

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2007

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Hotline in Wien 359

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Annemarie Musch, Stuttgart

Palifermin 360

Übersicht

Lars C. Huber, Manuel Fischler, Oliver Distler, Steffen Gay, Rudolf Speich und Silvia Ulrich, Zürich

Pulmonal-arterielle Hypertonie 364

Aktuelle Therapieansätze

Hans Jürgen Gerbershagen, Oguzhan Dagtekin, Köln, und
Rainer Sabatowski, Dresden

Opiode – wann welche Applikationsform? 374

Zertifizierte Fortbildung 383



Fragen aus der Praxis

Dorothea Strobach, München

Welcher Angiotensin-II-Rezeptorantagonist ist für Kinder zugelassen? 385

Gerd Luippold, Tübingen

Wirkt Hydrochlorothiazid phototoxisch? 387

Klinische Studien

Grippe: Oseltamivir bei Kleinkindern geringere Wirksamkeit gegenüber Influenza B 389

Tiefe Venenthrombose: Unfraktioniertes versus niedermolekulares Heparin in der ambulanten Therapie 390

Referiert & kommentiert

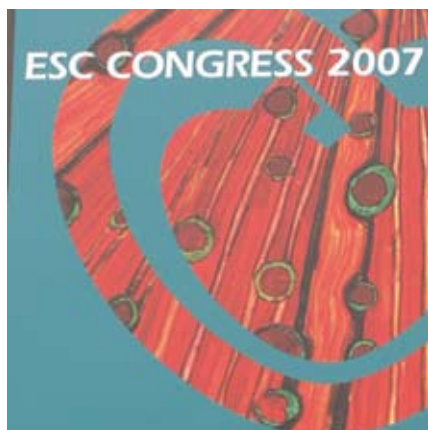
Aus Forschung und Entwicklung 391

Kongresse, Symposien, Konferenzen 393

Impressum

396

Hotline in Wien



Bei der diesjährigen Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vom 1. bis 5. September in Wien wurden über 30 000 Kongressteilnehmer gezählt, der ESC-Kongress ist damit eine der größten europäischen Medizinveranstaltungen. In den Hotline-Sitzungen wurden die Ergebnisse neuer Studien vorgestellt und von ausgewählten Diskutanten mehr oder weniger kritisch diskutiert. Enttäuschend waren die Ergebnisse der neuesten EuroASPIRE-Untersuchung. Ein Vergleich der nun vorliegenden drei Erhebungen bei Patienten mit Koronarerkrankungen zeigt, dass sich in den letzten zwölf Jahren in wichtigen Risikoparametern kaum Veränderungen ergeben haben:

- Die *Rauchgewohnheiten* haben sich nicht verändert
- Das *Körpergewicht* ist dramatisch gestiegen, und zwar in den letzten 12 Jahren im Mittel um 4,9 kg
- Mehr als die Hälfte der Patienten leidet an *zentraler Fettsucht* mit einem erhöhten Taillenumfang

Weitere Befunde waren: Keine Änderung der *Blutdruckwerte* trotz vermehrtem Gebrauch von Antihypertensiva und steigende Prävalenz von *Diabetes mellitus* von 17 auf fast 30%. Lediglich die *Lipidparameter* haben sich mit gestiegenem Verbrauch von CSE-Hemmern gebessert. Die Daten zum Arzneimittelgebrauch zeigen, dass insgesamt mehr Lipidsenker, Thrombozytenfunktionshemmer, Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten genommen werden. Die Wirkung der Arzneimittel wird aber durch das deutlich erhöhte Körpergewicht wieder aufgehoben, so die Interpretation der Daten. Allerdings erhebt sich nun die Frage, ob in unsere Patienten nicht zu viele Medikamente „gestopft“ werden, steigender Arzneimittelverbrauch geht offenbar nicht unbedingt mit verbesserter Risikokonstellation einher. Möglicherweise wiegen sich die Beteiligten durch die Medikamente in einer Scheinsicherheit.

Andererseits werden in immer neuen Leitlinien die Zielwerte immer strenger, dadurch erreichen aufs Neue immer relativ wenig Patienten den Zielwert und immer mehr Menschen müssen medikamentös behandelt werden. Zielwerte sind ja keine absolut richtigen Messgrößen, sondern werden nach aktuellen Kenntnissen (und eventuell guter Lobbyarbeit) immer wieder neu festgesetzt. So kann es für einen Arzt und seinen Patienten durchaus ein Erfolg der Behandlung sein, wenn eine Blutdrucksenkung von 160/90 auf 145/85 mmHg erreicht wurde, aber der Zielwert ist noch nicht erreicht.

Dies erinnert doch manchmal an den schwäbischen Bauern, der da (ins Hochdeutsche übersetzt) sagte: „Jetzt habe ich die Kuh endlich soweit, dass sie nichts mehr frisst, und nun stirbt sie!“

Von den Beteiligten „gefeiert“ wurden die Ergebnisse der ADVANCE-Studie (Action in diabetes and vascular disease). Hier konnte bei über 11 000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden, dass eine Senkung des Blutdrucks unabhängig vom Ausgangswert mit Perindopril/Indapamid die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren signifikant um relativ 14% senkt, und zwar in erster Linie wegen einer Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit um relativ 18%. Die Numbers needed to treat (NNT) zeigen aber die Relativität des Befunds: 79 Patienten müssen über 5 Jahre behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern, 75 um ein koronares Ereignis zu verhüten.

Für die Behandlung zu niedriger HDL-Cholesteroll-Werte wird derzeit Laropiprant in Kombination mit Nicotinsäure untersucht. Hierzu wurden Phase-III-Daten vorgestellt. Laropiprant ist ein Antagonist am DP₁-Rezeptor, über den Prostaglandin D₂ seine Wirkungen auf die Blutgefäße der Haut vermittelt. Der „Errötungshemmer“ Laropiprant soll die unangenehme Nebenwirkung der Nicotinsäure, den Flush, vermindern und so die Compliance und das Erreichen der Zieldosis fördern. Man darf gespannt sein, ob sich die Kombination in weiteren Studien bewährt und sich dann letztendlich im Markt auch durchsetzt.

sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Palifermin

Annemarie Musch, Stuttgart

Die Mundschleimhautentzündung (orale Mukositis) tritt als häufige, ernst zu nehmende Nebenwirkung bei hoch dosierter Chemotherapie und/oder Strahlentherapie auf. Die bislang zur Prävention und Therapie zur Verfügung stehende Maßnahmen waren häufig von nur begrenztem Nutzen. Seit dem Herbst 2005 steht mit dem rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) Palifermin (Kepivance®) ein neuer Therapieansatz zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis zur Verfügung – bei Patienten, die sich einer myeloablativen Therapie mit hohem Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkung und einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen unterziehen müssen. Palifermin stimuliert wie der endogene Keratinozyten-Wachstumsfaktor die Proliferation und Differenzierung epithelialer Zellen ebenso wie zytoprotektive Mechanismen.

In randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit, die Dauer und der Schweregrad der oralen Mukositis durch die Gabe des Wachstumsfaktors deutlich reduziert werden.

Häufige Nebenwirkungen der Therapie, wie Geschmacksveränderungen, Juckreiz oder Erytheme, hängen mit dem Wirkungsmechanismus des Arzneimittels zusammen.

Arzneimitteltherapie 2007;25:360–3.

Mundschleimhautentzündungen (orale Mukositis, Stomatitis) treten häufig als (teilweise dosislimitierende) unerwünschte Wirkung bei hoch dosierter zytostatischer Chemotherapie und/oder Bestrahlung auf. Die entzündlichen Veränderungen der Mundschleimhaut, die meist in den ersten beiden Wochen nach der Chemotherapie auftreten, können von leichter Atrophie bis zu schweren Ulzerationen reichen. Die Heilung kann bis zu mehreren Wochen dauern.

