf 0 % hochsignifikant gesenkt werden. Bei Patienten über 40 Jahren konnte darüber hinaus belegt werden, dass die adjuvante Radioiodtherapie die Zahl krebserkrankter Todesfälle von 4 % auf 0 % hochsignifikant reduziert. Diese positiven Effekte waren aber nicht bei Patienten mit solitären Tumoren < 1,5 cm Durchmesser ohne Lymphknotenbeteiligung und Invasion der Schilddrüsenkapsel zu beobachten, was die eingeschränkte Indikationsstellung zur Radioiodtherapie bei zufällig entdeckten Mikrokarzinomen bestätigt.

Im Gegensatz zu den kontroversen Diskussionen, die um die Indikation zur adjuvanten Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom geführt wurden, besteht Übereinstimmung darin, dass die Behandlung mit ^{131}I die *wirkungsvollste Therapieoption* bei Patienten mit *Fernmetastasen* des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist [35]. Insbesondere bei *Lungenmetastasen* wurde gezeigt, dass diese sehr gut auf die Radioiodtherapie ansprechen [5]. Von 394 Patienten mit Fernmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, die am Institute Gustave-Roussy in Paris behandelt wurden, konnte bei 46 % eine komplette Remission erzielt werden [35]. Günstige prognostische Faktoren waren jüngeres Alter, Vorhandensein einer Radioiodspeicherung in den Metastasen und geringe Tumormasse. Die Gesamt-Überlebensrate bei Patienten, die auf die Radioiodtherapie ansprachen, lag bei 89 % im Gegensatz zu nur 8 % bei Patienten ohne Radioiodspeicherung in den Metastasen. Bei Patienten mit Lungenmetastasen waren deutlich häufiger komplette Remissionen zu erzielen (50 %) als bei Patienten mit Knochenmetastasen (10 %). Auch bei Kindern mit Lungenmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms können hohe Ansprechraten erreicht

werden: Nach eigenen Erfahrungen an 72 Kindern mit Lungenmetastasen des papillären Karzinoms sind komplette Remissionen in zwei Drittel und Teilremissionen in einem Drittel der Fälle möglich (Abb. 3, 4) [27].

Risiken und Nebenwirkungen

Bei Patienten mit großen Schilddrüsen- oder Tumorresten im Halsbereich kommt es bei der hoch dosierten Radioiodtherapie nicht selten (10–20 %) zu einer schmerzhaften *Strahlenthyreoiditis* im Halsbereich. Hier sind symptomatische Maßnahmen, nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) und gelegentlich auch Glucocorticoide indiziert.

Um schwerwiegende Komplikationen durch eine Radioiod-induzierte Volumenzunahme von Tumorgewebe zu verhindern, sind Glucocorticoide bei Patienten mit Hirn- oder Rückenmarksmetastasen prophylaktisch indiziert; gleiches gilt für relativ große Tumormassen im Bereich der oberen Thoraxapertur mit der Gefahr einer Trachealkompression.

Zu den frühen Nebenwirkungen einer Radioiodtherapie zählt auch die *passagere Gastritis*, die bei etwa 30 % der Patienten festzustellen ist. Zur Vorbeugung sollten Schleimhautschutzmittel, H_2 -Blocker oder Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden.

Eine *radiogene Sialadenitis* findet sich auch relativ häufig (etwa 30 %). Auch hier sind symptomatische Maßnahmen wie Eiskrawatten oder Antiphlogistika indiziert. Des Weiteren ist auf eine Anregung des Speichelflusses durch reichliche Flüssigkeitszufuhr und beispielsweise saure Bonbons oder Kaugummi zu achten.

Passagere Thrombo- oder Leukopenien sind bei der hoch dosierten Radioiodtherapie häufig (bis zu 70 %). Blutbildkontrollen sind deswegen obligat. Vollständige Knochenmarksdepressionen sind allerdings sehr selten.

Als häufigste *langfristige Nebenwirkung* findet sich nach der Radioiodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ein *Sicca-Syndrom* mit Funktionsverlust vor allem der Ohrspeicheldrüsen

(10–20 %). Zur Vermeidung der damit verbundenen, für den Patienten sehr unangenehmen Xerostomie wird heute *Amifostin* im Rahmen von Studien eingesetzt [3].

Bei Patienten mit Lungenmetastasen kann es unter der Radioiodtherapie zu einer *Lungenfibrose* kommen. Das Risiko korreliert positiv mit der Intensität der Radioiodspeicherung und negativ mit dem Alter der Patienten; es variiert zwischen 1 % bei Erwachsenen und 10 % bei Kindern [26].

In jüngerer Zeit wurden umfangreiche Untersuchungen über den Verlauf von *Schwangerschaften* bei Patienten nach Radioiodbehandlung wegen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durchgeführt. Nach einer Studie des Institute Gustave-Roussy, Paris, die die Verlaufsdaten von 2 130 Schwangerschaften umfasst, ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Strahlenexposition zu einem gehäuftem Auftreten von Missbildungen oder ähnlichen negativen Effekten bei den Nachkommen führt [33]. Bei Männern wurde nach wiederholter hoch dosierter Radioiodtherapie vereinzelt eine *Azoospermie* beobachtet [38].

Was kommt nach der Radioiodtherapie?

Der erfolgreiche Abschluss der Primärtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird typischerweise durch ein unauffälliges Ganzkörperszintigramm und ein nicht messbares Thyreoglobulin im Serum belegt. Hieran schließt sich die *Nachsorge* an, die konsequent und *lebenslang* durchzuführen ist. Die Ziele der Nachsorge liegen in der *Rezidiv-* und *Metastasensuche* durch körperliche Untersuchung, Sonographie, Röntgen, Szintigraphie (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT, ^{18}F -FDG-PET) und Tumormarkerbestimmung (Thyreoglobulin). Außerdem muss die *Schilddrüsenhormon-Substitution* regelmäßig überwacht werden. Die Levothyroxin-Medikation ist dabei beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom – mit Ausnahme der prognostisch günstigen Fälle im Tumorstadium pT1aN0M0 – TSH-suppressiv zu gestalten. Dabei

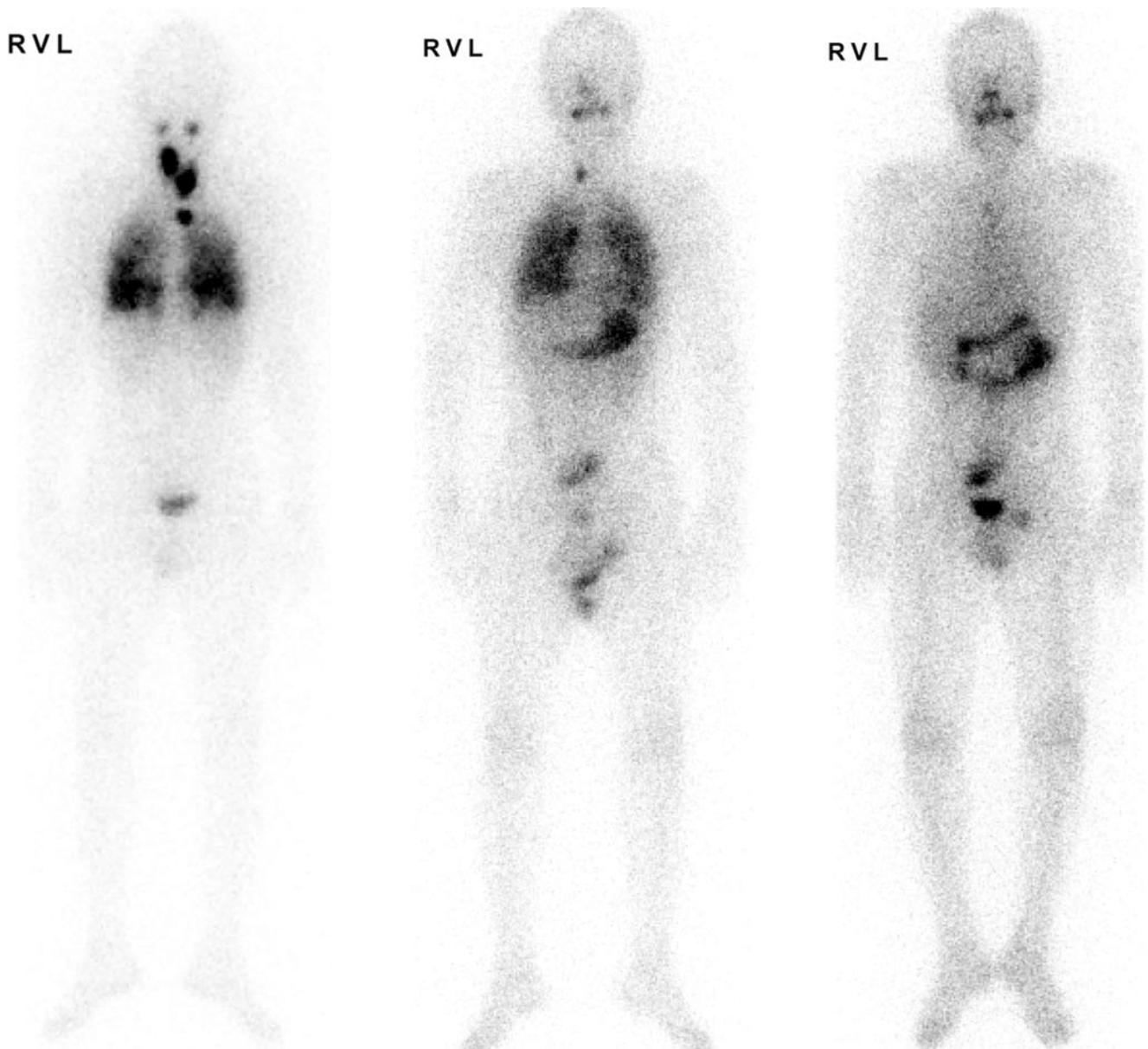


Abb. 3. Elimination des Schilddrüsenrests und von Lungenmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms im Verlauf konsekutiver Radioiodtherapien. Dargestellt sind die Posttherapie-Ganzkörperszintigramme der ersten, zweiten und fünften Radioiodtherapie.

sollten die Schilddrüsenhormondosen so gewählt werden, dass sich das TSH um oder knapp unterhalb von 0,1 mU/l bewegt. Hierzu sind im Allgemeinen Levothyroxindosen von 2,5 µg/kg Körpergewicht täglich erforderlich. Bei nicht radikal operierten und nicht mit Radioiod nachbehandelten Patienten im Tumorstadium pT1aN0M0 reichen substitutive Dosen von Levothyroxin aus, wobei das TSH im Bereich von 0,3 bis 1 mU/l liegen sollte [29].

Im Rahmen der Nachsorge ist auch auf *Therapiekomplicationen* zu achten. So sollten Patienten mit einer *Rekurrensparese* frühzeitig einer Rehabilitation

zugeführt werden. Bei Patienten mit einem *Hypoparathyreoidismus* muss die Substitution mit synthetischem Vitamin D regelmäßig überwacht werden.

Die Nachsorgeprogramme können bei Patienten mit niedrigem Risiko (Stadien pT1 bis 3, pN0, pM0) großzügiger gestaltet werden als bei Hochrisikopatienten (Stadien pT4, pN1, pM1).

Andere Behandlungsoptionen

Bei der Stellung zur Indikation der Radioiodtherapie muss regelmäßig geprüft werden, ob eine *Tumorbeseitigung* oder zumindest eine Verkleinerung der Tu-

mormasse durch operative Maßnahmen möglich ist.

Auch die *perkutane Strahlentherapie* hat ihren Platz im Therapiekonzept für spezielle Formen und Verläufe des Schilddrüsenkarzinoms. Sie ist regelhaft indiziert nach Operation eines auf die Schilddrüse beschränkten undifferenzierten Karzinoms sowie nach Verbleiben eines mikroskopischen oder makroskopischen Tumorrests eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Abb. 2), wenn die operative Entfernung (Re-Operation und/oder eine Ausschaltung mit Radioiod) nicht möglich sind [16]. Der Stellenwert der adjuvanten



Abb. 4. Erfolgreiche Beseitigung von Lungen- und Lymphknotenmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms durch Radioiodtherapie. Dargestellt sind Posttherapie-Ganzkörperzintigramm nach der zweiten und der fünften Radioiodtherapie.

perkutane Strahlentherapie bei Patienten mit pT4-Stadien differenzierter Schilddrüsenkarzinome wird derzeit im Rahmen einer multizentrischen Studie prospektiv geprüft [2].

Eine *Chemotherapie* kommt nur nach Ausschöpfen aller genannten Maßnahmen in Betracht, wenn trotzdem eine Progression des Tumors vorliegt. Dabei ist zu bedenken, dass differenzierte Schilddrüsenkarzinome trotz Fernmetastasen einen nur langsam progredienten Verlauf über viele Jahre haben können und dabei den Allgemeinzustand des Patienten oft wenig beeinträchtigen. Ein lebensverlängernder Effekt der Chemotherapie ist nicht generell belegt, doch kann es in Einzelfällen zu einem eindrucksvollen temporären Ansprechen des Tumors kommen. Die umfangreichsten Erfahrungen bestehen mit *Doxorubicin* als Monotherapie oder in Kombination mit *Cisplatin* [28].

Fazit

Die Radioiodtherapie ist eine sichere und effektive Methode zur adjuvanten ablativen Behandlung unkomplizierter Fälle sowie zur kurativen oder palliativen Behandlung von progredienten Verläufen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Abb. 5).

Sie muss immer in ein interdisziplinäres Therapiekonzept eingebunden sein, wobei Endokrinologen, Chirurgen, Pathologen, Strahlentherapeuten,

Onkologen und Nuklearmediziner eng zusammenarbeiten müssen.