Die Patienten leiden unter Schmerzen, hinzu kommen Probleme bei der Nahrungsaufnahme, beim Sprechen und ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Eine wichtige Rolle in der Prävention und Therapie spielen vor allem:

- Sorgfältige Mundhygiene (Zahnreinigung zur Kariesprophylaxe und Mundspülung)
- Mundschleimhautschützende Maßnahmen (z.B. Kryotherapie, lokale Behandlung mit Dexpantenol)
- Desinfizierende und entzündungshemmende Maßnahmen (z.B. Adstringenzen, Antiphlogistika)
- Lokalanästhetisierende und schmerzlindernde Maßnahmen

Der Nutzen dieser Maßnahmen ist allerdings häufig begrenzt.

Im Oktober 2005 wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA der rekombinante humane Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin (Kepivance®) für die Prävention und Therapie der oralen Mukositis zugelassen, er ist indiziert zur Reduktion von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad oraler Mukositis bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie unterziehen müssen, die mit einem hohen

Risiko für eine orale Mukositis verbunden ist und eine Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen erfordert.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Palifermin ist ein gentechnisch hergestellter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor 1 (KGF-1) [1]. Das rekombinante Protein ist durch Veränderungen in der Aminosäuresequenz, die Deletion der ersten 23 N-terminalen Aminosäuren, im Vergleich zum körpereigenen Protein stabiler.

Der endogene Keratinozyten-Wachstumsfaktor gehört zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren und hat Heparin-bindende Eigenschaften. Das Protein ist ein spezifischer Wachstumsfaktor für Epithelzellen: Nach Bindung an seinen spezifischen Rezeptor auf der Oberfläche von Epithelzellen werden Proliferation, Differenzierung und Migration dieser Zellen ebenso wie zytoprotektive Mechanismen (z.B. Induktion von antioxidativen Enzymen) stimuliert. Der Wachstumsfaktor wird von mesenchymalen Zellen gebildet, eine verstärkte Synthese erfolgt bei einer Verletzung von Epithelzellen.

Der genaue Wirkungsmechanismus, der zur gewünschten Reduktion der Mukositis beim therapeutischen Einsatz des rekombinanten Wachstumsfaktors führt, ist bislang unklar; nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen

Dr. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Palifermin bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (angegeben sind Mittelwerte) [nach 2]

Verteilungsvolumen	5 l/kg
Clearance	1 300 ml/h pro kg
Eliminationshalbwertszeit	4,5 h

Signaltransduktionswege, die nach Rezeptorbindung möglich sind. Direkte proliferative und antiapoptotische Wirkungen gelten aber als gesichert, zudem wird eine Steigerung der Expression antioxidativer Enzyme wie der Glutathionperoxidase und der DNS-Reparaturmechanismen vermutet.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Palifermin sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [2]. Nach einmaliger Injektion von bis zu 250 µg/kg wurde eine annähernd dosislineare Pharmakokinetik des rekombinanten Proteins bei Gesunden beobachtet. Eine Akkumulation wurde nach Gabe von 20 und 40 µg/kg bei Gesunden und 60 µg/kg bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nicht beobachtet.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance <30 ml/min) und dialysepflichtigen Patienten war die Palifermin-Clearance um 22 und 10 % reduziert. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist aber nicht erforderlich.

Daten zur Anwendung bei Kindern, älteren Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor.

Klinische Ergebnisse

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palifermin wurde in randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführten Studien sowie einer Pharmakokinetik-Studie mit insgesamt 650 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht [2].

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 212 Patienten wurde der Frage nachgegangen, welchen Einfluss die Gabe von Palifermin auf die Häufigkeit, Dauer und Schwere von Mundschleimhautentzündungen bei den Patienten hat [3]. Die eingeschlossenen Patienten litten an malignen hämatologischen Erkrankungen und bedurften einer myeloablativen Therapie – Ganzkörperbestrahlung plus Gabe von hoch dosiertem Etoposid (60 mg/kg) und Cyclophosphamid (100 mg/kg) – mit Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen. Sie erhielten in dieser Studie entweder

■ Palifermin in einer Dosierung von 60 µg/kg Körpergewicht i. v. pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der myeloablativen Therapie sowie nach der Stammzelltransplantation (n=106) oder

■ Placebo (n=106).

Über einen Zeitraum von 28 Tagen nach der Stammzelltransplantation wurde täglich überprüft, ob die Patienten eine orale Mukositis entwickelten. Hierbei wurden folgende drei Skalen verwendet:

WHO-Definition der Schweregrade der oralen Mukositis

Schweregrad 1: Wundschmerz, Erytheme

Schweregrad 2: Erytheme, Geschwüre; Patient kann feste Nahrung zu sich nehmen

Schweregrad 3: Geschwüre; Patient bedarf flüssiger Nahrung

Schweregrad 4: Orale Ernährung des Patienten ist nicht möglich

- World Health Organization (WHO) oral-toxicity scale
- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) acute radiation-morbidity scoring criteria for mucous membranes
- Western Consortium For Cancer Nursing Research (WCCNR) revised staging system for oral mucositis

Primärer Studienendpunkt war die Anzahl der Tage, an denen die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen an schwerer oraler Mukositis (WHO-Schweregrad 3 und 4, **siehe Kasten**) litten. Für Patienten, die keine orale Mukositis entwickelten, wurde eine Dauer von 0 Tagen in die Berechnung einbezogen.

Zu den sekundären Endpunkten zählten unter anderen Inzidenz, Dauer und Schweregrad der oralen Mukositis bei den Patienten.

Im primären Endpunkt war die Therapie mit Palifermin der Gabe von Placebo signifikant überlegen: Die Patienten der Palifermin-Gruppe litten im Median 3 Tage (0–22) an schwerer oraler Mukositis, die Patienten der Placebo-Gruppe 9 Tage (0–27) ($p < 0,001$).

63 % (67 von 106) der Patienten in der Palifermin- gegenüber 98 % (104 von 106) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine orale Mukositis der Schweregrade 3 und 4 ($p < 0,001$) (**Abb. 1**); diese dauerte im Median 6 (1–22) und 9 (1–27) Tage an ($p < 0,001$).

Werden nur Fälle mit Grad-4-Mukositis berücksichtigt, so zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gabe von Palifermin: 20 % der mit Palifermin behandelten Patienten entwickelten eine derart schwere orale Mukositis gegenüber 62 % der Patienten der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Auch die Dauer der Mukositis war bei den Patienten, die Palifermin erhielten, signifikant reduziert im Vergleich zur Dauer in der Placebo-Gruppe (median 2,0 [1–9] vs. 6,0 [1–37] Tage; $p = 0,004$).

Signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Gabe von Palifermin wurden auch bei weiteren sekundären Endpunk-

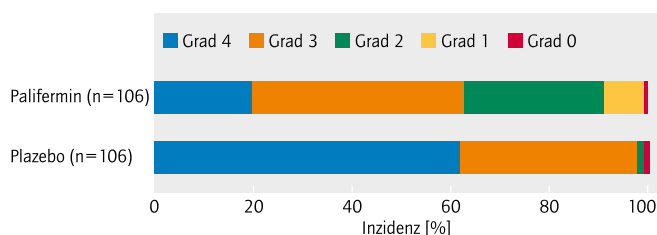


Abb. 1. Phase-III-Studie: Inzidenz oraler Mukositis in der Palifermin- und der Placebo-Gruppe (eingeteilt nach WHO-Schweregraden) [nach 3]

Orale Mukositis des Schweregrads 4, der Schweregrade 3 und 4 sowie des Schweregrads 2 traten in der Palifermin-Gruppe signifikant seltener auf als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$, $p < 0,001$ und $p < 0,01$)

Kein Patient der Placebo-Gruppe zeigte eine orale Mukositis des Schweregrads 1

Tab. 2. Phase-III-Studie: Wirksamkeit von Palifermin; Auswahl sekundärer Endpunkte [nach 3]

Endpunkt	Palifermin-Gruppe (n = 106)	Plazebo-Gruppe (n = 106)	p-Wert
Dauer der Behandlung mit Opioiden [Tage] (Median)	7 (1–10)	11 (8–14)	<0,001
Kumulative Dosis der Opioido [Morphinäquivalente mg] (Median)	212 (3–558)	535 (269–1429)	<0,001
Inzidenz kompletter parenteraler Ernährung [%]	31 %	55 %	<0,001
Inzidenz febriler Neutropenie [%]	75 %	92 %	<0,001

ten, wie Opioid-Bedarf der Patienten und Notwendigkeit einer totalen parenteralen Ernährung, festgestellt (Tab. 2). Übereinstimmend mit diesen klinischen Vorteilen der Palifermin-Therapie fielen die von den Patienten selbst berichteten Behandlungseffekte in der Palifermin-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe deutlich besser aus; Beispiele hierfür sind Mund- und Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und andere damit in Verbindung stehende Fähigkeiten, wie Trinken, Essen und Sprechen.

Nachbeobachtung

Die Patienten dieser Phase-III-Studie wurden zusammen mit 86 Patienten aus einer Phase-II-Studie in eine anschließende Studie eingeschlossen, um die Wirkung der Therapie mit Palifermin auf Langzeitendpunkte, wie Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und sekundäre maligne Erkrankungen, zu untersuchen [4]. In dieser Analyse wurden 152 Patienten, die Palifermin erhalten hatten, und 146 Patienten der Plazebo-Gruppen über im Median 23,3 bzw. 23,5 Monate nachbeobachtet.

Es zeigte sich verglichen mit Plazebo kein negativer Effekt der Palifermin-Gabe auf die untersuchten Langzeitendpunkte.

Verträglichkeit

In den Studien mit Palifermin wurden überwiegend leichte bis mäßig schwer ausgeprägte, reversible unerwünschte Wirkungen der Therapie mit Palifermin dokumentiert [2]. Viele dieser Nebenwirkungen, wie Geschmacksveränderungen, Juckreiz oder Erytheme, stehen im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Palifermin.

Zu den sehr häufig (> 1/10) berichteten unerwünschten Wirkungen zählten:

- Geschmacksveränderungen
- Anschwellen oder Verfärbung von Mund und/oder Zunge
- Hautausschlag, Pruritus und Erytheme
- Arthralgien
- Ödeme, Schmerzen und Fieber

Diese Nebenwirkungen traten 6 Tage (Median) nach der ersten dreitägigen Palifermin-Gabe auf und dauerten über 5 Tage (Median) an.

Bei einigen Patienten wurden erhöhte Lipase- oder Amylase-Spiegel, zum Teil mit Bauch- oder Rückenschmerzen, nachgewiesen. Erhöhte Lipase-Spiegel traten bei 28% der Patienten auf, die in den Studien Palifermin erhielten (n=409), bei Gabe von Plazebo bei 23% der Patienten; erhöhte Amylase-Spiegel zeigten 62% und 54% der Patienten. Die Amylase stammte überwiegend aus dem Speichel.

Noch unklar ist der Einfluss von Palifermin auf das Wachstum möglicher Sekundärtumoren: Expressieren diese Tumoren Rezeptoren für den Keratinozyten-Wachstumsfaktor, könnte die Therapie mit Palifermin ihr Wachstum stimulieren. Bislang liegen aber keine Hinweise für diese unerwünschte Begleitwirkung vor. Die Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen werden hier weiteren Aufschluss geben müssen.

Wechselwirkungen

Das Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wird bei der Therapie mit Palifermin als gering eingestuft. Das Wechselwirkungspotenzial wurde nicht explizit in Studien untersucht.

Aus In-vitro-Daten geht allerdings hervor, dass Palifermin an Heparin bindet [2, 5]. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn bei intravenösen Zugängen Heparin-Spülungen vorgenommen werden, um diese aufrechtzuerhalten.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Der gentechnisch hergestellte Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin ist indiziert zur Reduktion von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der oralen Mukositis bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine mit einer hohen Inzidenz schwerer Mukositis assoziierte myeloablative Therapie plus Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen erhalten.

Palifermin wird als intravenöse Bolusinjektion in der empfohlenen Dosierung von 60 µg/kg Körpergewicht täglich verabreicht: Die Injektionen werden jeweils an 3 aufeinander folgenden Tagen vor und nach der myeloablativen Therapie gegeben (Abb. 2). Hierbei sollte die dritte Injektion 24 bis 48 Stunden vor der myeloablativen Therapie und die erste Injektion nach der myeloablativen Therapie am Tag der Infusion hämatopoetischer Stammzellen erfolgen.

Palifermin sollte stets im Abstand von mindestens 24 Stunden zu einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden, um einer stärker ausgeprägten oralen Mukositis bei Nichtbeachtung vorzubeugen.

Sofern Heparin-Spülungen angewendet werden, um intravenöse Zugänge aufrecht zu erhalten, sollte vor und nach der Palifermin-Applikation mit isotonischer Kochsalz-Lösung gespült werden, da Palifermin an Heparin bindet (In-vitro-Daten) [2, 5].

Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

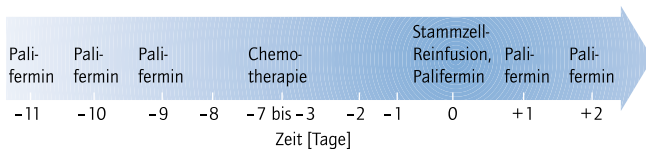


Abb. 2. Palifermin-Applikation bei einer Stammzelltransplantation (beispielhaft hier Konditionierung mit Cyclophosphamid, Carmustin und Etoposid), Zeitstrahl [nach 2, 5]

Eine Aussage zur Anwendung und Dosierung bei Kindern, älteren Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann nicht gemacht werden, da keine/nicht ausreichende Daten vorliegen.

Fazit

In der aktualisierten Version der Leitlinie zur Prävention und Therapie einer Mukositis der Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer und der International Society for Oral Oncology (MASCC, ISOO) wird die präventive Gabe von Palifermin bei Patienten mit hohem Risiko für eine orale Mukositis empfohlen (Evidenzgrad, Empfehlungsgrad IA) [6]. Diese Empfehlung wurde nach den guten Ergebnissen der oben geschilderten Phase-III-Studie bei Hochrisikopatienten für eine schwere Mukositis, also hier Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die sich einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen müssen, neu aufgenommen.

In dieser Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Palifermin die Inzidenz und Dauer einer Mukositis vom Schweregrad 3, insbesondere aber auch Grad 4, signifikant reduziert wurden. Gleichzeitig wurde eine signifikante Reduktion des Opioid-Bedarfs, des Bedarfs kompletter parenteraler Ernährung und der Inzidenz febriler Neutropenie festgestellt. Dies könnte – neben dem klinischen Nutzen – trotz der reinen Arzneimittelkosten von weit mehr als 20 000 Euro für beispielsweise die Behandlung eines 70 kg schweren Patienten (1 Durchstechflasche [6,25 mg Palifermin] = 5 981,25 Euro; Rote Liste 2007) je nach Risikosituation auch eine Reduktion der Therapiekosten bedeuten [5]. Eine generelle Aussage zum Kosten-Nutzen-Effekt ist schwierig.

Palifermin

Oral mucositis develops as a complication of intensive chemotherapy and/or radiation therapy. Treatment strategies have often shown limited effect so far. Palifermin (Kepivance®), a recombinant human keratinocyte growth factor, was approved as a new option to prevent and treat oral mucositis in patients, who receive intensive chemotherapy and have to undergo autologous stem-cell transplantation, in October 2005. Palifermin stimulates proliferation and differentiation of epithelial cells as well as cytoprotective

Kommentar

Palifermin verdeutlicht das Dilemma der modernen Onkologie. Der rekombinante Wachstumsfaktor reduziert signifikant und relevant die Dauer und die Intensität schwerer Mukositiden bei Patienten nach myeloablativer Chemotherapie. So wird eine Grad-4-Mukositis bei etwa jedem dritten dieser Patienten verhindert und die Dauer einer Grad-4-Toxizität von im Median 6 auf 2 Tage verkürzt. Auch subjektiv bewerten die behandelten Patienten die Substanz sehr positiv.

Demgegenüber stehen erhebliche Kosten. Der zugelassene 6-tägige prophylaktische Einsatz von Palifermin kostet etwa 20 000 Euro, d. h. einen relevanten Anteil des DRG-Erlöses für eine myeloablativ Behandlung. Vor einem breiten Einsatz der Substanz sind deshalb valide Kosten-Nutzen-Erhebungen abzuwarten, die bisher nicht vorliegen.