Wesentlich zur Erzielung optimaler Therapieerfolge ist eine konsequente, lebenslange Nachsorge. Die Federführung sollte bei einem spezialisierten Zentrum liegen.

Literatur

1. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1998;83:553-9.
2. Multizentrische Studie Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (MSDS). <http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk>
3. Bohuslavizki KH, Klutman S, Brenner W, Mester J, et al. Salivary gland protection by amifostine in high-dose radioiodine treatment:

Results of a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1996;16:3542-9.

4. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, et al. Na⁺/I⁻-symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4102-6.
5. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analyses of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34:1626-31.
6. Coakley A. Thyroid stunning. *Eur J Nucl Med* 1998;25:203-4.
7. Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Leisner B, et al. Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Nuklearmedizin* 1999;38:221-2.
8. Dorn R, Kopp J, Heidenreich P. I-131-Ganzkörperdosimetrie und Hochdosistherapie beim

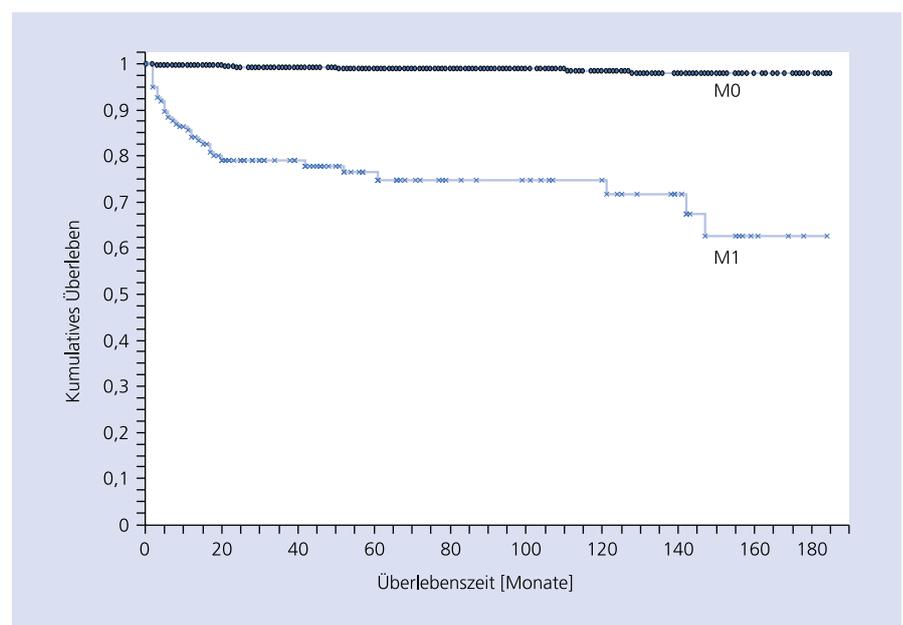


Abb. 5. 15-Jahre-Überleben von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in Abhängigkeit vom Metastasenstatus (M0: ohne Metastasen M1: mit Fernmetastasen)

- differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Nuklearmedizin 2001;24:231-6.
9. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Mueller SP, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer 1996;77:172-80.
 10. Farahati J, Reiners Chr. Besonderheiten des Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern. Nuklearmedizin 1999;22:323-31.
 11. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. Thyroid 2001;11:483-6.
 12. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog 1993;4:25-52.
 13. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer 1989;63:908-11.
 14. Hoelzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, et al. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany 1996. Cancer 2000;89:192-201.
 15. Höppner W, Ritter MN. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie Typ II - Einleitung und Grundlagen. In: Feldkamp J, Scherbaum WA, Schott M (Hrsg.). Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 2002: 3-14.
 16. Junginger Th. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – Maligne Schilddrüsentumoren. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. 3. Auflage 2002
 17. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 5th Ed. New York: J. Wiley & Sons, 1997.
 18. Körber C, Geling M, Werner E, Mörtl M, et al. Häufigkeit des familiären nicht-medullären Schilddrüsenkarzinoms im Krankengut der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg. Nuklearmedizin 2000; 39:16-21.
 19. Körber C, Simon D, Schmutzler C, Köhrle J, et al. Redifferenzierung von enddifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen durch Retinsäure. Nuklearmedizin 2001;24:241-4.
 20. Luster M, Laßmann M, Hänscheid H, Michalowski U, et al. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 3640-5.
 21. Luster M, Reiners Chr. Rekombinantes TSH in der Nachsorge und Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 2000;23:55-62.
 22. Mann K. Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Internist 2002; 43:174-85.
 23. Mazzaferrri E. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1997;7:265-71.
 24. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28:1888-91.
 25. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992.
 26. Reiners C, Perret G, Sonnenschein W, John-Mikolajewski V. Radiation effects to the lung after radioiodine therapy for thyroid cancer. In: Herrmann Th, Reiners C, Messerschmidt O (eds.). Radiation effects to the lung. Stuttgart: G Fischer 1994;36:139-46.
 27. Reiners C, Farahati J. I-131 therapy of thyroid cancer in patients. Q J Nucl Med 1999;43: 324-35.
 28. Reiners C, Stuschke M, Dralle H, Schmoll HJ. Schilddrüsenkarzinom. In: Kompendium Internistische Onkologie (Teil 2), Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). Heidelberg, Berlin: Springer 1999:668-710.
 29. Reiners C. Radioiod- und TSH-suppressive Schilddrüsenhormon-Therapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Kongressband) 2000: 359-64.
 30. Reiners C, Biko J, Demichik EP, Drozd V. Thyroid cancer after exposure to ionizing irradiation: histology, staging and clinical data. In: Peter F, Wirsinga W, Hostalek U (eds.). The thyroid and environment. Stuttgart, New York: Schattauer, 2000:193-204.
 31. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. J Nat Cancer Inst 1987;79:1-12.
 32. Samaan N, Schultz P, Hickey R, Goepfert H, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:714-20.
 33. Schlumberger M, de Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle M-J, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996;37:606-12.
 34. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. I131 therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997;7:273-6.
 35. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. New Engl J Med 1998;338: 297-306.
 36. Schneider AB, Line BR, Goldmann JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, I31-I scans and I31-I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:1199-206.
 37. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996;83:333-9.
 38. Winters S, Berga S. Gonadal dysfunction in patients with thyroid disorders. Endocrinologist 1997;7:167-73.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Kunstfehler in der Arzneimitteltherapie

Epidemiologie, Fallbeispiele und Prävention

Thomas Müller, Rostock

Vermeidbare, unerwünschte Ereignisse bei der Arzneimitteltherapie oder Medikationsfehler haben eine relativ hohe Inzidenz, wie aktuelle Studien belegen. Strategien zur Fehlervermeidung und Qualitätsverbesserung, die sich in anderen fehlersensiblen Bereichen bewährt haben, sind im Gesundheitswesen nur partiell etabliert. Fehler können auf jeder Stufe des Medikationsprozesses auftreten: bei Diagnose, Auswahl und Rezeptieren, Lagerung und Zubereitung, Bereitstellung, Applikation und Dokumentation. Typische Fallbeispiele für schwerwiegende Medikationsfehler werden beschrieben. Geeignete Maßnahmen zur Fehlerprävention umfassen nicht-straftende Meldesysteme, Fokussierung auf kritische Wirkstoffe und Prozeduren, Standardisierung der Therapie, EDV-Unterstützung und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten und Pharmakologen.

Arzneimitteltherapie 2003;21:48-54.

Die Vielfalt der therapeutisch verfügbaren Arzneimittel hat in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen. In einigen Indikationen ist die Pharmakotherapie durch neue Wirkstoffe überhaupt erst möglich geworden. Das konkurrierende Angebot der Arzneimittelhersteller mit zahlreichen gleichen oder ähnlichen Präparaten hat die Pharmakotherapie allerdings auch unübersichtlicher werden lassen (Abb. 1). Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte müssen aus einer verwirrenden Fülle von Arz-

neimitteln, Indikationen und Therapieempfehlungen das Richtige auswählen. Die Medikation gliedert sich in eine komplexe Folge aus Informationsgewinnung und -weitergabe, Entscheidungen und Handlungen mit zahlreichen beteiligten Personen und häufigen Medienbrüchen. Fehler in diesem Prozess sind keine Seltenheit, wenn auch exakte Inzidenzen aufgrund methodischer Probleme schwer zu beziffern sind [46]. Öffentliches und politisches Interesse erlangen Fehler in der Arzneimittelthe-

rapie meist dann, wenn Patienten unerwartet und schwerwiegend geschädigt werden, zum Beispiel im Fall von Vincristin-Fehlinjektionen. In jüngster Zeit hat die Cerivastatin-Marktrücknahme die Aufmerksamkeit auf die (teilweise) Nichtberücksichtigung von Kontraindikationen und Dosierungsrichtlinien gelenkt. In den USA, in Großbritannien und in Kanada wurde das Problem des Medikationsfehlers nach einigen aufsehenerregenden Berichten stärker beachtet [2, 5, 15, 22, 25, 26, 32]. Nationale Projekte wurden initiiert (2000 in den USA [12], 2001 in Großbritannien [47, 48] und Kanada [23]), die eine Reduktion der Fehlerraten um mindestens 40 % anstreben, typische Wiederholungsfehler wie intrathekale Fehlinjektionen sollen vollständig eliminiert werden.

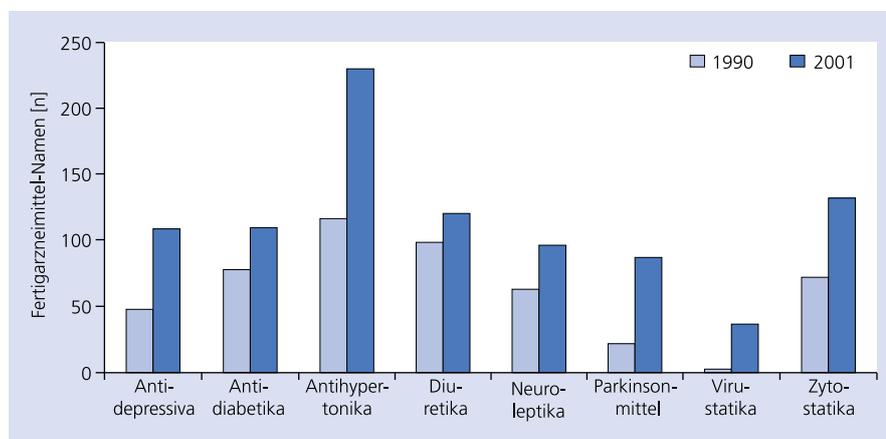


Abb. 1. Verfügbare Fertigarzneimittelnamen in Deutschland, 1990 versus 2001, in ausgewählten Indikationen (ohne pflanzliche und homöopathische Arzneimittel, unterschiedliche Packungsgrößen nicht gezählt) [36, 37]

Thomas Müller, Zentralapotheke des Universitätsklinikums Rostock (Leiter: PhR Dieter Trekel), Ernst-Heydemann-Straße 7, 18057 Rostock, E-Mail: Thomas.Mueller@med.uni-rostock.de

Tab. 1. Definitionen

Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung (UAW) (adverse drug reaction):

Ein den Patienten schädigender oder für ihn unangenehmer Effekt, der auf der Wirkung eines Arzneimittels beruht.

Unerwünschtes Arzneimittel-Ereignis (UAE) (adverse drug event):

Ein den Patienten schädigender oder für ihn unangenehmer Effekt, der während oder in Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie auftritt.

Medikationsfehler (medication error):

Ein den Patienten schädigender oder für ihn unangenehmer Effekt, der in Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie auftritt und auf eine fehlerhafte Durchführung der Arzneimitteltherapie zurückzuführen, also prinzipiell vermeidbar ist.

Schwerwiegender unerwünschter Effekt (serious adverse effect):

Jeder unerwünschte Effekt mit den folgenden Kriterien: Tod, stationäre Aufnahme, Verlängerung der stationären Betreuung, bleibende oder signifikante Behinderung oder Einschränkung des Patienten. Als schwerwiegend sollten auch Effekte eingestuft werden, die schwerwiegend wären, wenn sie nicht auf eine akute Behandlung angesprochen hätten.

Unterlassungsfehler (error of omission):

Unterlassung einer nach dem Stand der Medizin indizierten diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme.

Fehlende Compliance (non-compliance):

Nichtakzeptanz und Nichtdurchführung ärztlich empfohlener oder angeordneter therapeutischer Maßnahmen durch den Patienten (zum Beispiel aufgrund ausgeprägter unerwünschter Arzneimittel-Wirkungen).

Definitionen

Der Kunstfehler in der Arzneimitteltherapie oder Medikationsfehler ist ein nach dem Stand der Medizin vermeidbares, unbeabsichtigtes und unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie, das dem Patienten tatsächlich oder potentiell Schaden zufügt. Abzugrenzen sind das nicht-vermeidbare unerwünschte Arzneimittel-Ereignis, der Unterlassungsfehler und der Compliance-Fehler. Einige Definitionen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Umgang mit Fehlern im Gesundheitswesen

Die in anderen qualitäts- und sicherheitssensiblen Bereichen wie der zivilen Luftfahrt oder der Nukleartechnik etablierten Strategien zur Fehlervermeidung haben sich im Gesundheitswesen noch nicht durchgesetzt [40, 43]. Fehler und Beinahe-Fehler werden selten dokumentiert. Intern verliert das Gesundheitswesen damit allerdings den wertvollsten Motor im Qualitätsprozess, nämlich das *Lernen aus Fehlern* [34, 38]. Medikationsfehler ohne schwerwiegende Folgen für den Patienten bleiben meist undokumentiert und werden ignoriert, gravierende Fehler dagegen oft mit individuellem Versagen erklärt, ohne das Qualitätsmanagement der gesamten Einrichtung zu kritisieren und zu optimieren. Erfahrungen aus der Qualitätssteuerung industrieller Prozesse zeigen, dass der *systematische Faktor* bei der Fehlervermeidung eine unvergleichlich wichtigere Rolle spielt als der individuelle [43]. Anders ausgedrückt (wie das Institute of Medicine der USA seinen vielbeachteten Bericht nannte): *Irren ist menschlich* („To err is human“) [22], die Sicherheit muss in das System eingebaut werden und den menschlichen Fehler einkalkulieren.

Im vorliegenden Beitrag werden, nach kurzer Darstellung der Studienlage, typische Fehler im Medikationsprozess an Fallbeispielen analysiert und erfolgreiche Präventionsstrategien beschrieben.

Epidemiologie

Die exakte Erfassung und Bewertung vermeidbarer, unerwünschter Arzneimittelereignisse ist schwierig. Dies liegt einerseits im subjektiven Begriff „Vermeidbarkeit“, die offensichtlich ist bei der Verwechslung zweier Spritzen, aber bereits bei der Bewertung von relativen Kontraindikationen kaum zu objektivieren [19]. Andererseits sind Fehler im Gesundheitswesen als Thema noch weitgehend tabu und werden nur selten veröffentlicht. Einzelfallberichte geben Aufschluss über typische Fehlermechanismen, können aber keine Aussage zur

Inzidenz und damit zur Relevanz machen.

Die bisher durchgeführten Studien nutzen verschiedene Strategien, um diese Problematik zu meistern:

- Retrospektive Beurteilung der Kausalität von unerwünschten Ereignissen durch unabhängige Gutachter
- Begleitende unabhängige Beobachtung des gesamten Medikationsprozesses
- Auswertung bestimmter Signalereignisse, zum Beispiel schwerwiegende Ereignisse wie intrathekale Fehlinjektionen

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse jüngst publizierter Studien mit Aussagen zu Medikationsfehlern zusammen. Aufgrund unterschiedlicher Bezugsgrößen sind die Studienergebnisse nur begrenzt miteinander vergleichbar, dennoch erscheinen die gefundenen Werte eindeutig zu hoch: Übereinstimmend eine Rate um 5 % für Medikationsfehler insgesamt sowie 0,014 bis 0,049 % für schwerwiegende Medikationsfehler. Damit sind Medikationsfehler insgesamt ein „häufiges“, schwerwiegende Medikationsfehler immerhin ein „seltenes Ereignis“ bei der Arzneimitteltherapie nach der Nomenklatur des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Die Studien belegen, dass Medikationsfehler ein *Qualitätsproblem* der Medizin sind. Die Ergebnisse lassen sich vermutlich tendenziell auf deutsche Verhältnisse übertragen, für Deutschland liegen aussagefähige epidemiologische Studien zu Medikationsfehlern jedoch noch nicht vor. Obwohl der Arzneimittelverbrauch in Deutschland quantitativ über die gesetzlichen Krankenkassen und Apothekenverrechnungsstellen gut dokumentiert ist, fehlt noch eine diagnose- und patientenbezogene Verknüpfung dieser Verbrauchsdaten. Daten der Haftpflichtversicherer sowie der Schlichtungs- und Gutachterstellen der Ärztekammern konnten bisher noch nicht zu Studienzwecken ausgewertet werden.

Tab. 2. Neuere Veröffentlichungen zu Medikationsfehlern				
Land, Jahr, Quelle	Methode	Patienten	Ergebnisse	Bemerkungen
GB, 2001 [44]	Retrospektive Bewertung der Patientenakte	1 014 erwachsene Patienten in Akutkrankenhäusern im Raum London	5 % (50) vermeidbare unerwünschte Ereignisse	Keine Differenzierung der unerwünschten Ereignisse nach Ursachen (z. B. Arzneimitteltherapie)
GB, 2000 [35]	Retrospektive Bewertung der Patientenakte nach Medikationsfehlern	129 000 Aufnahmen in pädiatrischen Lehrkrankenhäusern in GB	Vermeidbare Medikationsirrtümer in 0,15 % der Aufnahmen, davon 9,2 % schwerwiegend (0,014 %)	Auswertung nur auf Medikationsirrtümer, nicht auf vermeidbare Wechselwirkungen oder Kontraindikationen
USA, 2001 [20]	Prospektive Kohortenstudie mit unabhängiger Begutachtung	1 120 Aufnahmen in pädiatrischen Lehrkrankenhäusern, USA (10 778 Medikationen)	5,7 % Medikationsfehler, 0,26 % schwerwiegende UAE, 19 % der UAE als vermeidbar eingestuft (0,049 %)	
USA, 2000 [42]	Retrospektive Bewertung der Patientenakte	15 000 erwachsene Patienten	9,5 % als vermeidbar eingestufte UAE	Signifikant höhere Rate bei Patienten über 65 Jahre
USA, 1999 [27]	Begleitende Begutachtung der Medikation	75 Patienten auf Intensivstationen, USA	10,4 vermeidbare Medikations-Anforderungsfehler pro 1 000 Patiententage	Einsatz eines Pharmazeuten auf Station ergab Reduktion der Fehler rate auf 3,5 Fehler pro 1 000 Patiententage
GB, 2001 [48]	Auswertung von Sterbeursachen	Patienten des National Health Service, GB	13 verstorbene Patienten in 15 Jahren aufgrund intrathekaler Fehlinjektionen	Entspricht einer Inzidenz von 3 pro 100 000 intrathekalen Chemotherapien (0,003 %)
D, 2000 [1]	Prospektive Auswertung	17 050 Chemotherapie-Verordnungen, Universitätsklinikum, D	0,57 % schwerwiegende Medikationsfehler (98 absolut)	

Fehlerursachen und Fallbeispiele

Fehler sind prinzipiell auf jeder Stufe der Arzneimitteltherapie möglich und beeinflussen, sofern sie nicht bemerkt und korrigiert werden, schließlich die Applikation des Arzneimittels am Patienten.

Informationsgewinnung: Patient, Diagnose und Arzneimittel

Grundlage für die Auswahl einer rationalen Pharmakotherapie sind Kenntnisse über den Patienten (Begleiterkrankungen, Komedikation, Unverträglichkeiten, in Zukunft auch Pharmakogenetik [29]), die Diagnose (geeignete Wirkstoffe, aktuelle Evidenz-basierte The-

rapieempfehlungen) sowie die in Frage kommenden Arzneimittel (Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Kontraindikationen). Der Arzt ist hier auf eine möglichst vollständige, aktuelle und fehlerfreie Informationsvermittlung angewiesen.

Fallbeispiel 1: Nichtbeachtung der bestehenden Medikation

Ein Patient erhielt zur Thromboseprophylaxe ein niedermolekulares Heparin. Er wurde mit Anzeichen eines Myokardinfarkts in eine Notfalleinheit aufgenommen und erhielt zusätzlich Acetylsalicylsäure, Heparin intravenös und ein Fibrinolytikum. Er verstarb kurz darauf an einer intrakraniellen Blutung [39]. Niedermolekulare Heparine, häufig von ambulanten Pflegediensten, von Angehörigen oder vom Patienten selbst

appliziert und teilweise als Dauermedikation verordnet, werden bei der Arzneimittelanamnese, besonders bei einer notfallmäßigen Aufnahme, leicht übersehen.

Auswahl und Rezeptieren des Arzneimittels

Die Entscheidung für eine Pharmakotherapie sollte nach rationalen Kriterien erfolgen. Dazu ist die Kenntnis aktueller Studien und Richtlinien notwendig, andererseits spielen auch individuelle Therapieerfahrungen des verordnenden Arztes eine Rolle. Beachtet werden müssen darüber hinaus Verfügbarkeit und Kosten des Arzneimittels. Ist die Entscheidung für ein bestimmtes Arzneimittel gefallen, muss dieses in eindeutiger Weise rezeptiert und an das

Pflegepersonal oder das Apothekenpersonal übermittelt werden. Hierbei sind zahlreiche Übertragungsfehler möglich, die teilweise zu folgenreichen Verwechslungen führen. Mitursache ist dabei auch die immer phantasievollere und verwechslungsträchtige Namensgebung der pharmazeutischen Hersteller. Auch missverständliche Dosierungsangaben sind häufig Ursache von Medikationsfehlern, speziell bei ungewöhnlichen Dosierungen (bei Säuglingen, Niereninsuffizienz).

Fallbeispiel 2: Schreibfehler bei der Dosierung

Ein Frühgeborenes erhielt 1 mg/kg Pancuronium anstelle von 0,1 mg/kg und musste daraufhin zwei Tage künstlich beatmet werden [11].

Fallbeispiel 3: Falsche Interpretation einer Dosierungsanweisung

Eine Patientin erhielt aufgrund des Therapieschemas „Cyclophosphamid d 1–4 1 g/m² Körperoberfläche“ täglich 4 g/m² über vier Tage und nicht 1 g/m² pro Tag, sie verstarb an den Nebenwirkungen der Überdosierung [1].

Fallbeispiel 4: Nichtbeachtung von Kontraindikationen und Wechselwirkungen

Der Vergleich von Arzneimittelverbrauchsdaten und Operationsstatistiken legt den Verdacht nahe, dass Estrogene als Hormonersatz-Monotherapie auch bei nicht-hysterektomierten Frauen eingesetzt werden. Diese Therapie ist aufgrund des deutlich erhöhten Karzinomrisikos kontraindiziert und damit praktisch ein ärztlicher Kunstfehler [21].

Der jetzt vom Markt genommene Lipidsenker Cerivastatin wurde relativ häufig gemeinsam mit dem Fibrat Gemfibrozil eingesetzt, trotz eindeutiger Warnungen in der Fachinformation und in der Packungsbeilage [24].

Lagerung und Zubereitung des Arzneimittels

Arzneimittel sind anspruchsvolle Waren, die eine hohe Sachkenntnis für

den richtigen Umgang erfordern. Lagerungs- und Zubereitungshinweise müssen gerade für teure, gentechnisch produzierte Arzneimittel exakt eingehalten werden, um die volle Wirksamkeit über die gesamte Laufzeit zu garantieren. Spezielle Kenntnisse sind erforderlich zur Beurteilung der physikalisch-chemischen Kompatibilität der Arzneimittel untereinander. Bei Unkenntnis der Kompatibilität können zum Beispiel aufwendig implantierte Portsysteme verstopfen und müssen gewechselt werden. Hygienische und arbeitsmedizinische Vorschriften müssen bekannt sein und bei der Zubereitung beachtet werden.

Fallbeispiel 5: Hygienefehler

Eine radiologische Krankenhausambulanz setzte Röntgenkontrastmittel zur Wirbelsäulendiagnostik über mehrere (bis zu acht) Tage als Anbruch ein. Das Röntgenkontrastmittel war nicht zur Mehrfachentnahme bestimmt und daher nicht konserviert. Aseptische Arbeitsbedingungen wurden nicht eingehalten. Zwei Patienten verstarben an einer bakteriellen Meningitis, die aufgrund der Kontamination des Röntgenkontrastmittels mit *Pseudomonas aeruginosa* verursacht wurde. Zahlreiche weitere behandelte Patienten mussten zur vorsorglichen Diagnostik telefonisch informiert und ins Krankenhaus einbestellt werden [49].

Fallbeispiel 6: Verwechslung bei der Zubereitung

Bei der Zubereitung von Mischlösungen zur totalen parenteralen Ernährung wurden die Flaschen mit den Konzentraten Glucose und Calciumchlorid verwechselt. Erwachsene Patienten überlebten die Verwechslung, zwei Säuglinge verstarben an schweren hypoglykämischen Hirnschäden [10, 17].

Bereitstellung des Arzneimittels für den Patienten

Die Arzneimittel werden im Krankenhaus in der Regel vom Pflegepersonal tagesbezogen bereitgestellt, teilweise werden Infusionen und Ernährungslösungen auch bereits patientenindividuell

zubereitet von der Krankenhausapotheke geliefert. Sowohl bei der Auswahl des Arzneimittels als auch bei der Beschriftung von Pillentabletts oder Infusionen sind folgenschwere Irrtümer möglich. Die meisten Tabletten oder Kapseln sind nur mit Spezialkenntnissen zu identifizieren und können nach Auseinzelung aus der Originalpackung nicht mehr erkannt werden.

Fallbeispiel 7: Falsche Interpretation einer Arzneimittelbeschriftung

Eine Krankenschwester sollte von einer Nachbarstation Tabletten für eine neu aufgenommene Patientin besorgen und brachte eine kleine Dose mit vier Tabletten zu je 100 mg, beschriftet mit „Arzneimittel X, 100 mg“ mit. Später interpretierte eine andere Pflegekraft die Aufschrift auf der Dose so, dass die vier Tabletten gemeinsam 100 mg ergeben und verabreichte vier Tabletten auf einmal, mit schwerwiegenden Nebenwirkungen [11].

Fallbeispiel 8: Verwechslung von Tabletten

Ein Patient erhielt aufgrund einer Verwechslung der Nachtschwester bei der Füllung der Medikamententabletts Furosemid-Tabletten anstelle seiner eigenen Medikation. Die Verwechslung fiel auf, als der Patient bei der Visite über ungewöhnlichen Harndrang berichtete. Typischer Fall eines häufigen Fehlers bei der Arzneimitteltherapie, der in den meisten Fällen harmlos oder nur unangenehm für den Patienten ist, manchmal aber auch schwerwiegende Folgen haben kann.