Dieses Dilemma ist typisch für die Mehrzahl der neu zugelassenen Onkologika. Ein nachweisbarer relevanter biologischer Nutzen muss gegen erhebliche Mehrkosten abgewogen werden. Für den einzelnen Arzt und das einzelne Onkologische Zentrum ergeben sich erhebliche ethische und ökonomische Probleme. Bereits jetzt ist absehbar, dass unsere Gesellschaft hier mittelfristig einen strukturierten und nachvollziehbaren Ansatz finden muss, um die klar erkennbaren Widersprüche im onkologischen Handeln sozial und ökonomisch vertretbar regeln zu können.

Dr. med. Jann Arends,
Freiburg

mechanisms. In randomized, double-blind and placebo-controlled studies palifermin lead to a substantial reduction in incidence, duration and severity of oral mucositis. Most adverse events of this therapy were related to the pharmacologic action of palifermin, e. g. taste alteration, pruritus and erythema.

Keywords: Oral mucositis, palifermin, recombinant human keratinocyte growth factor

Literatur

1. Palifermin: AMJ9701, KGF-Amgen, recombinant human keratinocyte growth factor, rHu-KGF. Drugs R D 2004;5:351–4.
2. Fachinformation Kepivance®: Stand Mai 2006.
3. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004;351:2590–8.
4. Spielberger R, et al. Long-term survival is comparable between palifermin-treated and placebo-treated patients (pts) with hematologic malignancies (HM) undergoing high-dose chemotherapy and total body irradiation followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). 46th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology 2005, Atlanta: Abstract 2925.
5. McDonnell AM, Lenz KL. Palifermin: Role in the prevention of chemotherapy- and radiation-induced mucositis. Ann Pharmacother 2007;41:86–94.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007;109:820–31.

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Aktuelle Therapieansätze

Lars C. Huber^{1,2}, Manuel Fischler², Oliver Distler¹, Steffen Gay¹, Rudolf Speich² und Silvia Ulrich²,
Zürich

Die pulmonale Hypertonie ist pathophysiologisch durch In-situ-Thrombosen, Vasokonstriktion und einen strukturellen Gefäßumbau der kleinen Arterien im Lungenkreislauf charakterisiert. Diese Veränderungen führen zu einem erhöhten vaskulären Widerstand und schließlich zur Entwicklung eines Cor pulmonale und klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Bisher ist die pulmonale Hypertonie eine unheilbare Krankheit, die noch vor wenigen Jahren innerhalb kurzer Zeit zum Tod führte. Allerdings haben neue Ansätze, welche den Gefäßtonus reduzieren und die endotheliale Dysfunktion verbessern, die Therapie der pulmonalen Hypertonie revolutioniert und zu einer starken Verbesserung von Überlebensrate, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten geführt. Zu den heute verwendeten, spezifischen Therapien gehören inhalierbare, subkutan oder intravenös zu verabreichende Prostacyclin-Analoga, Endothelin-Rezeptorantagonisten und Hemmer der Phosphodiesterase 5.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über diese Behandlungsoptionen und stellt neue, molekulare Therapien vor, die in Tierexperimenten und ersten klinischen Versuchen vielversprechende Resultate erzielt haben.

Arzneimitteltherapie 2007;25:364–73.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine seltene Erkrankung, deren Behandlungsmöglichkeiten bis vor wenigen Jahren sehr limitiert waren. Fortschritte im Verständnis der pathophysiologischen und molekularen Mechanismen haben aber zur Entwicklung neuer pharmakologischer Therapien geführt, welche die Krankheit zwar nicht heilen, aber die Belastungstoleranz und Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern und die Letalität reduzieren können.

Dieser Übersichtsbeitrag stellt die neuen Therapieansätze vor, welche die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie in den letzten zehn Jahren revolutioniert haben.

Definition und Einteilung (Tab. 1)

Die Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie wie auch deren Nomenklatur haben sich im Lauf der Zeit verändert, so letztmals am 3. WHO-Symposium über pulmonale Hypertonie in Venedig (2003). Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie wurde aufgegeben und der Krankheitsgruppe der „pulmonal-arteriellen Hypertonie“ wurden die „pulmonal-venöse Hypertonie“ und die Lungenkrankheiten sowie die thromboembolischen Krankheiten gegenübergestellt. Im Weiteren werden wir uns auf die pulmonal-arterielle Hypertonie beschränken. Hochdruck im arteriellen System der Lunge wird als eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes > 25 mmHg in Ruhe und > 30 mmHg unter körperlicher Belastung definiert. Liegt dabei der mittlere kapilläre Ver-

schlussdruck („Wedge“-Druck) unter 15 mmHg, liegt eine Erkrankung des Lungenkreislaufes vor, bedingt entweder durch eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie oder eine Erkrankung der Lungen-Arterien und -Arteriolen, die so genannte pulmonal-arterielle Hypertonie, um die es bei dieser Zusammenstellung im Wesentlichen geht. Differenzialdiagnostisch muss man dabei immer eine kardial bedingte Druckerhöhung infolge Linksherzinsuffizienz („Wedge“-Druck > 15 mmHg) und eine pulmonale Hypertonie infolge Lungenkrankheit mit Hypoxämie ausschließen [1].

Die pulmonale Hypertonie kann aufgrund der verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen und klinischen Kriterien gemäß dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in fünf Gruppen klassifiziert werden, die in **Tabelle 1** aufgeführt sind [2, 3]. Die Gruppe I dieser Klassifikation umfasst die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) – dazu gehört die idiopathische PAH (IPAH) oder, wenn aufgrund einer genetischen Basis diagnostiziert, die familiäre

Dr. med. Lars C. Huber, Universitätsspital Zürich, Gloriastraße 25, 8006 Zürich, Schweiz,

E-Mail: Lars.Huber@usz.ch

Dr. med. Manuel Fischler, Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Distler, Prof. Dr. med. Steffen Gay, Prof. Dr. med. Rudolf Speich, Dr. med. Silvia Ulrich, Universitätsspital Zürich, Gloriastraße 25, 8091 Zürich, Schweiz

¹⁾ Zentrum für experimentelle Rheumatologie und Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP)

²⁾ Arbeitsgruppe für pulmonale Hypertonie am Universitätsspital Zürich

PAH (FAPH). Daneben zählen aber auch verschiedene andere Formen der PAH zur WHO-Gruppe I, deren Auftreten mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert ist. Diese Risikofaktoren umfassen kollagen-vaskuläre Krankheiten, insbesondere die systemische Sklerose (Sklerodermie), den Lupus erythematosus und die Mischkollagenose (MCTD), kongenitale kardiale Links-Rechts-Shunts, eine HIV-Infektion, portale Hypertension sowie die Einnahme von Appetitzüglern und anderen Medikamenten oder Toxinen.

Die anderen vier Gruppen der pulmonalen Hypertonie sind pathophysiologische Folgezustände von Störungen, die im Wesentlichen außerhalb des pulmonal-arteriellen Systems ihren Ursprung haben: linksventrikuläre Stauungszustände aufgrund systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz sowie valvuläre Herzerkrankungen (WHO-Gruppe II), Lungenerkrankungen mit Hypoxie und damit vergesellschafteter Vasokonstriktion der Pulmonalarterien (III), chronisch-thromboembolische Ereignisse (IV) sowie verschiedene Systemerkrankungen wie beispielsweise die Sarkoidose oder die pulmonale Histiozytose X (WHO-Gruppe V). Die in diesem Artikel dargestellten Mechanismen zur Pathophysiologie und die aktuellen Therapien beziehen sich vorwiegend auf die Gruppe I der WHO-Klassifikation mit einem besonderen Augenmerk auf die PAH bei Kollagenosen.