Applikation des Arzneimittels

Die Applikation des Arzneimittels ist der letzte und unumkehrbare Schritt der Arzneimitteltherapie. Die Verwechslung von Körperöffnungen bei der Applikation von nichtparenteralen Arzneimitteln liefert Stoff für skurrile Medizinanekdoten und ist ansonsten meist harmlos. Fehler bei der parenteralen Applikation haben dagegen immer ein hohes Gefährdungspotential.

Fallbeispiel 9: Intrathekale Fehlinjektion

Die versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin oder anderen Zytostatika ist leider ein Klassiker unter den schwerwiegenden Medikationsfehlern. Obwohl seit Jahrzehnten bekannt, ereignen sich intrathekale Fehlinjektionen mit großer Regelmäßigkeit, der letzte (bekannt gewordene) Fall in Deutschland im April 2000 [41], in Großbritannien Anfang 2001 [4, 16]. Für Großbritannien wurde für den Zeitraum 1985 bis 2000 eine praktisch konstante Inzidenz von 3 pro 100 000 intrathekalen Chemotherapien errechnet (etwa ein gestorbener Patient pro Jahr). Intrathekal appliziertes Vincristin ist trotz sofortiger Gegenmaßnahmen fast stets letal (in 85 % der dokumentierten Fälle), überlebende Patienten haben schwere neurologische Defizite [8]. In einem anderen Fall wurde rotgefärbtes Daunorubicin anstelle von farblosem Cytarabin intrathekal injiziert, der Patient verstarb [12].

Fallbeispiel 10: Bolusgabe eines Depotarzneimittels

Eine Krankenschwester bereitete eine Spritze mit einem Opiat zur Nachfüllung eines Schmerzmitteldepots vor und beschriftete diese mit Arzneistoffname, -menge und Patientenname. Der applizierende Arzt spritzte die Gesamtdosis in Unkenntnis des Depots intravenös, der Patient musste mit Opiat-Antagonisten behandelt und künstlich beatmet werden [11].

Dokumentation der Applikation und der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen

Die exakte Dokumentation aller Arzneimitteltherapie-relevanten Informationen ist die Voraussetzung, um spätere unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden. In der Praxis sind häufig unpräzise Angaben über eventuelle Arzneimittelallergien sowie eine unvollständige Dokumentation der Arzneimittelanamnese Ursache für spätere Medikationsfehler.

Strategien zur Prävention von Medikationsfehlern

Entscheidend für den Erfolg jeder Fehlerprävention im Gesundheitswesen ist ein offenes Arbeitsklima, das auftretende Fehler nicht nur ausschließlich mit Schuldzuweisung und Disziplinierung ahndet, sondern Lernprozesse zulässt und fördert [43, 45]. Die Diskussion und Dokumentation von Fehlern und Beinahe-Fehlern muss von der Leitungsebene im Krankenhaus gefördert werden, damit alle Teammitglieder von Fehlererfahrungen profitieren und die eigene Arbeitspraxis kritisch überdenken können.

Meldesysteme

Meldesysteme für Medikationsfehler können in Kombination mit einer geeigneten Informationsweitergabe den Blick für bestimmte, für Medikationsfehler anfällige Arzneimittel und Prozeduren schärfen. Die gewonnenen Daten bilden die Grundlage für zielgerichtete Maßnahmen. Vorbildlich scheint das von der Redaktion des Arzneibuchs der USA (United States Pharmacopeia, USP) betreute Meldesystem mit ständiger Erreichbarkeit per Telefon, Fax und Internet, wahlweise auch anonym [38].

Information, Ausbildung und Schulung

Schwerwiegende Medikationsfehler sind durchaus Wirkstoff- und Prozeduren-spezifische Risiken der Arzneimitteltherapie. Entsprechende Warnungen und Hinweise sollten daher in Lehrbücher, Vorlesungsstoff und Fachinformationen aufgenommen werden. Die Fachinformationen der Hersteller enthalten Hinweise auf mögliche Irrtümer nur in Ausnahmefällen.

Fokussierung auf risikoreiche Wirkstoffgruppen und Prozeduren

Prinzipiell dieselben Fehler im Medikationsprozess können je nach Arzneimittelwirkstoff unterschiedlich schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Das Verwechseln von zwei Spritzen ist im günstigen Fall für den Patienten nicht zu bemerken oder nur lästig (zum Bei-

spiel bei Furosemid), im ungünstigsten Fall aber letal (zum Beispiel bei Vincristin). Das gleiche gilt für therapeutische Prozeduren in Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie. Es ist daher wichtig, die risikoreichen Wirkstoffe und Prozeduren zu kennen, um zielgerichtet geeignete Strategien zur Fehlervermeidung einsetzen zu können (Tab. 3).

Design von Arzneimitteln, Namensgebung

Zur Vermeidung von Verwechslungen wird seit längerem eine einheitliche, visuell und maschinell lesbare Kodierung von Arzneimittelverpackungen gefordert. Verwechslungsträchtige Fertigarzneimittel-Namen sollten bereits durch die Zulassungsbehörde verhindert werden, allerdings bei monatlich rund 200 Anträgen auf Zulassung in Deutschland eine schwierige Aufgabe.

Standardisierung in der Arzneimitteltherapie

Die Standardisierung im Sinne einer Good-Clinical-Practice, mit detaillierter Angabe von Arbeitsschritten, eingesetzten Materialien und verantwortlichen Personen (standardized operating procedures, SOP) kann kritische Prozeduren wie die Applikation riskanter Arzneimittel erheblich entschärfen. Von großer Bedeutung ist, dass SOPs gleichermaßen von allen Beteiligten (unabhängig von der Hierarchie) akzeptiert und befolgt werden und Abweichungen für jeden transparent dokumentiert werden.

EDV-Unterstützung

Die Informationsmengen, die bei der Planung und Durchführung einer Arzneimitteltherapie anfallen, können ohne Unterstützung automatischer Systeme nicht mehr verarbeitet werden [6]. Bereits heute nutzen Ärzte und Apotheker routinemäßig Datenbanken zur Informationsgewinnung über Arzneimittel. Was dagegen wenigstens in Deutschland fast vollständig fehlt, ist die Verknüpfung dieser Arzneimittel-bezogenen Daten mit Patienten-individuellen Daten, also eine automatisierte Interaktions- und Kontraindikationsprüfung während der

Tab. 3. Risikoreiche Wirkstoffe und Prozeduren**Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen**

- Gerinnungshemmer (Heparin, niedermolekulare Heparine, orale Vitamin-K-Antagonisten)
- Hochwirksame Schmerzmittel (Opioide)
- Insulin, orale Antidiabetika
- Kaliumchlorid parenteral
- Arzneimittel mit ungewöhnlichem Dosierungsintervall (Methotrexat oral, Depotpräparate)
- Zytostatika/Chemotherapeutika

Prozeduren

- Dosisberechnungen nach Körpergewicht, Körperoberfläche, Nierenfunktion und anderen patientenindividuellen und variablen Größen
- Intrathekale und epidurale Applikation
- Nutzung von elektronisch gesteuerten Infusionsgeräten
- Personaleinarbeitung, -wechsel, Übergabe
- Telefonische und andere mündliche Therapieanweisungen
- Übermittlung der Medikation von ambulant nach stationär und umgekehrt
- Verwendung missverständlicher Abkürzungen, besonders bei handschriftlichen Anweisungen (zum Beispiel IU missverständlich für IV)
- Zubereitung von parenteralen Arzneimitteln

Therapie. Voraussetzung ist die *elektronische Patientenakte* mit Therapie- und Labordaten [18]. Erfahrungen mit diesen pharmakologischen Expertensystemen, die auch während der Visite mitgeführt werden können, sind sehr positiv [3, 31, 33]. Von Qualitätsexperten aus der Industrie empfohlen, aber von der Realität im Gesundheitswesen (zurzeit) noch weit entfernt, ist die medienbruchlose Verfolgung und Dokumentation des gesamten Applikationswegs eines Arzneimittels mit einem Barcode. Inwieweit hier Aufwand und Nutzen im Verhältnis stehen, und ob sich die Bedingungen der Automobil-Fertigung auf ein Krankenhaus übertragen lassen, ist allerdings noch ungeklärt.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Bei komplexen Arzneimitteltherapien sollten spezialisierte Berufsgruppen wie klinische Pharmazeuten und Pharmakologen eng in den Therapieprozess integriert werden [30]. Ein Beispiel für den Erfolg dieses interdisziplinären Ansatzes in der Pharmakotherapie

ist die bereits etablierte Zubereitung und Überwachung der Chemotherapie durch Krankenhausapotheker [1, 14]. Modellprojekte zeigen die hohe, auch ökonomische Effektivität des Einsatzes von Apothekern auf Intensivstationen [27, 28].

Fazit

Studien und Einzelfallberichte belegen, dass Medikationsfehler ein bedeutender qualitätsbeeinträchtigender Faktor im Gesundheitswesen sind, der in Deutschland noch nicht ausreichend Beachtung findet. Allein die regelmäßigen intrathekalen Fehlinjektionen sollten Anlass sein, in Zukunft größere Anstrengungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern zu unternehmen. Keine noch so ausgeklügelte Qualitätsstrategie wird dem Handelnden in der Medizin seine Verantwortung nehmen können. Geeignete organisatorische Maßnahmen könnten die Fehlerraten aber erheblich reduzieren.

Literatur

- Ahlke E, Barth J, Freidank A, Lipp HP, et al. Zytostatika-Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Dtsch Apoth Ztg 2000;140:3712-6.
- Alberti KGMM. Medical errors: a common problem. BMJ 2000;322:501-2.
- Bates DW: Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. BMJ 2000;320:788-91.
- Berwick DM. Not again! BMJ 2000;322:247-8.
- Brennan TA, Leape LL, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study I. N Engl J Med 1991;324:370-6.
- Classen DC. Clinical decision support systems to improve clinical practice and quality of care. JAMA 1998;280:1360-1.
- Dean B, Barber N, Schachter M, Vincent C. Prescribing errors in hospital inpatients: why do they occur? Pharm J 2000;265:R17.
- Dettmeyer R, Driever F, Becker A, Wiestler OD, et al. Fatal myeloencephalopathy due to accidental intrathecal vincristin administration: a report of two cases. Forensic Sci Int 2001;122:60-4.
- Edwards R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.
- Fataler Fehler in der Apotheke. Berner Zeitung, 29. Dezember 2000.
- Ferner RE, Aronson JK. Errors in prescribing, preparing, and giving medicines – definitions, classification, and prevention. In: Aronson JK (ed.). Side effects of drugs, annual 22. A worldwide yearly survey of new data and trends. Amsterdam: Elsevier, 1999: xxii-xxxvi.
- Ferner RE. Medication errors that have led to manslaughter charges. BMJ 2000;321:1212-6.
- Final summary of Food and Drug Administration (FDA) action items – doing what counts for patient safety: federal actions to reduce medical errors and their impact. FDA 2001.
- Goldspiel BR, Dechristoforo R, Daniels CE. A continuous approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. Am J Health-Syst Pharm 2000;57:S4-9.
- Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical error. JAMA 2001;286:415-20.
- Inquiry into cancer drug tragedy. BBC News Online, 24. Januar 2001.
- Inselspital – Stress als Fehlerquelle. Berner Zeitung, 11. Januar 2001.
- Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events. J Am Med Inform Ass 1998;5:305-14.
- Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. Lancet 2000;356:1339-43.
- Kaushal R, Bates D, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001;285:2114-20.
- Koch K. Hormonersatz-Therapie – Rechnung mit Unbekanntem. Dt Ärztebl 2000;97:A2145-6.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press, 2000.
- Kondro W. Canadian doctors leaders take charge of project to reduce medical error. Lancet 2001;358:1167.
- Korzilius H. Nutzen nicht ohne Risiko. Dtsch Ärztebl 2001;98:C1861.
- Leape LL, Berwick DM. Safe health care: are we up to it? BMJ 2000;320:725-6.
- Leape LL, Brennan TA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study II. N Engl J Med 1991;324:377-84.
- Leape LL, Cullen D, Dempsey M, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999;282:267-70.
- Lee A, Bateman DN, Edwards C, Smith JM, et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. BMJ 1997;315:519.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000;356:1667-71.
- Morgan JD, Wright DJ, Chrystyn H. Comparison of pharmacist-run medication review clinics using different patient criteria. Pharm J 2000;265:R28.
- Nightingale PG, Adu D, Richards NT, Peters M. Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. BMJ 2000;320:750-3.

32. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998;351:643-4.
33. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. *JAMA* 1998;280:1317-20.
34. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000;320:768-70.
35. Ross LM, Wallace J, Paton JY. Medication errors in a pediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Arch Dis Child* 2000;83:492-7.
36. Rote Liste 1990. Aulendorf: Editio Cantor 1990.
37. Rote Liste 2001. Aulendorf: Editio Cantor 2001.
38. Safety alert: Action needed to avoid fatal errors from concomitant use of heparin products. Institute for safe medication practice 21. Februar 2001 (Homepage ismp.org).
39. Schaefer OP, Herholz H. Qualitätssicherung – eine Herausforderung für Ärzte. *Dt Ärztebl* 1996;93:A238-40.
40. Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000;320:745-9.
41. Spritze mit tödlichen Folgen. *Kieler Nachrichten*, 7. April 2001.
42. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 2000;320:741-4.
43. Thomeczek T. Fehlerquelle Mensch. *Berliner Ärztebl* 2001;38:12-7.
44. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ* 2000;322:517-9.
45. Wakefield BJ, Blegen MA, Uden-Holman T, et al. Organizational culture, continuous quality improvement, and medication administration error reporting. *Am J Med Qual* 2001;16:128-34.
46. Weingart SN, Wilson R, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error. *BMJ* 2000;320:774-7.
47. Woods D. Estimate of 98000 deaths from medical errors is too low. *BMJ* 2000;320:1362.
48. Woods K. The prevention of intrathecal medication errors. London: Department of Health, 2001.
49. Zweiter Todesfall durch verseuchtes Kontrastmittel. *Ärzte Zeitung*, 31. Juli 2001.