Pathogenese

Die PAH ist eine Erkrankung der kleinen arteriellen Gefäße der Lungenstrombahn, die zu einer Erhöhung des arteriellen Widerstandes führt [4]. Histologisch zeigen sich dabei eine intimale Fibrose, eine Verdickung der Media sowie pulmonal-arterielle Okklusionen und plexiforme Läsionen [5]. Zur Entwicklung dieses Krankheitsbildes tragen vor allem drei Faktoren eine wesentliche pathogenetische Rolle bei:

- Übermäßige Vasokonstriktion
- Fibromuskulärer Umbau („Remodelling“) der Gefäßwand mit massiver Proliferation glatter Muskelzellen und Endothelzellen
- Vaskuläre In-situ-Thrombosen

Die daraus resultierenden Dysbalancen im homöostatischen Milieu der Gefäßregulation sind wahrscheinlich die Folge einer endothelialen Dysfunktion oder eines Schadens im Endothelzellsystem der Lunge. Generell scheint insbesondere das Verhältnis zwischen Vasokonstriktoren (z.B. Endothelin 1, Thromboxan) und Vasodilatoren (NO, Prostaglandine) entscheidend gestört zu sein. Ebenso sind Mitogene, Wachstumsinhibitoren sowie thrombophile und antithrombotische Faktoren häufig nicht mehr im physiologischen Gleichgewicht vorhanden [6]. Viele dieser pathogenetischen Faktoren sind denn auch potenzielle Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell sind neben der allgemeinen pharmakologischen Therapie der Rechtsherzinsuffizienz sowie der oralen Antikoagulation drei Medikamentenklassen zur spezifischen Behandlung der PAH zugelassen, auf die nachfolgend genauer eingegangen wird:

- Prostanoiden
- Endothelin-Rezeptorantagonisten
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Tab. 1. WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venice 2003)

I. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
• Idiopathisch (IPAH) • Familiär • Assoziiert mit – Kollagenosen (PAH-SSc) – Kongenitalem kardialen Links-Rechts-Shunt – Portaler Hypertension – HIV – HHV-8 – Medikamenten (Anorektika), Toxinen • Veno-okklusive Erkrankungen
II. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz
• Linksherzdefekt (atrial/ventrikulär/valvulär)
III. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen/Hypoxämie
• Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) • Interstitielle Pneumopathien • Schlaf-Apnoe Syndrom • Chronische Höhenexposition
IV. Pulmonale Hypertonie bei chronisch thromboembolischer Erkrankung
• Thromboembolischer Verschluss proximaler/distaler pulmonal-arterieller Äste • Nicht-thrombotische pulmonale Embolien (Tumoren, Parasiten, Fremdkörper)
V. Verschiedenes
• Sarkoidose • Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose • Lymphangioleiomyomatose

PAH und Kollagenosen

Die Kollagenosen umfassen ein breites Spektrum ätiologisch unklarer Erkrankungen, die mit der Produktion von Autoantikörpern, Gewebsfibrose und entzündlich perivaskulären Veränderungen einhergehen. Im Zusammenhang mit der PAH ist dabei vor allem die systemische Sklerose (SSc oder Sklerodermie) zu nennen. Zu den Lungenaffektionen, die im Rahmen einer systemischen Sklerose auftreten können, gehören Alveolitiden, die interstitielle Fibrose, rezidivierende Aspirationen und die pulmonale Vaskulopathie (PAH-SSc). Diese Lungenerkrankungen zählen heute zu den wichtigsten Todesursachen der systemischen Sklerose. Die PAH ist dabei eine relativ späte, aber potenziell letale Komplikation, die vor allem bei der limitierten Form der systemischen Sklerose (lcSSc) auftritt.

Berücksichtigt man die Prävalenz dieser Erkrankungen (SSc 25–30/Million Einwohner, davon etwa 10 % mit PAH; systemischer Lupus erythematosus [SLE] 900–1 200/Million Einwohner, davon etwa 5 % mit PAH), so kommt man doch auf eine stattliche Anzahl von PAH-Patienten mit vaskulären Veränderungen im Rahmen dieser Bindegewebsaffektionen. Hochgerechnet leiden in der Schweiz also etwa 350 dieser Patienten an einer PAH. Die Prävalenz der PAH variiert allerdings stark je nach Studie und der verwendeten diagnostischen Methode. Im Vergleich zum Diagnose-Goldstandard, dem Rechtsherzkatheter, scheint dabei die nicht-invasive Echokardiographie die Prävalenz der PAH eher zu

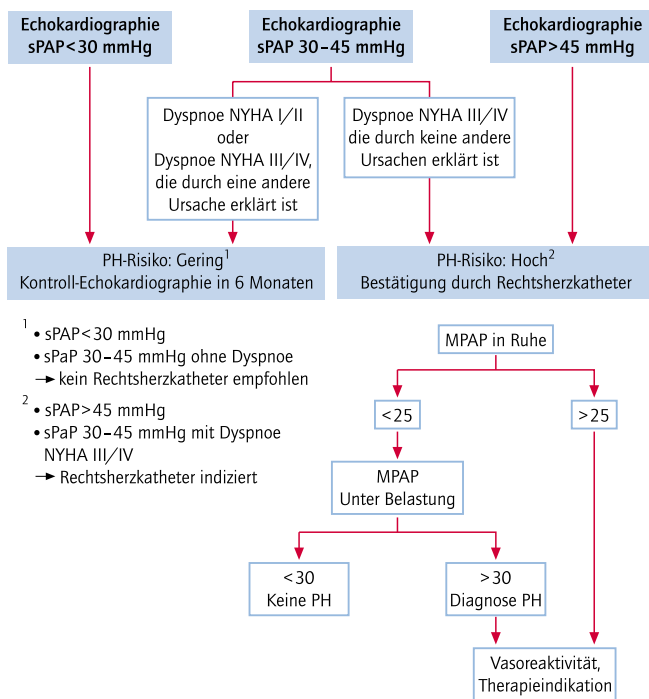


Abb. 1. Abklärungs-Algorithmus bei systemischer Sklerose
MPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck
sPAP = systolischer pulmonal-arterieller Druck

überschätzen [7]. Die Krankheitsdauer der systemischen Sklerose vor der Entwicklung einer PAH wird ebenfalls unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 5 und 14 Jahren nach dem Auftreten von „Nicht-Raynaud-Symptomen“; im Schnitt scheint sie zwischen 5,8 (für Patienten mit afro-amerikanischem Hintergrund) und 8,5 Jahren (Weiße) zu liegen [7]. Selten kann aber eine PAH auch die klinische Erstmanifestation einer systemischen Sklerose sein, insbesondere bei limitierten Formen mit positivem Auto-Antikörper-Profil und kapillarmikroskopischen Veränderungen.

Die PAH kann bei systemischer Sklerose mit einer diastolischen, linksventrikulären Herzinsuffizienz vergesellschaftet sein. Da Prostanoiden bei linksventrikulärer Insuffizienz kontraindiziert sind, ist es für die Wahl der Therapie wichtig, die PAH von einer pulmonalen Hypertonie infolge Erkrankung des linken Herzens diagnostisch abzugrenzen. **Abbildung 1** zeigt den diagnostischen Algorithmus wie er in der ItinérAIR-Studie für SSc-Patienten zum Ausschluss oder Bestätigung einer pulmonalen Hypertonie vorgeschlagen wurde [8]. Er soll die frühe und systematische Erfassung dieser schweren Komplikation vereinfachen. Verschiedene Autoren stellen die Indikation für eine invasive Diagnostik allerdings enger und setzen aufgrund von Daten zu falsch negativen Echokardiographie-Befunden den Rechtsherzkatheter bei entsprechender Symptomatik auch bei normalen Druckwerten im Herzecho ein.

Allgemeine Therapieansätze

Zu den allgemeinen therapeutischen Ansätzen der PAH gehören die Vermeidung exzessiver physischer Aktivität und Hitze, insbesondere heißes Duschen, der Einsatz von Diuretika, Sauerstoff, herzwirksamen Glykosiden sowie die

Antikoagulation. Abgesehen von Letzterer, die grundsätzlich empfohlen wird, werden Effizienz und Prognose dieser Maßnahmen allerdings unterschiedlich beurteilt.

Körperliche Aktivität

Patienten mit PAH leiden unter einer Verminderung der pulmonalen und folglich auch der systemischen Blutzirkulation. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch kann deshalb zu einer akuten klinischen Verschlechterung führen. Andererseits ist eine angemessene körperliche Aktivität wichtig zur Verhinderung eines allgemeinen Leistungsabbaus [9]. Deshalb wird beispielsweise den Patienten am Universitäts-spital Zürich ein risikoarmes Fitnessprogramm empfohlen, das zur Verbesserung von Kraft und Beweglichkeit täglich durchgeführt werden kann [10]. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass eine für die PAH speziell konzipierte Rehabilitation die Gehstrecke der Patienten signifikant verbessern kann [11]. Brüste isometrische Übungen sollen aber vermieden werden. Ebenfalls sollten Duschen mit heißem Wasser und Saunagänge vermieden werden, um einen peripheren Steal-Effekt zu vermeiden.

Während Patienten mit leichter PAH unter Belastung oft nur wenig symptomatisch sind, kommt es in fortgeschrittenen Stadien zu Dyspnoe bei geringsten Belastungen, Thoraxschmerzen oder gar Synkopen. Diese Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko für eine lebensbedrohliche Synkope und plötzlichen Herztod [3]. Der funktionelle Status, wie er gemäß dem WHO-Klassifikations-Schema erhoben wird, ist dabei ein wichtiger prognostischer Marker, der auch als Endpunkt in klinischen Studien verwendet wird. Ein verminderter funktioneller Status ist immer hinweisend auf eine insuffiziente rechtsventrikuläre Funktion mit nachfolgender Volumenüberlastung, die sich klinisch als Aszites, Leberstauung und lageabhängige Ödeme manifestiert. Der 6-Minuten-Gehtest ist die wohl gängigste Methode zur Messung der physischen Aktivität, bei der unter submaximaler Anstrengung eine möglichst weite Strecke unter genau standardisierten Vorgaben zurückgelegt wird. Patienten, die eine kürzere Distanz absolvieren (< 332 m), haben dabei eine signifikant schlechtere Überlebensrate verglichen mit Patienten, die eine weitere Strecke zurücklegen [12].

Hypoxie und Sauerstofftherapie

Während die Hypoxie im Körperkreislauf zur Vasodilatation und damit zu einer verbesserten Gewebedurchblutung führt, wirkt ein verminderter Sauerstoffgehalt im Lungenkreislauf stark vasokonstriktiv [13]. Durch diesen so genannten Euler-Liljestrand-Effekt werden loko-regionale Unterschiede der pulmonalen Ventilation und Perfusion in Grenzen gehalten: Gut belüftete Lungenanteile werden demzufolge gut durchblutet und umgekehrt. Bei Patienten, deren PAH durch eine chronische Hypoxämie bedingt ist, kann die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff die pulmonale Hämodynamik verbessern, indem der mittlere pulmonal-arterielle Druck gesenkt wird [14].

Patienten mit PAH zeigen häufig auch Schlaf-assoziierte Atemstörungen, beispielsweise eine Cheyne-Stokes-Atmung mit periodisch zu- und abnehmender Atemtiefe [15]. Umgekehrt haben auch selten Patienten mit obstruktivem

Schlaf-Apnoe-Syndrom, und insbesondere Obesitas-Hypoventilation-Syndrom („Pickwick-Syndrom“) oder begleitender COPD („Overlap-Syndrom“) [16], eine begleitende PAH. Diese Zustände führen allesamt zu einer chronischen Hypoxämie und verbessern sich unter der Gabe von Sauerstoff. Generell wird empfohlen, die arterielle Sauerstoffsättigung sowohl in Ruhe als auch während körperlicher Anstrengungen über 90 % zu halten [17]. Die Indikation zur langfristigen Sauerstoff-Heimtherapie wird bei Patienten mit PAH bei einem $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ gestellt [18].

Diuretika und herzwirksame Glykoside

Zur symptomatischen Therapie der Rechtsherz-bedingten Volumenüberlastung können Schleifendiuretika und Kalium-sparendes Amilorid eingesetzt werden, die zu einer dramatischen Verbesserung der klinischen Situation führen können. Allerdings ist dabei auf einen zu starken Abfall des kardialen „Preload“ zu achten.

Die Rolle der herzwirksamen Glykoside in der Behandlung der PAH wird kontrovers beurteilt. Es konnte aber gezeigt werden, dass bei Patienten mit idiopathischer PAH und rechtsventrikulärem Versagen eine intravenöse Verabreichung von Digoxin zu einem signifikanten Anstieg des kardialen Output führte. Da es bei der PAH mit Rechtsherzinsuffizienz zu einer reaktiven neurohumoralen Aktivierung des sympathischen Systems kommt (Noradrenalin, ANP), scheint Digoxin kurzfristig vor allem über seine sympatholytischen Effekte zu wirken [19]. Die rechtsventrikuläre Auswurf-fraktion konnte aber nur bei Patienten verbessert werden, welche unter Digoxin eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion zeigten. Positive Langzeiteffekte einer chronischen Gabe von herzwirksamen Glykosiden bei PAH konnten aber nicht bestätigt werden. Digoxin ist deshalb bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz nicht routinemäßig indiziert, dies gilt insbesondere bei normaler linksventrikulärer Funktion. Am wirksamsten ist eine Digoxin-Therapie bei PAH und begleitendem Vorhofflimmern.

Orale Antikoagulation

Patienten mit PAH haben ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Gründe dafür sind eine vermehrte Immobilisation (bedingt durch die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit), ein verlangsamter Blutfluss, dilatierte Rechtsherzkammern, sowie – bei bestimmten Patienten – ein implantierter Zentralvenenkatheter [17]. Die limitierten kardiopulmonalen Reserven von PAH-Patienten erhöhen dabei das Risiko für fatale Ereignisse bereits bei kleineren Thromboembolien. Des Weiteren spielt, wie bereits oben erwähnt, eine histologisch dokumentierte In-situ-Thrombosierung der mikrovaskulären pulmonal-arteriellen Zirkulation, die potenziell mit einer Antikoagulation verhindert werden kann, eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PAH [20].

Eine Verbesserung von Prognose und Überleben konnte bei Patienten mit PAH [21], bei Appetitzügler-assoziiierter pulmonaler Hypertonie [22] und der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) [23] gezeigt werden. Bei Patienten mit einer Kollagenose plus PAH ist die Datenlage nicht eindeutig.

Bei entsprechendem Fehlen von Kontraindikationen sollte jedoch eine konsequente chronische Antikoagulation in das therapeutische Standardschema der PAH integriert werden. Leitlinien empfehlen einen INR (international normalized ratio) von 2 bis 3 [21, 24].

Spezifische Therapie der PAH/ Vasodilatation

Bis vor etwa zehn Jahren konnte die PAH nur supportiv mit den erwähnten allgemeinen therapeutischen Maßnahmen behandelt werden. Sie führte aufgrund eines ungünstigen natürlichen Verlaufes innerhalb kurzer Zeit zu rechtsventrikulärer Herzinsuffizienz und zum Tod. Vor der Einführung der neueren spezifischen Therapien betrug die mittlere Überlebenszeit von PAH-Patienten 2,8 Jahre nach Diagnosestellung, das heißt eine Überlebensrate von 70 % nach einem, von knapp 50 % nach drei und von weniger als 30 % nach fünf Jahren [4, 25].

Seit 1995, als Patienten erstmals intravenös mit Epoprostenol (einem vasodilatativen Prostanoid) behandelt wurden, hat sich diese desolate Situation grundlegend verändert. Das 1- und 3-Jahresüberleben beträgt heute etwa 85 % und 60 % [26].

Die spezifischen Therapien der PAH haben sich im Wesentlichen auf die neben den oben erwähnten thrombotischen Vorgänge auf die vasodilatativen und antiproliferativen pathogenetischen Mechanismen konzentriert. Eine Auflistung der neuen, spezifischen Therapiemöglichkeiten findet sich in **Tabelle 2**.

Calciumkanalblocker

Nur diejenigen Patienten, die im Rechtsherzkatheter unter einem kurz wirksamen Vasodilatator (inhalisiertes NO, Iloprost oder Sildenafil oral) eine hämodynamisch signifikante Verbesserung des Lungenarteriendrucks zeigen (Abnahme um $> 10 \text{ mmHg}$ auf einen Level von $< 40 \text{ mmHg}$ bei normaler Auswurf-fraktion), kommen als Kandidaten für eine Therapie mit Calciumkanalblockern in Frage [27]. Bei diesen Patienten scheint pathogenetisch eine starke, aber reversible Vasokonstriktion eine wichtigere Rolle zu spielen als strukturelle vaskuläre Veränderungen mit chronischem Gefäßumbau, was wahrscheinlich einem sehr frühen Krankheitsstadium entspricht. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, sollte auf eine Therapie mit Calciumkanalblockern verzichtet werden.