AMT – Bücherforum

Viren – Viruserkrankungen

Synopsis der Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie viraler Erkrankungen. Von W. Preiser, H. F. Rabenau und H. W. Doerr. Zett-Verlag, Steinen, 2002. 228 Seiten, 166 Abbildungen, 41 Tabellen. Kart. 31,90 €.

Viren sind für über die Hälfte aller Infektionskrankheiten des Menschen verantwortlich. Sie können Massenerkrankungen auslösen, stellen eine besondere Gefahr für immunsupprimierte Patienten dar und sind auch als Ursache von menschlichen Tumoren im Gespräch. In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Menschheit stets mit „neuen“ viralen Erregern konfrontiert. Wegen mangelnder therapeutischer Möglichkeiten und aufwendiger diagnostischer Verfahren werden Virusinfektionen in der Praxis häufig weniger ernst genommen als

durch Bakterien verursachte Infektionskrankheiten.

Das handliche Buch von Preiser, Rabenau und Doerr (Frankfurt a. M.) stellt ein gutes Nachschlagewerk dar, wenn es darum geht, Viruskrankheiten diagnostisch sinnvoll abzuklären sowie wirksame therapeutische und prophylaktische Maßnahmen einzuleiten. In einem relativ kurz gehaltenen Abschnitt erläutern die Autoren zunächst grundlegendes Wissen über virale Erreger, entsprechende Erkrankungen sowie Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie. Von wesentlicher praktischer Bedeutung sind die Zusammenfassungen der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe und antiviral wirksamen Medikamente sowie aktuelle Empfehlungen für deren Einsatz. Ein weiteres Kapitel erläutert kurz und prägnant gebräuchliche Methoden zur Labordiagnostik von Virusinfektionen und gibt konkrete Hinweise zu Probenentnah-

me und -transport. Die tabellarische Darstellung der organbezogenen klinischen Symptomatik bei Virusinfektionen erlaubt dem praktisch tätigen Arzt die Anforderung einer gezielten erregerspezifischen Diagnostik. Einen breiten Raum nimmt die Besprechung der alphabetisch geordneten viralen Erreger ein, wobei auch hier praxisrelevante Probleme in den Vordergrund gerückt werden. Den Abschluss des Buchs bildet ein Anhang, der Informationen über die Post-Expositionsprophylaxe nach Nadelstichverletzungen, die Meldepflicht für virale Infektionen, weiterführende Literatur sowie Adressen relevanter Einrichtungen enthält. Das vorliegende Buch kann als Ratgeber für alle ambulant und klinisch tätigen Ärzte uneingeschränkt empfohlen werden.

*Prof. Dr. Peter Wutzler,
Jena*

Klinische Studien

Alzheimer-Demenz

Hormonersatztherapie und kognitive Funktion bei alten Frauen

Eine postmenopausale Hormonsubstitution führte in einer Kohortenstudie zu besseren kognitiven Funktionen und zu einer langsameren Verschlechterung kognitiver Funktionen mit dem Alter besonders bei Frauen über 85 Jahren.

Epidemiologischen Studien legen nahe, dass eine Hormonsubstitution nach der Menopause das Auftreten oder Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung reduzieren könnte. Bisherige Studien waren aber an inhomogenen Gruppen durchgeführt worden, sodass methodische Probleme bestanden. Plazebo-kontrollierte randomisierte Studien bei Frauen mit manifester Alzheimer-Erkrankung zeigten keinen Nutzen einer Hormonersatztherapie.

In einer Studie wurde daher untersucht, ob ältere Frauen, die nicht dement sind, mit Hormonersatztherapie bessere kognitive Funktionen aufweisen und ob eine Verschlechterung kognitiver Funktionen verhindert werden kann. An der Studie nahmen Frauen über 65 Jahre teil, die in Cache County leben, einem Landkreis, in dem 90 % der Einwohner einer Sekte angehören, die den Genuss von Alkohol und Nicotin verbietet. In diesem Landkreis besteht eine hohe Lebenserwartung und eine relativ geringe Inzidenz schwerwiegender Krankheiten. 1995 und 1996 wurden mit 2 928 über 65-jährigen Frauen Interviews geführt, der Mini-Mental-Test durchgeführt sowie verschiedene Depressionsskalen erhoben. Darüber hinaus wurde eine medizinische Anamnese erhoben, Gedächtnis-bezogene Variablen in Fragebögen erfasst und die Einnahme von Medikamenten registriert. Bei den meisten untersuchten Frauen konnten 3 Jahre später alle Untersuchungen wiederholt werden. Fragebögen von Frauen, die bei Studienbeginn dement

waren, die einen Schlaganfall erlitten hatten oder die chronisch krank waren, wurden nicht ausgewertet. So standen für die erste Erhebung 2 073 Frauen zur Verfügung und für die Folgebefragung nach 3 Jahren 1 800.

Das mittlere Alter der Befragten lag zwischen 72 und 77 Jahren. 839 Frauen hatten nie Hormone eingenommen, 390 hatten in der Vergangenheit Hormone genutzt und 763 nutzten zum Zeitpunkt der Befragung eine postmenopausale Hormonersatztherapie. Bei der statistischen Auswertung wurden Alter, Bildungsstand, Vorhandensein einer Depression, chronische Erkrankungen und der selbst eingeschätzte Gesundheitsstatus erfasst. Niedrige Werte im Mini-Mental-Score (schlechte kognitive Funktionen) korrelierten mit Alter, geringerem Bildungsstand, Depressionen und dem APOE4-Allel. Wurden diese Kovariablen in der multivariaten Analyse berücksichtigt, führte eine postmenopausale Hormonsubstitution zu besseren Mini-Mental-Ergebnissen zu Beginn der Untersuchung und zu einer geringeren Verschlechterung nach 3 Jahren. Auch wenn alle Frauen aus der Studie herausgerechnet wurden, die im Lauf der 3 Jahre eine Demenz entwickelt hatten, waren die Ergebnisse signifikant. Am ausgeprägtesten waren die Effekte auf kognitive Funktionen bei Frauen *über 85 Jahren*.

Nutzen und Risiko einer postmenopausalen Hormonersatztherapie bleiben umstritten. Zweifelsfrei ist,

dass sie in den ersten Jahren nach der Menopause die Symptome des Hormonausfalls lindert. Prospektive doppelblinde randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine Hormonersatztherapie weder Myokardinfarkte noch Schlaganfälle verhindert. Das Ausmaß einer Osteoporose kann reduziert werden. Es besteht aber ein erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen, insbesondere von Mammakarzinomen.

Die Studien zur Verhinderung einer Demenz oder des Abbaus kognitiver Funktionen sind widersprüchlich. Bei *etablierter Alzheimer-Erkrankung* hat sich kein Nutzen einer Estrogen-Ersatztherapie gezeigt. Dies mag daran liegen, dass bei fortgeschrittener Erkrankung der Löwenanteil der Neuronen, die Estrogen-Rezeptoren tragen, nicht mehr funktionsfähig ist. Diese epidemiologische Studie legt nahe, dass vor allem bei Frauen über 85 Jahren Hormonersatztherapie zu einer besseren kognitiven Funktion und zur Verlangsamung des Abbaus kognitiver Funktionen führt. In der Studie wurden sorgfältig mögliche Kovariablen kontrolliert. Zu bedenken ist, dass sie in einer Bevölkerung mit sehr geringem Risiko für vaskuläre Erkrankungen und Tumoren durchgeführt wurde. Vaskuläre Erkrankungen sind häufig mit kognitiven Funktionseinbußen verknüpft, bei 30 % Demenz-Patienten besteht eine Überlappung zwischen einer Alzheimer-Erkrankung und einer vaskulären Demenz.

Quelle

Carlson MC, et al. for the Cache County Study Group. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women. The Cache County Study. *Neurology* 2001;57:2210-6.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Instabile Angina pectoris

Interventionstherapie besser als konservative Strategie?

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ist eine Interventionsbehandlung einer konservativen Strategie vorzuziehen. Hierdurch kann die Zahl refraktärer oder schwerer Angina-pectoris-Anfälle halbiert werden, das Risiko für Tod oder erneuten Herzinfarkt steigt durch die Intervention nicht. Dies ergab die von der British Heart Foundation unterstützte RITA-3-Studie (Randomised intervention trial of unstable angina).

Für Patienten mit niedrigem oder mäßig erhöhtem Risiko, die unter instabiler Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung leiden, sehen die Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology sowohl eine invasive als auch eine konservative Strategie vor. Nach groß angelegten internationalen Erhebungen werden jedoch nur 20 bis 30 % dieser Patienten bei der ersten Krankenhausaufnahme einer perkutanen Koronarintervention zugeführt. Verständlicherweise variieren diese Zahlen in Abhängigkeit von der geographischen Region und der verfügbaren Katheterlabors. In der RITA-3-Studie wurden nun zwei Strategien verglichen, und zwar

- Systematische Angiographie und, wenn angezeigt, Revaskularisation
- Optimale medizinische Betreuung mit Angiographie und Revaskularisation bei Ischämie oder Symptomen.

Zwischen November 1997 und Oktober 2001 wurden in 45 Krankenhäusern in England und Schottland 1 810 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung aufgenommen. Alle erhielten Acetylsalicylsäure und Enoxaparin. 895 wurden zur Interventionsgruppe, 915 zur konservativen Gruppe randomisiert. Patienten der konservativen Gruppe wurden mit Betablockern, wenn nicht kontraindiziert, Acetylsalicylsäure und Enoxaparin behandelt. Zusätzlich konnten Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer oder andere Thrombozytenfunktionshemmer verordnet werden. Wenn angezeigt, wurden sie ebenfalls angiographiert oder operiert. Als Versagen der konservativen Therapie galt ein Wiederauftreten des Ischämieschmerzes in Ruhe oder bei minimaler Belastung mit vorübergehenden oder dauerhaften Ischämiezeichen im EKG.

ARR und NNT
 Für den ersten primären Endpunkt errechneten wir folgende Werte für die absolute Risikoreduktion (ARR) und die Number needed to treat (NNT):

- ARR: 5,25 %
- NNT: 19

Bei den Patienten der Interventionsgruppe musste die Angiographie so rasch wie möglich nach der Randomisierung, idealerweise innerhalb von 72 Stunden, durchgeführt werden (Abb. 1). Die kombinierten primären Endpunkte der Studie waren:

- Kombination aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder refraktärer Angina pectoris nach 4 Monaten
 - Kombination aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt nach einem Jahr
- Sekundäre Endpunkte umfassten Angina-Scores, Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Bewertungen.

Die demographischen Daten der beiden Gruppen waren gut vergleichbar, das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren, knapp 40 % waren Frauen, 35 % Hypertoniker.

Wie Tabelle 1 zeigt, trat der primäre Endpunkt aus Tod, refraktärer Angina und Herzinfarkt nach 4 Monaten signifikant seltener bei den Patienten der Interventionsgruppe als bei den Patienten der konservativen Gruppe auf. Diese Differenz war auch nach 12 Monaten noch signifikant unterschiedlich. Der zweite primäre Endpunkt, die Kombination aus Tod und nicht-tödlichem Infarkt während des ersten Jahres der Randomisierung, war in beiden Gruppen etwa gleich häufig zu beobachten (Tab. 1).

In der Interventionsgruppe traten 15 nicht-tödliche Infarkte auf, die auf den Eingriff zurückzuführen waren, in der konservativen Gruppe waren es 4. Blutungsereignisse wurden bei 8 % der Interventionspatienten und 4 % der Patienten der konservativen Gruppe beobachtet. 56 der 73 Blutungen bei den Interventionspatienten traten am arteriellen Zugang oder an der Wunde auf. Nur 16 der 1 810 Patienten benötigten eine Transfusion für eine nicht-operationsbedingte Blutung.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

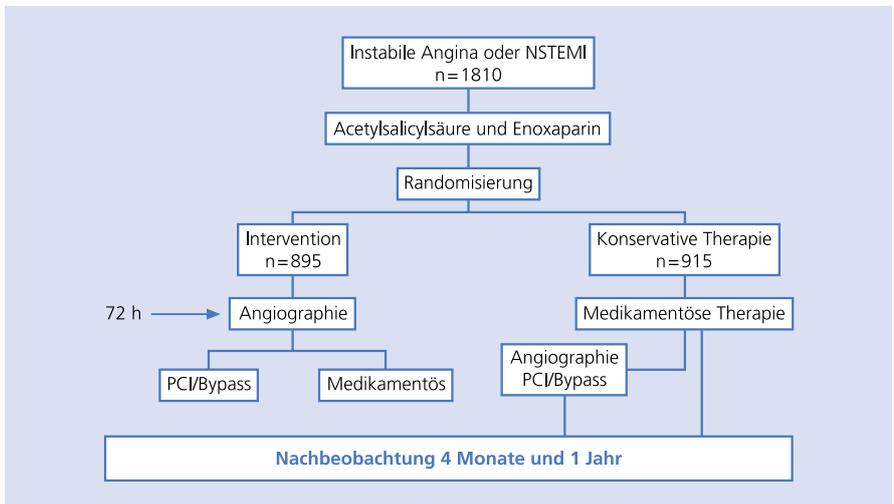


Abb. 1. Design der RITA-3-Studie

Tab. 1. Endpunkte in der RITA-3-Studie

	Intervention (n = 895)	Konservativ (n = 915)	Risikoreduktion (95 %-Konfidenzintervall)	p
Primäre Endpunkte				
1. Tod, Herzinfarkt, refraktäre Angina in 4 Monaten	86 (9,6 %)	133 (14,5 %)	0,66 (0,51–0,85)	0,001
2. Tod oder Myokardinfarkt nach 1 Jahr	68 (7,6 %)	76 (8,3 %)	0,91 (0,67–1,25)	0,58
Todesfälle				
In 4 Monaten	26	23	1,16 (0,66–2,01)	0,61
In 1 Jahr	41	36	1,16 (0,75–1,80)	0,50
Herzinfarkte				
In 4 Monaten	30	34	0,90 (0,56–1,46)	0,68
In 1 Jahr	34	44	0,79 (0,51–1,22)	0,29
Refraktäre Angina				
In 4 Monaten	39	85	0,47 (0,32–0,68)	< 0,0001
In 1 Jahr	58	106	0,56 (0,41–0,76)	0,0002