Generell finden sich Patienten mit akuter Vasoreaktivität und gutem Ansprechen auf eine chronische Gabe von Calciumkanalblockern vor allem in der Gruppe der idiopathischen PAH [27].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte erstmals auch einen Zusammenhang zwischen Genotyp und therapeutischen Konsequenzen zeigen. PAH-Patienten mit Mutationen in der Gensequenz von BMPR-2 scheinen demnach kaum auf Calciumkanalblocker anzusprechen [28].

Da heute spezifische Therapien erhältlich sind, welche gezielt an der Vasoproliferation als dem wahrscheinlich entscheidendsten pathogenetischen Prozess der PAH ansetzen, sollte bei fehlendem Erfolg der Calciumkanalblocker eine Therapieumstellung rasch erfolgen [17].

Tab. 2. Arzneimittel bei pulmonaler Hypertonie

Klasse	INN (Handelsname® [Beispiel])	Wirkungsmechanismus	Applikation	Nebenwirkungen	Zulassungs- indikation
Calciumkanal- blocker	Verapamil (Isoptin) Diltiazem (Dilzem) Nifedipin (Adalat) Amlodipin (Norvasc)	Hemmung des transmembranären Einstroms von Calciumionen in die Gefäßmuskulzellen	Oral	Beinödeme Schwindel Gesichtsrotung	Responder
Prostacycline	Epoprostenol (Flolan)	Erhöhung des endothelialen zyklischen Adeno- sinmonophosphats (cAMP)	i. v. gekühlt Kurze Halbwertszeit Zentralvenöser Dau- erkatheter	Kieferschmerzen Kopfschmerzen Durchfall Gesichtsrotung Katheter-assoziierte Sepsis	Nicht in der Schweiz/nicht in Deutschland
	Treprostinil (Remodulin)	Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskul- zellen Hemmung der Plättchenaggregation	s. c. Minipumpe	Lokalreaktionen an Infusionsstelle Durchfall Gesichtsrotung	PAH III
	Iloprost (Ventavis)		Inhalation per Nebulizer i. v. per Minipumpe	Husten, Kopfschmerzen, Schwindel, Gesichtsrotung, Kieferschmerzen, Durchfall, Übelkeit, periphere Ödeme	IPAH III Andere
Endothelin- Rezeptorant- agonisten	Bosentan (Tracleer)	Antagonisierung der vasokonstriktiv wirksamen Endothelin-A- und -B-Rezeptoren der Gefäßmus- kulzellen Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskul- zellen	Oral	Hepatozelluläre Schädigung (Transaminasen!) Beinödeme	PAH III
	Sitaxentan (Thelin)	Antagonisierung der vaskonstriktiv wirksamen Endothelin-A-Rezeptoren der Gefäßmuskul- zellen Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskul- zellen	Oral		PAH III
Phosphodi- esterase-5- Hemmer	Sildenafil (Revatio)	Inhibierung der Phosphodiesterase-5, Anstieg des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) in den Gefäßmuskulzellen	Oral	Kopfschmerzen Visusstörungen Rückenschmerzen Epistaxis Obstruierte Nasennebenhöhlen	PAH III

Prostanoide

Prostaglandine, insbesondere Prostacycline, sind wichtige Stoffwechselprodukte von Eicosanoiden, insbesondere von Arachidonsäure, die durch das Enzym Phospholipase A₂ vermehrt aus der Zellmembran freigesetzt wird. Im Gefäßendothel wirken Prostacycline relaxierend auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand, indem sie die intrazelluläre Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) ankurbeln [29]. Zudem verhindern Prostacycline das Wachstum von Gefäßmuskulzellen und hemmen die Aggregation von Blutplättchen [30]. Es konnte auch gezeigt werden, dass bei der PAH die Prostacyclin-Synthase deutlich vermindert ist [31].

Prostacyclin (Epoprostenol, Flolan®) wurde erstmals in den frühen 1980er Jahren zur Therapie der idiopathischen PAH eingesetzt [32]. Aufgrund des guten Erfolges im Sinne einer Reduktion des pulmonal-arteriellen Drucks, einer Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität sowie einer Verbesserung des Überlebens wurde Epoprostenol 1995 in den USA zur Therapie der PAH zugelassen [33]. In deutschsprachigen Ländern wird anstelle von Epoprostenol meist intravenöses Iloprost (Ilomedin®) verwendet.

Diese Therapie scheint auch die klinische Funktion/Leistungsfähigkeit von Patienten mit PAH-SSc zu verbessern, allerdings ohne einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebensrate auszuüben [34].

Im Weiteren wurden klinische Verbesserungen bei PAH im Zusammenhang mit kongenitalen kardialen Links-Rechts-Shunts [35], portaler Hypertension [36] und HIV-Infektionen [37] beobachtet.

Aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit von lediglich drei Minuten kann Epoprostenol nur kontinuierlich intravenös infundiert werden. Für eine Langzeittherapie wird Epoprostenol deshalb über eine tragbare Infusionspumpe verabreicht, die mit einem zentralvenösen Dauerkatheter in der Vena subclavia verbunden ist [4, 38].

Trotz aller positiver Effekte bleibt die Therapie mit Epoprostenol unbefriedigend. Sie ist sehr teuer, kompliziert und für die Patienten in der täglichen Anwendung unangenehm. Häufige, eher leichte Nebenwirkungen sind Kieferschmerzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Beinschmerzen, Übelkeit und Gesichtsrotung. Schwerwiegendere Nebenwirkungen haben ihre Ursache meist im Verabreichungssystem und können lebensbedrohlich verlaufen wie beispielsweise die

Dislokation des zentralvenösen Katheters, die Katheter-assoziierte Sepsis (0,1–0,6 Fälle pro Patientenjahr) oder ein Aussetzen der Pumpe [4].

Es waren daher vor allem diese gefürchteten Komplikationen, die zur Entwicklung von Prostacyclin-Analoga geführt haben, die subkutan, oral oder als Inhalation verabreicht werden können. Diese Analoga sind zudem länger wirksam, stabil bei Raumtemperatur und können in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, ohne dabei an Aktivität zu verlieren [39].

Iloprost

Iloprost (Ventavis®, Ilomedin®) ist ein chemisch stabiles Prostacyclin-Analogon mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Minuten [40]. Es wird per Inhalation als 0,5 bis 3 µm große Aerosol-Partikel verabreicht, was eine alveoläre Ablagerung und damit eine pulmonal selektive Aktivität garantiert [41]. Die systemischen Wirkungen auf die Gefäße sind somit viel weniger ausgeprägt als bei den intravenös oder subkutan applizierten Prostanoiden. Das Medikament gelangt zudem vorwiegend in die gut belüfteten Areale, was das Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion minimiert. Dieser Vorteil kann vor allem bei Patienten mit PAH und begleitender Lungenparenchym-Erkrankung eine wichtige Rolle spielen [17].

Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit muss Iloprost allerdings täglich etwa 6-mal über einen Nebulizer jeweils für etwa 5 Minuten inhaliert werden [42]. Häufigste Nebenwirkungen sind Husten, Kopfschmerzen, Übelkeit, Kiefern Schmerzen, Gesichtsrötung oder Schwindel bei etwa einem Viertel der Patienten [42].

Bei einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie mit Patienten mit PAH und inoperablem chronisch thromboembolisch bedingtem Lungenhochdruck wurde als primärer Endpunkt eine Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest von 10 % und eine Verbesserung der NYHA-Klasse gewählt, der bei 17 % der mit inhalierbarem Iloprost behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der Placebo-Gruppe erreicht wurde. Die mittlere Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke betrug insgesamt 36 Meter, bei den Patienten mit idiopathischer PAH 55 Meter [4, 42].