In Subgruppen-Analysen wurde untersucht, ob sich bei den primären Endpunkten in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Schweregrad der Angina, ST-Streckensenkung und erhöhter Creatinkinase Zusammenhänge zeigen ließen. Die Ergebnisse in den Subgruppen waren vergleichbar wie mit denen

der Gesamtgruppe mit einer Ausnahme, nämlich beim Geschlecht: Bei Männern war die Inzidenz von Tod, Herzinfarkt und refraktärer Angina pectoris nach 4 Monaten in der konservativen Gruppe höher als in der Interventionsgruppe, bei Frauen war die Inzidenz in beiden Gruppen ähnlich. Nach einem Jahr waren bei

Frauen in der konservativen Gruppe weniger Todesfälle und Herzinfarkte aufgetreten als in der Interventionsgruppe, während bei Männern die Ergebnisse in der Interventionsgruppe besser waren. Die Studienergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass für Patienten mit instabiler Angina pectoris und mäßigem Risiko eine Interventionsstrategie einer konservativen Strategie mit Ischämie- oder symptomgesteuerter Revaskularisation vorzuziehen ist. Für eine endgültige Beurteilung des Verfahrens muss die 5-jährige Nachbeobachtungszeit abgewartet werden.

Quellen

Fox KAA. A randomized trial of a conservative treatment strategy versus an interventional treatment strategy in patients with unstable angina (British Heart Foundation RITA 3 Programme). ESC 2002, Berlin, 1. September 2002.

Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet 2002;360:743-51.

sh

Akute Hepatitis C

Interferon alfa-2b verhindert Chronifizierung

Wird im akuten Stadium einer Hepatitis C mit Interferon alfa-2b behandelt, so kann eine chronische Infektion verhindert werden. Unentschieden ist allerdings noch, ob alle Patienten mit einer akuten Hepatitis C therapiert werden sollten oder ob eine Spontanheilung abgewartet werden sollte.

In den westlichen Ländern gehört das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu den häufigsten Ursachen für chronische Hepatitis, Leberzirrhose und hepatozelluläre Karzinome. Weltweit sind schätzungsweise 170 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert. In 50 bis über 80 % der Fälle geht die akute Hepatitis-C-Infektion in ein *chronisches Stadium* über, für das es bislang keine sicher wirksame Therapie gibt. Auch der neueste Ansatz, eine Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2a oder 2b und Ribavirin, eliminiert das Virus nur in rund 55 % der chronischen Fälle. Alter-

nativ kann deshalb versucht werden, die akute Infektion früh zu behandeln, um ein Fortschreiten zu verhindern. Die grundsätzliche Eignung dieses Ansatzes ließ sich experimentell und am Beispiel einer akuten Infektion mit dem HI-Virus zeigen.

In einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob eine frühe Kontrolle der Virusreplikation bei Patienten mit einer akuten Hepatitis-C-Infektion die Entwicklung des chronischen Stadiums verhindern kann. Dafür wurden zwischen März 1988 und März 2001 an 24 Zentren in Deutschland 25 Frauen

und 19 Männer mit akuter Hepatitis C identifiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 36 Jahren (18 bis 65 Jahre). Von der Infektion bis zu den ersten Anzeichen einer Hepatitis vergingen durchschnittlich 54 Tage, von der Infektion bis zum Therapiebeginn 89 Tage. Alle 44 Patienten wurden vier Wochen lang täglich mit 5 Mio. E. Interferon alfa-2b (IntronA) subkutan behandelt, anschließend über 20 Wochen noch dreimal wöchentlich. Vor, während und 24 Wochen nach Therapieende wurden die Serumspiegel der HCV-RNS bestimmt.

43 Patienten beendeten die Studie protokollgemäß, einer brach die Behandlung nach 12 Wochen wegen Haarausfall und grippeartiger Symptome ab. Bei den 43 Studienteilnehmern, deren Gesamtdaten ausgewertet werden konnten, ließ sich sowohl am Ende der Therapie als auch am Ende der Nachbeobachtungszeit *keine HCV-RNS* im Serum mehr nach-

weisen, die Serumspiegel der *Alanin-aminotransferase* waren normal. Nicht mehr nachweisbar war die Virus-RNS durchschnittlich nach 3,2-wöchiger Behandlung.

Die Therapie mit Interferon alfa-2b zeigte, mit Ausnahme des einen Patienten, keine gravierenden Nebenwirkungen und war gut verträglich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen bei 98 % der Patienten eine anhaltende biochemische und virologische Antwort auf eine Behandlung mit Interferon alfa-2b. Diese Ansprechrate liegt weit höher als die Spontanheilungsrate oder die Ansprechrate von anderen Therapien. Dennoch bleiben Fragen, insbesondere die, ob *alle* Patienten mit einer akuten Hepatitis-C-Infektion mit

Interferon alfa-2b behandelt werden sollten. Außer möglichen Nebenwirkungen sprechen insbesondere die hohen *Kosten* einer Interferon-Therapie dagegen. Auch gibt es noch wenig Hinweise dafür, dass eine Behandlung den Verlauf der Krankheit verkürzt. Überdies ist die Chronifizierungsrate möglicherweise niedriger als angenommen, so wurden bei Kindern, jungen Erwachsenen, insbesondere jungen Frauen, und bei Personen mit Gelbsucht niedrigere Raten an chronischer Hepatitis C berichtet. Es könnte daher gerechtfertigt sein abzuwarten, ob die Infektion spontan abheilt, und erst bei Chronifizierung zu behandeln.

Sowohl für den abwartenden als auch den sofortigen Behandlungsansatz

gibt es gute Argumente. Um sie besser abwägen zu können, braucht man dringend mehr Informationen aus weiteren prospektiven Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten und vollständigeren virologischen Tests. Dabei sollte die Therapie entweder sofort nach der Diagnose oder nach einer Wartezeit von zwei oder drei Monaten eingeleitet werden, um einem Teil der Patienten eine Spontanheilung zu ermöglichen.

Quellen

Jaeckel E, et al. Treatment of acute hepatitis c with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.

Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-7.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Prostatahyperplasie

Kombination besser als Monotherapie

Die Kombination des 5-Alpha-Reductasehemmers Finasterid (Proscar®) mit dem Alpha-Rezeptorenblocker Doxazosin (z. B. Uroxatral®) verhinderte Komplikationen und Fortschreiten einer Prostatahyperplasie effektiver als eine Monotherapie mit einer der beiden Substanzen. Das ergab eine Studie mit über 3 000 Männern.

Für die medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung, nämlich 5-Alpha-Reductasehemmer wie Finasterid und Alpha-Rezeptorenblocker wie Doxazosin. Während der Alpha₁-Rezeptorenblocker insbesondere die obstruktiven Symptome verbessert, verkleinert der 5-Alpha-Reductasehemmer die Prostata und verbessert so die Miktion.

Bei der MTOPS-Studie (Medical therapy of prostatic symptoms) wurde die Kombination Finasterid/Doxazosin mit der jeweiligen Monotherapie und mit Placebo verglichen. 3047 Männer mit benigner Prostatahyperplasie ab dem 50. Lebensjahr nahmen an der Studie teil. Die Patienten wurden randomisiert einer von vier Gruppen zugeordnet:

- Finasterid 5 mg
- Doxazosin 4 oder 8 mg

- Kombination von Finasterid/Doxazosin
- Placebo

Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 4,5 Jahren. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression der Erkrankung, definiert als ein Anstieg um mindestens 4 Punkte auf der AUA-Symptomenskala (American Urological Association), akuter Harnverhalt, Inkontinenz, Niereninsuffizienz oder rezidivierende Harnwegsinfekte.

Die Kombination war der Monotherapie deutlich überlegen. Mit der Kombinationstherapie wurde das Risiko für eine Progression um 67 % reduziert, unter Finasterid um 34 % und unter Doxazosin um 39 % jeweils im Vergleich zu Placebo. Das Risiko eines akuten Harnverhalts sank in der Gruppe mit Kombinationstherapie um 79 % gegenüber Placebo, in der Finasterid-Gruppe

um 67 % und in der Doxazosin-Gruppe um 31 %.

Invasive Eingriffe waren bei Kombinationstherapie um 69 %, bei Finasterid-Monotherapie um 64 % und bei Doxazosin-Monotherapie um 8 % seltener nötig als bei Placebo.

Angesichts der Studienergebnisse empfiehlt sich die Kombination insbesondere für Patienten mit hohem Risiko für eine Progression oder schwerwiegende Komplikationen.

Quelle

Prof. Dr. Claus Roehrborn, Dallas. Pressegespräch zur Präsentation der MTOPS-Studie (medical therapy of prostatic symptoms), veranstaltet von der Firma MSD im Rahmen des 54. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Wiesbaden, 19. September 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Buchtipps

Prostatatenerkrankungen im höheren Lebensalter.

Diagnostik, konventionelle und alternative Behandlungsvorgehen. Von Hubert Frohmüller, Matthias Theis und Franz Bracher.

2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002.

Aus Forschung & Entwicklung

HIV-Infektion

Enfuvirtid senkt Viruskonzentration bei mehrfach vorbehandelten Patienten

Der Fusionshemmer Enfuvirtid (vorgesehenes Warenzeichen Fuzeon®) führt zu einer zusätzlichen Senkung der Viruskonzentration bei mehrfach vorbehandelten HIV-Patienten. Dies ergab die 24-Wochen-Analyse einer Phase-III-Studie mit 491 Patienten.

Enfuvirtid (T-20) ist ein Fusionshemmer, der zweimal täglich subkutan injiziert wird (siehe auch Arzneimitteltherapie 2000;18:62-3). In den TORO-1- und TORO-2-Studien (T-20 versus optimized regimen only) hatte sich gezeigt, dass eine Kombinationstherapie, die Enfuvirtid beinhaltete, bei HIV-Infizierten die Viruskonzentration in nicht mehr nachweisbare Bereiche senkte. Die Immunantwort nach 24 Wochen war im Vergleich zu einer Kombination ohne den Fusionshemmer verbessert.

Eine Subgruppen-Analyse der TORO-1-Studie zeigte, dass die Vorteile der Enfuvirtid-Kombinationstherapie unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangs-CD4-Werten und Ausgangsviruskonzentration sowie unabhängig vom Ausmaß der Virusresistenz war. Allerdings sprachen mehr Patienten auf die Enfuvirtid-haltige Kombination an, wenn ihr Regime mehr wirksame Agenzien enthielt, wenn also die Viren noch auf mehr verfügbare Substanzen ansprachen. Die Wirksamkeit lässt sich beispielhaft wie folgt beschreiben: Die Viruskonzentration der Patienten bei Studienbeginn betrug etwa 100 000 Kopien/ml. Für einen Patienten, der ohne Enfuvirtid behandelt wurde und dessen Therapieregime keine weitere hochwirksame Substanz enthielt, wurde der Viruskonzentration auf 75 860 Kopien/ml gesenkt; erhielt er zusätzlich Enfuvirtid, sank die Viruskonzentration auf 12 000 Kopien/ml. Bei einem Patienten, der drei bis vier aktive Agenzien erhielt, kam es zu einer Senkung auf 3 162 Kopien/ml, erhielt er zusätzlich

Enfuvirtid, sank die Viruskonzentration auf 501 Kopien/ml.

Gepoolte Daten von drei Phase-II-Studien mit insgesamt 168 Patienten zeigten, dass die Mehrzahl der Patienten (69 %) nach 48 Wochen und etwa die Hälfte (46 %) nach 96 Wochen noch das Enfuvirtid-basierte Regime einnahmen. Häufigste Nebenwirkung waren lokale Reaktionen an der Infektionsstelle, Übelkeit, Fatigue, Myalgien und Hautausschläge.

Mit T-1249 befindet sich ein weiterer Fusionshemmer in der Phase I/II der klinischen Prüfung. Die ersten Daten zeigen, dass er dosisabhängig zu einer Abnahme der HI-Viruskonzentration führt, die höchste Effektivität wurde mit einer einmal täglichen Dosis von 200 mg subkutan erzielt. Bisher konnten keine Dosis-limitierenden Nebenwirkungen identifiziert werden. Schwerwiegend waren je ein Fall einer Grad-4-Neutropenie, einer Überempfindlichkeitsreaktion und von Fieber mit lokaler Reaktion an der Injektionsstelle.

Quellen

- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Lefebvre E, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with optimized background (OB) regimen vs. OB alone: week 24 response among categories of treatment experience and baseline (BL) HIV antiretroviral (ARV) resistance.
- Drobnes C, Fang L, Nelson E, True A, et al. Tolerability of Enfuvirtide (T-20) during chronic therapy in phase II trials.
- Gulick R, Eron J, Bartlett JA, Merigan T, et al. Complete analysis of T1249-101: safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion.
42. ICAAC, San Diego, 27. bis 30. September 2002. sh

HIV-Infektion

Integrase-Hemmer in Phase I

Hemmstoffe des Enzyms Integrase im HI-Virus, das für die Virusreplikation essentiell ist, zeigten in Tierversuchen vielversprechende Ergebnisse. Mit L870810 haben vor kurzem Phase-I-Studien begonnen.

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind drei Enzyme für die Vermehrung und das Überleben des HI-Virus wichtig, und zwar die *Proteasen* für die Reifung des Virusproteins, die *reverse Transcriptase* für die DNS-Synthese im Virus sowie die *Integrase* für die Integration der Virus-DNS in das Genom der Wirtszelle. Diese Integration der Virus-DNS in die Wirtszell-DNS läuft in mehreren Schritten ab, am Ende steht der Einbau der Virus-DNS in die Wirt-DNS (Strangtransfer). Die Hemmung des Strangtransfers mit einem reversiblen Strangtransfer-Inhibitor wird aufgrund eines Replikationsdefekts zu einem irreversiblen Zelltod. Mit *L870810* befindet sich ein Naphthyridin-7-carboxamid (Abb. 1) seit kurzem in Phase I der klinischen Prüfung. Untersuchungen an Rhesusaffen hatten eine gute Wirkung der Substanz auf die Viruskonzentration und die CD4-Zellzahl bei infizierten Tieren gezeigt.

Quelle

Dr. Emilio Emini, Satellitensymposium „Managing for success, now and in the future“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 6th International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection, Glasgow, 17. November 2002. sh

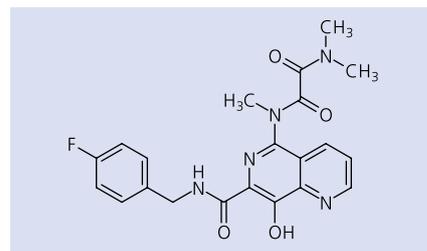


Abb. 1. Integrase-Hemmer L870812 (Merck Sharp & Dohme)

Therapiehinweise

Chronische Schmerzen

Buprenorphin-Pflaster bei Schmerzen des Bewegungsapparats

Chronische Schmerzen des Bewegungsapparats können unter bestimmten Bedingungen auch mit Opioiden behandelt werden. Mit Buprenorphin-Pflastern (Transtec®) liegt mittlerweile ein Jahr Therapieerfahrung vor.

Mit Opioiden können neben Tumorschmerzen auch chronische Schmerzen des Bewegungsapparats, Rückenschmerzen und Schmerzen durch Arthrose und Osteoporose behandelt werden, wenn andere medikamentöse und nicht medikamentöse Therapiemöglichkeiten versagt haben. Die Opioid-Therapie soll den Schmerz nach Möglichkeit nicht ausschließlich symptomatisch zudecken, sondern beispielsweise im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts mit gegebenenfalls Gewichtsreduktion ein Bewegungstraining und physiotherapeutische Maßnahmen ermöglichen. Chronische Schmerzen des Bewegungsapparats können durch Bewegungsvermeidung über Bewegungseinschränkung, Kraftverlust und Rückzug zu einem Teufelskreis führen. Die Opioid-Therapie soll nur solange erfolgen, wie sie therapeutisch notwendig ist, allerdings sollte ansonsten aus-therapierten Patienten mit degenerativen

Erkrankungen die Schmerzlinderung durch ein Opioid auch nicht vorenthalten werden, wenn die symptomatisch schmerzstillende Behandlung im Vordergrund steht.

Zur Opioid-Behandlung mit *transdermalen Systemen* stehen Fentanyl (Durogesic®) und Buprenorphin (Transtec®) zur Verfügung.

In einer Anwendungsbeobachtung mit 10 891 ambulanten Patienten (50 % älter als 70 Jahre) wurden Buprenorphin-Pflaster zu 34 % wegen Tumorschmerzen und zu 78 % wegen chronischen Muskuloskelettschmerzen (z. B. Rückenschmerzen, Glieder- und Gelenkschmerzen, keine feststehende Diagnose nach ICD-10) behandelt. Der häufigste Grund war die angestrebte Verbesserung der Schmerzkontrolle, vorher erhielten 35 % Nicht-Opioid-Analgetika, 11 % schwache und 4 % starke Analgetika. 14 % der Patienten wurden mit Co-Analgetika behandelt.

Die Schmerzkontrolle war bei mehr als 90 % befriedigend, 12 % brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Erfahrungen für eine Therapiedauer über 2 Monate sind noch begrenzt.

Häufigste *Nebenwirkungen* von Buprenorphin-Pflastern sind Übelkeit (17 %), Erbrechen (9 %), Schwindel (7 %), Müdigkeit (6 %) und Verstopfung (5 %). Lokale Hautreaktionen (Erythem 17 %, Juckreiz 15 %) waren überwiegend schwach, bei Anwendung über durchschnittlich 5 Monate bis zu 2 Jahre traten bei 7,5 % der Patienten Exantheme auf. Das Reaktionsvermögen kann so eingeschränkt sein, dass eine Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen nicht möglich ist.

Bei *Überdosierung* (z. B. Atemdepression) ist Naloxon nur begrenzt als Antagonist für Buprenorphin, einen Partialagonisten am μ -Opioidrezeptor und Antagonisten am κ -Rezeptor, wirksam.

Quelle

Dr. med. Reinhard Sittl, Erlangen, Priv.-Doz. Dr. med. Rudolf Likar, Klagenfurt, Dr. med. Wolfgang Sohn, Kempen, Prof. Dr. med. Christoph Baerwald, Leipzig, Dr. med. Jan-Peter Jansen, Berlin, Satelliten-Symposium „Ein Jahr Matrixpflaster Transtec®. Erfahrungen bei der Behandlung von chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen“, veranstaltet von Grüenthal im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses 2002, Aachen, 27. September 2002.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

COX-2-Hemmer

Gastrointestinal besser verträglich, aber nicht in allen Fällen

In die Therapieentscheidung für einen selektiven COX-2-Hemmer oder ein klassisches nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) sollten nicht nur gastrointestinale Faktoren, sondern auch kardiovaskuläre Risiken und wenn vorhanden eine Nierendysfunktion, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale und eine Besiedelung mit *Helicobacter pylori* eingehen.

Klassische nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) führen häufig zu *gastro-*

intestinalen Nebenwirkungen. Schwerwiegende Komplikationen (Perforation,

Blutung, Striktur) sind selten, aber gefährlich. Sie treten häufig ohne vorherige subjektive dyspeptische Beschwerden auf. Selektive COX-2-Hemmer führen nachweislich zu signifikant weniger klinisch relevanten gastrointestinalen Nebenwirkungen, die Nebenwirkungsraten sind um etwa 50 % gegenüber NSAR reduziert. Weitere Faktoren wie die Besiedelung mit *Helicobacter pylori* oder Begleitmedikationen sowie der Lebensstil haben Einfluss auf gastrointestinale Nebenwirkungen. Dyspeptische Beschwerden sind mit den COX-

2-Hemmern seltener, treten jedoch in geringem Umfang ebenfalls auf.

In einigen Studien wurde ein erhöhtes *kardiovaskuläres Risiko* mit COX-2-Hemmern im Vergleich zu unselektiven COX-Hemmern wie Acetylsalicylsäure oder Naproxen festgestellt. Dieses könnte auf die fehlende protektive oder auf eine schädliche Wirkung der COX-2-Hemmer zurückzuführen sein. Auch Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt. Bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure erhalten, treten auch bei Einsatz von COX-2-Hemmern zur Schmerzhemmung und antientzündlichen Langzeittherapie gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

Renale Nebenwirkungen treten mit NSAR und COX-2-Hemmern häufiger auf, wenn die Patienten Nierenfunktionsstörungen haben, älter als 65 Jahre

sind oder an einer arteriellen Hypertonie oder Herzinsuffizienz leiden. Außerdem erhöht sich das Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder ACE-Hemmern. Das Risiko unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen NSAR und selektiven COX-2-Hemmern. Die Wirkungen von täglich 25 mg Rofecoxib (Vioxx®) und 2 x täglich 200 mg Celecoxib (Celebrex®) im Vergleich zu 2 x täglich 500 mg Naproxen (z. B. Aleve®) und Placebo auf die Niere wurden in einer vierwöchigen Studie untersucht. 67 Patienten erhielten eine NaCl-kontrollierte Diät. Die Ausscheidung von Natrium-Ionen im Urin in den ersten 72 Stunden der Behandlung (primärer Endpunkt) war sowohl mit Rofecoxib und Celecoxib wie mit Naproxen im Vergleich zur Ausgangsmenge verringert. Außerdem stieg der systolische Blutdruck um 3,4, 4,3 und 3,1 mmHg. Die Veränderung der Creatinin-Clearance

und der Kalium-Ionen-Ausscheidung war in allen Verum-Gruppen vergleichbar. Es traten keine Ödeme auf, und kein Patient brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab.

Die Therapieentscheidung im Einzelfall hängt nicht nur von gastrointestinalen Faktoren, sondern auch von kardiovaskulären Risiken und Begleiterkrankungen wie Nierendysfunktion, Diabetes mellitus und Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma bronchiale sowie vom Helicobacter-pylori-Status ab. Bei elektiven Operationen ist die fehlende Hemmung der Blutgerinnung mit selektiven COX-2-Hemmern vorteilhaft.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune, Erlangen, Dr. med. W. Bolten, Wiesbaden. Rofecoxib in der Schmerztherapie, Frühstücksseminar veranstaltet von MSD im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses 2002, Aachen, 27. September 2002.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Efavirenz

Bessere Compliance – besserer Therapieerfolg

Je besser die Compliance der Patienten mit HIV-Infektion ist, umso erfolgreicher ist die Behandlung. Eine mindestens 95%ige Compliance ist für eine optimale Suppression der Viren erforderlich. Einfache Therapieregime begünstigen eine gute Compliance der Patienten. Efavirenz (Sustiva®) steht seit Mitte November 2002 als 600-mg-Tablette zur Verfügung, die einmal täglich einzunehmen ist.

Patienten mit HIV-Infektion müssen ihre Medikation zu mindestens 95 % regelmäßig und vollständig einnehmen, um eine optimale Wirkung zu erreichen. Nehmen sie die Arzneimittel seltener oder nehmen sie nicht alle Medikamente, steigt das Risiko, dass die Viren nicht komplett supprimiert werden, dass sich Resistenzen entwickeln und dass die Therapie versagt. Die Therapieschemata für HIV-Patienten sind nach wie vor relativ kompliziert. Ein gewisses Problem der Therapietreue ist, dass die Medikation bei Patienten nach Therapieversagen in der Regel noch komplizierter wird. Bis zu über 20 Tabletten müssen dann über den Tag verteilt genommen werden. Wie

in anderen Indikationsgebieten auch, ist für HIV-Patienten in verschiedenen Studien eindeutig nachgewiesen, dass die Compliance mit der Abnahme der Zahl der einzunehmenden Tabletten und mit einer geringeren Einnahmehäufigkeit zunimmt. Derzeit ist das Ziel in der Therapie, *einfache Therapieregime* mit möglichst *einmal täglicher Gabe* und *geringer Tablettenzahl* zu entwickeln, da immer mehr Therapeutika zu Verfügung stehen, die einmal täglich genommen werden können. Unter den Nucleosidanaloga sind dies beispielsweise *Didanosin* (Videx®), *Lamivudin* (Epivir®) sowie *Tenofovir* (Viread®). Von den nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern kann *Efavirenz*

(Sustiva®) einmal täglich eingenommen werden. Efavirenz steht seit kurzem als 600-mg-Tablette zur Verfügung, bisher war es als 200-mg-Kapsel verfügbar, von der drei Stück einmal täglich eingenommen werden müssen. Die 600-mg-Tablette kann mit oder ohne Nahrung genommen werden. Zwischen der 600-mg-Tablette und der 200-mg-Kapsel besteht Bioäquivalenz.

In einer noch andauernden kontrollierten, randomisierten, prospektiven, offenen klinischen Studie werden folgende Therapieregime verglichen:

- Einmal täglich Didanosin plus Lamivudin plus Efavirenz
- Zweimal täglich Zidovudin plus Lamivudin plus Efavirenz (geringe Tablettenzahl)
- Zweimal täglich Zidovudin plus Lamivudin plus Nelfinavir (hohe Tablettenzahl)

Primärer Endpunkt der Studie ist die Zahl der Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt weiterhin auf aktiver Therapie sind, sowie die Zahl der Patienten mit ausreichender Senkung der Viruskonzentration (≤ 50 Kopien/ml). Sekundäre Endpunkte sind das immunologische Ansprechen und die Verträglich-

lichkeit. In jede Gruppe wurden 34 Patienten im Durchschnittsalter von knapp 40 Jahren aufgenommen. Die CD4-Zellzahl lag bei etwa 180 Zellen/ μ l.

Nach 12 Monaten Therapie hatten in der Gruppe mit hoher Tablettenzahl und zweimal täglicher Gabe signifikant mehr Patienten die Therapie abgebrochen als in den beiden anderen Gruppen. Entsprechend waren auch die Therapieergebnisse in dieser Gruppe signifikant schlechter. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Efavirenz-basierte Therapie zu einem besseren Therapieerfolg führt als eine Nelfinavir-basierte Behandlung. Die Wirksamkeit der einmal täglichen Gabe war vergleichbar gut wie die der zweimal täglichen Gabe. Eine Behandlung mit niedriger Tablettenzahl fördert eine gute Compliance und damit auch ein besseres Therapieergebnis.

Ein direkter Vergleich der Nebenwirkungen bei Einnahme von einmal 600 mg Efavirenz und dreimal 200 mg Efavirenz zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit der verschiedenen Nebenwirkungen. Häufigste Nebenwirkungen

von Efavirenz waren ZNS-Störungen und Hautausschläge, die bei etwa 50 % der Patienten, die 600 mg einmal täglich einnahmen, auftraten.

Spezifische ZNS-Symptome sind Benommenheit, Schlaflosigkeit, schwere Träume, Somnolenz, Euphorie und gestörte Konzentration. Die Symptome waren bei etwa 30 % der Patienten leicht, bei 17 % mäßig schwer und bei 2 % schwer ausgeprägt. Bei etwa 2 % der Patienten führten sie zum Abbruch der Therapie. Im Mittel dauerte es einen Tag, bis die Symptome nach Einnahme der Medikation auftraten. Mit zunehmender Therapiedauer wurden sie seltener.

Die ZNS-Nebenwirkungen sind in der Regel behandelbar, teilweise sogar durch geeignete Information und Applikationsmaßnahmen vermeidbar. Die Therapie mit Efavirenz sollte deshalb möglichst an einem Wochenende beginnen. Auf Alkohol ist bei Therapiebeginn zu verzichten. Bei Schwindel oder Benommenheit sollten Tätigkeiten wie Autofahren vermieden werden. Bei Schlaflosigkeit oder bei schweren Träu-

men sollte der Patient möglichst wenig Kaffee trinken und Entspannungstechniken einsetzen. Gegebenenfalls kann er ein leichtes Beruhigungsmittel einnehmen. Treten Benommenheit oder Konzentrationsstörungen auf, sollte die Tablette unmittelbar vor dem Zubettgehen genommen werden. Bei Depressionen und Angstzuständen sind entsprechende Entspannungstechniken und Stressreduzierung sinnvoll. In Einzelfällen kann der Einsatz von Antidepressiva erwogen werden.

Quellen

Prof. Dr. Graeme Moyle, London, Dr. Franco Maggiolo, Bergamo., Dr. Alain Lefeuvre, Frankreich, Satellitensymposium „Engaging the future through power with simplicity“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb, im Rahmen des 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 16. November 2002.

Maggiolo F, Arici, C, Gregis GP, Quinzan GP, et al. A controlled, randomised, prospective study on an once-a-day therapy for HIV infection. 42nd ICAAC, San Diego, 27. bis 30. September 2002.

sh

HIV-Infektion

Dosisoptimierung mit Indinavir

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit dem Protease-Hemmer Indinavir (Crixivan[®]) behandelt werden, kann eine Dosisoptimierung Nebenwirkungen verringern und hierdurch eine langfristig erfolgreiche Therapie ermöglichen. Mit therapeutischem Drug-Monitoring kann in entsprechenden Fällen eine Unterdosierung verhindert werden.

Bei HIV-Patienten kann die Infektion durch die Kombination von Zidovudin (Retrovir[®]), Lamivudin (Epivir[®]) und Indinavir (Crixivan[®]) über fünf Jahre gut kontrolliert werden, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (Protokoll 035, 039, 060). Daten der HIVNAT-, der DIRECT- und der BEST-Studie zeigen, dass Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich gegeben bei der Mehrzahl der Patienten zu guten Therapieergebnissen führten. Allerdings war in 6 bis 9 % der Fälle ein Therapieabbruch wegen Nephrolithiasis erfor-

derlich, insgesamt klagten 15 bis 30 % der Patienten über diese Nebenwirkung. Die Nephrotoxizität von Indinavir tritt vorwiegend bei hohen Plasma-Spitzen spiegeln auf, wodurch es zu hohen Indinavir-Konzentrationen im Urin mit Ausfällung von Indinavir in die Nierentubuli kommt. Wichtig für den Therapieerfolg ist jedoch, dass die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die Talkonzentration Mindestwerte erreichen. Als Talkonzentration sollte mindestens ein Wert von 10 mg/l vorliegen. Der Plasma-Spitzenpegel ist

weniger bedeutsam für die Wirkung, er spielt in erster Linie eine Rolle für die Auslösung von Nebenwirkungen. Eine Dosisoptimierung im Sinne einer Verminderung von Nebenwirkungen ist daher möglich, indem die Dosis von Indinavir so angepasst wird, dass zu hohe Plasma-Spitzen vermieden werden und gleichzeitig noch eine ausreichende AUC und eine ausreichende Talkonzentration erzielt werden.

Deshalb wurde in einer offenen, randomisierten Studie im Überkreuz-Design der Einfluss von Nahrung auf die kinetischen Parameter von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich unter Steady-State-Bedingungen untersucht. Neun HIV-Infizierte erhielten randomisiert Indinavir/Ritonavir mit einem standardisierten Frühstück am ersten Tag und ohne Nahrung am zweiten Tag oder umgekehrt. Wenn sie die Protease-Hemmer ohne Nahrung einnahmen, war die maximale Plasmakonzentration von Indinavir 24 % höher als

bei Einnahme *mit* Nahrung, die AUC und die Tal Spiegelwerte waren jedoch *nicht* signifikant unterschiedlich. Die kinetischen Parameter von Ritonavir wurden durch die Nahrung nicht verändert. Durch Einnahme von Indinavir/Ritonavir *mit Nahrung* können also Plasma-Spitzen Spiegel von Indinavir vermieden und damit das Risiko für eine Nephrolithiasis und für andere Nebenwirkungen verringert werden.

Bei 16 gesunden Freiwilligen wurden pharmakokinetische Parameter und Verträglichkeit von reduzierten Dosierungen von Indinavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir untersucht. Indinavir wurde in Dosierungen von 600 und 400 mg jeweils in Kombination mit 100 mg Ritonavir eingesetzt. Alle 16 Probanden berichteten über leichte bis mäßig schwere Nebenwirkungen, die

in der 600-mg-Gruppe häufiger waren. Meist handelte es sich um gastrointestinale Störungen, trockene Haut oder trockene Lippen sowie Missempfindungen. In der 600-mg-Gruppe brach ein Proband die Prüfung wegen Flankenschmerzen ab. Die Tal Spiegel lagen in der 600-mg-Gruppe im Mittel bei 0,49 mg/l, in der 400-mg-Gruppe bei 0,19 mg/l, die maximalen Plasmakonzentrationen bei 6,03 bzw. 3,84 mg/l und die AUC-Werte bei 30,15 bzw. 16,18 mg x h/l. Drei Probanden der 400-mg-Gruppe hatten Tal Spiegel unter 0,10 mg/l. Dies bedeutet, dass bei Dosisoptimierungsstrategien in entsprechenden Fällen ein therapeutisches Drug-Monitoring angezeigt ist, um eine Unterdosierung des Protease-Hemmers zu vermeiden.

In der MIDAS (Maintenance of indinavir by dose adjustment study) wird der-

zeit untersucht, wie sich *verschiedene Dosierungen* von Indinavir in Kombination mit Ritonavir auf die *Tal Spiegel* auswirken und welche Nebenwirkungen hierbei auftreten. Mindestens 150 Patienten werden in die Studie aufgenommen, erste Daten werden für das dritte Quartal 2003 erwartet.

Quellen

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Satellitensymposium „Managing for success, now and in the future“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 17. November 2002.

Wasmuth JC, la Porte CJL, Schneider K, Voigt E, et al. Combination of reduced dose indinavir and ritonavir in healthy volunteers. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 17. bis 21. November 2002.

sh

Betablocker

Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz noch zu wenig genutzt

Alle großen Untersuchungen zu Wirkungen von Betablockern bei Herzinsuffizienz haben gezeigt, dass 80 bis 90 % der Patienten einen Betablocker vertragen und davon entsprechend profitieren. Derzeit werden aber nur etwa 30 bis 50 % der Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien mit einem Betablocker behandelt.

Für die Betablocker *Bisoprolol* (z. B. Concor®), *Carvedilol* (Dilatrend®, Querto®) und *Metoprolol* (z. B. Lopresor®, Preliis®) wurde in großen Studien überzeugend nachgewiesen, dass sie bei Patienten mit Herzinsuffizienz Symptome und Prognose verbessern, wobei die Substanzen *unabhängig* vom Stadium der Herzinsuffizienz wirken, in dem sich der Patient befindet. Vermutlich steht die Hemmung der neurohormonalen Aktivierung im Vordergrund des Wirkungsmechanismus.

Betablocker haben mittlerweile auch Eingang in die deutschen Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gefunden. Sie sind neben ACE-Hemmern die einzige Substanzgruppe, bei der alle therapeutischen Ziele in randomisierten, kontrollierten

klinischen Studien sehr gut belegt sind. Dennoch werden Betablocker in der Praxis noch sehr zurückhaltend eingesetzt, was vermutlich unter anderem an vermeintlichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen liegt.

Betablocker haben zwar potentiell ungünstige Stoffwechselwirkungen, dennoch konnte in den großen Studien zur Wirkung bei Herzinsuffizienz die Reduktion der Sterblichkeit auch bei Diabetikern überzeugend nachgewiesen werden.

Betablocker werden beispielsweise, im Gegensatz zur vielfach herrschenden Meinung, auch von *alten* Patienten gut vertragen. Wichtig ist, dass die Behandlung niedrig dosiert begonnen wird und die Dosis nur langsam gesteigert wird. Bei alten Patienten ist Voraussetzung

für eine Therapie, dass eine *regelmäßige* Tabletteneinnahme gewährleistet ist. Bei schlechter Verträglichkeit ist oft nicht der Betablocker, sondern eine *zu hoch dosierte Diuretika-Therapie* die Ursache, denn viele alte Menschen trinken zu wenig und erhalten zu hoch dosierte Diuretika.

Auch *schwerst kranke* Patienten können von einer Beta-Blockade profitieren. In den entsprechenden Studien waren allerdings nur Patienten ohne Zeichen der Überwässerung eingeschlossen. Daher müssen Patienten mit Zeichen der Flüssigkeitsretention vor Beginn einer Therapie mit Betablockern rekonstruiert werden, es ist also ein normaler Zustand mit Diuretika herzustellen.

Als weitere gefürchtete Nebenwirkung gilt die *Bradykardie*, eventuell mit AV- oder Schenkelblock. Generell wird empfohlen, vor Beginn einer Therapie mit Betablockern zu prüfen, ob eine *Indikation für einen Schrittmacher* vorliegt. Es kann sinnvoll sein, die Indikation für einen Schrittmacher großzügig zu stellen, um eine Therapie mit Betablockern zu ermöglichen. Eine asymptotische Sinusbradykardie, vor allem nachts, ist keine Kontraindikation für einen Betablocker. Patienten mit Herzinsuffizienz haben oft ein

breites Frequenzspektrum mit nach wie vor tachykarden Frequenzen bei Belastung. Hier sind Betablocker sehr sinnvoll. Bei ausgeprägter *Hypotonie* ist ein Einschleichen mit niedriger Dosierung entscheidend. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz profitieren hämodynamisch von der langsameren Frequenz oft so deutlich, dass durch eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens der Blutdruckabfall vermieden wird. In Einzelfällen muss geprüft werden, ob möglicherweise die Begleitmedikation geändert werden kann, zum Beispiel mit Absetzen von Nitraten, Dosisreduktion von Diuretika oder gegebenenfalls von ACE-Hemmern.

Patienten, die Angst vor *Potenzstörungen* haben, sollten bevorzugt einen kardioselektiven Betablocker erhalten.

Eine Kontraindikation für den Einsatz eines Betablockers ist das *Asthma bronchiale*. Die chronisch-obstruktive

Lungenerkrankung (COPD) ist keine Kontraindikation. Die retrospektive Analyse eines großen Infarktregisters mit über 200 000 Patienten ergab, dass auch Patienten mit COPD von Betablocker-Einnahme profitieren können. Entscheidend ist es, die Reagibilität des Bronchialsystems zu testen und vor dem Einsatz eines Betablockers die topische Therapie zu optimieren. Kardioselektive Betablocker sind hier ebenfalls bevorzugt einzusetzen.

Quelle

Prof. Dr. med. Erland Erdmann, Köln, Priv.-Doz.
Dr. med. Christian A. Schneider, Köln, Prof.
Dr. med. Karl J. Osterziel, Berlin, Priv.-Doz.
Dr. med. Angelika Jäckle, Kiel, Pressegespräch
„Durchbruch der Betablocker bei Herzinsuffizienz – Wie weit sind wir nach drei Jahren?“, Köln, 6. November 2002, veranstaltet von Merck, Darmstadt.

Skelettmuskelzellen zur Reparatur von Herzmuskelschäden

Mit der Transplantation von autologen Skelettmuskelzellen in den Herzmuskel an die Stelle von Infarkt-geschädigtem Narbengewebe können möglicherweise die schädigenden Folgen eines Herzinfarkts aufgehalten werden. Dies zeigen erste Ergebnisse von 10 Patienten, denen Skelettmuskelzellen aus dem Oberschenkelmuskel entnommen wurden. Diese wurden in einer Zellkultur vermehrt und dann während einer Bypass-Operation in den geschä-

digten Herzmuskelbereich gespritzt. Ein Patient starb am siebten Tag nach der Operation. Bei den verbleibenden neun Patienten verbesserte sich die Auswurfraction und die Wandbewegung nach fünf Monaten. Bei zwei Patienten entwickelten sich früh nach der Operation Herzrhythmusstörungen, die erfolgreich mit Amiodaron behandelt werden konnten.

Quelle

Siminiak TL. Transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of patients with postinfarction heart failure – feasibility study and phase I clinical trial results. ESC 2002, Berlin, 3. September 2002.

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. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. Dr. Gerhard Thews, Mainz

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: N.N., Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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