Subkutaner Treprostinil

Treprostinil (Remodulin®) ist ein stabiles Prostacyclin-Analogon mit einer Plasmahalbwertszeit von bis zu zwei Stunden. Es wird – ähnlich wie Insulin – mit einer Minipumpe subkutan verabreicht. Eine große, Placebo-kontrollierte, randomisierte Multicenterstudie bei Patienten mit PAH zeigte, dass im Vergleich mit Placebo Treprostinil verabreicht während 12 Wochen zu einem moderaten aber signifikanten Anstieg der 6-Minuten-Gehstrecke führte [43].

Die stärkste Verbesserung wurde dabei in der Gruppe erreicht, welche die höchste Dosis tolerierte. Dass diese in vielen Fällen nicht erreicht wurde, ist wahrscheinlich auf die häufigste unerwünschte Wirkung von Treprostinil, Schmerzen an der Stelle der Infusion bei über 80 % der Patienten, zurückzuführen. Mit lokalen Maßnahmen und häufigem Wechsel der Infusionsstelle können diese Probleme jedoch meist beherrscht werden, so dass Treprostinil in erfahrenen

Zentren heute eine wertvolle Alternative zur intravenösen Prostaglandin-Therapie bei schweren Verläufen darstellt.

Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA)

Endotheline sind potente vasokonstriktorische Proteine, von denen drei humane Isoformen bekannt sind: ET-1, ET-2 und ET-3 [44]. ET-1 scheint in der Pathogenese der PAH die wichtigste Rolle zu spielen und übt seine Effekte über zwei Rezeptor-Subtypen aus: ET_A (u. a. lokalisiert auf glatten Muskelzellen der Gefäße) und ET_B (u. a. auf glatten Muskelzellen und Gefäßendothelien). Die Aktivierung von ET_A durch ET-1 führt über einen Influx von extrazellulären Calciumionen sowie Freisetzung von Calciumionen aus intrazellulären Pools zu einer starken Vasokonstriktion [17, 45].

ET-1 stimuliert zudem die Proliferation von pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen. Die Plasmakonzentrationen von zirkulierendem ET-1 sind bei PAH erhöht und im Lungengewebe ist zudem eine vermehrte Expression von ET-1 nachweisbar [46]. Die ET-1-Spiegel korrelieren negativ mit dem pulmonalen Blutfluss und dem Herzminutenvolumen. ET-1 scheint als potentes vaskuläres Effektormolekül diese hämodynamischen Parameter direkt zu beeinflussen [46–48].

Die Rolle von ET_B ist weniger gut geklärt; einige Studien suggerieren, dass die Hemmung beider Rezeptor-Subtypen notwendig sei, um eine maximale Vasodilatation bei PAH zu erreichen. Andere Studien schreiben ET_B gar eine protektive Funktion zu, indem ET_B zirkulierendes ET-1 abfängt sowie die Freisetzung von NO und Prostacycline fördert [49–52]. Andererseits scheinen die ET_B-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen auch einen vasokonstriktiven Effekt zu haben.

Nichtselektive ERA

Bosentan (Tracleer®) ist ein oral applizierter, nichtselektiver Endothelin-Rezeptorantagonist, dessen Wirksamkeit für die Behandlung der PAH in mehreren Studien gezeigt wurde [53, 54]. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit primärer PAH war das Überleben unter einer Bosentan-Monotherapie deutlich verlängert [26]. In einer Placebo-kontrollierten Studie (BREATHE-1) nahm unter Bosentan 2-mal 125 mg täglich bei Patienten mit PAH die 6-Minuten-Gehstrecke um 44 Meter zu und auch der Borg-Dyspnoe-Score sowie die funktionelle Klasse nach WHO besserten sich. Zudem war das Zeitintervall bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung verlängert [53, 55, 56]. Eine offene Langzeitbeobachtung dieser Patienten zeigte auch ein verbessertes Überleben [26].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Bosentan über 16 Wochen bei SSc-Patienten ohne PAH das Auftreten neuer digitaler Ulzera stark reduzierte, womit sich die Handfunktion signifikant verbesserte [57]. Dies traf insbesondere auf Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten zahlreicher Fingerkuppenulzera zu. Zudem könnte Bosentan auch positive Effekte auf die kutane Fibrose ausüben, hierfür fehlen jedoch kontrollierte Studien [58].

In weiteren Studien wurde auch der Effekt von Bosentan auf PAH bei HIV [27], portopulmonaler Hypertension [59] und bei chronisch-thromboembolischen Ereignissen [60,

61] untersucht. Alle Studienergebnisse weisen auf einen vielversprechenden therapeutischen Nutzen von Bosentan bei den erwähnten Konditionen hin – allerdings fehlen hier noch weiterführende, randomisierte Studien.

Bosentan wird über die Leber verstoffwechselt. Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Bosentan ist eine hepatozelluläre Schädigung. Bei etwa 5 bis 10 % der mit Bosentan behandelten Patienten kommt es zu einer Erhöhung der Transaminasen, welche die Norm mindestens dreifach übersteigt [62]. Die Wahrscheinlichkeit einer Erhöhung der Transaminasen scheint mit der Dauer der Therapie abzunehmen, sie kann allerdings zu jedem Zeitpunkt auftreten. Deshalb ist ein monatliches Monitoring der Leberenzyme während der ganzen Therapiedauer angezeigt. Bei einer entsprechenden Erhöhung der Enzyme genügt es meist, die Dosis zu reduzieren oder vorübergehend zu stoppen [17].

Als weitere Nebenwirkung wurde bei einigen Patienten ein geringer Abfall der Hämoglobin-Konzentration beobachtet. Im Zusammenhang mit rheumatologischen Erkrankungen ist auch über eine Zunahme der Arthritis unter Bosentan berichtet worden [63]. Als möglicher Pathomechanismus ist dabei eine Hemmung der Steroid-Sekretion in den Nebennieren über einen Endothelin-Rezeptorantagonismus im adrenalen Cortex postuliert worden.

Selektive ERA

Sitaxentan und Ambrisentan sind oral aktive, selektive ET_A -Rezeptorantagonisten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitaxentan wurde durch eine initiale Pilotstudie gezeigt, gefolgt von einer größeren, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie [64, 65]. PAH-Patienten zeigten dabei deutliche Besserungen der 6-Minuten-Gehstrecke, der funktionellen Klasse sowie der hämodynamischen Parameter. Auch bei einem 1-Jahres-Follow-up konnten diese Effekte bestätigt werden. Entgegen den Erwartungen allerdings scheint eine selektive ET_A -Blockade, wie sie durch Sitaxentan erreicht wird, einem dualen ET-Rezeptorantagonismus (Bosentan) nicht überlegen zu sein.

Unter selektiver ETA -Blockade ist es ebenfalls zu Fällen von akuter Hepatitis gekommen, einmal mit fatalem Ausgang [66]. Im Allgemeinen aber scheint sich das Auftreten von Leberenzym-Veränderungen unter Sitaxentan von Bosentan nicht wesentlich zu unterscheiden [17]. Direkt vergleichende Studien fehlen jedoch.

Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren

Stickoxid (NO) übt seine vasodilatorischen Effekte über zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus, einen wichtigen Second Messenger des intrazellulären Stoffwechsels [67]. cGMP wird sehr rasch durch die Aktivität von Phosphodiesterase(PDE)-5 inaktiviert. Die Hemmung von PDE-5 verhindert diesen Abbau und führt so zu Vasodilatation. Einer dieser PDE-5-Inhibitoren ist Sildenafil (Revatio®; als Viagra® zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen). Viele kleinere Fallserien sowie eine große randomisierte Studie haben einen positiven Effekt von Sildenafil bei PAH nachgewiesen [68].

Die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke beträgt etwa 50 Meter, wobei die positiven Effekte nach der 12-wöchigen

Studienphase in einer verlängerten Periode von bis zu einem Jahr aufrechterhalten werden konnten [17, 69].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Sildenafil gehören Kopfschmerzen, Dyspepsie, Nasennebenhöhlenprobleme, Epistaxis und Rückenschmerzen. Die anfänglich befürchteten Visusstörungen wurden allerdings kaum beobachtet. Insgesamt wird Sildenafil sehr gut vertragen. Auf ein spezifisches Labormonitoring kann verzichtet werden. Die gleichzeitige Einnahme von nitrathaltigen Präparaten ist aber kontraindiziert, da sich hypotensive Effekte potenzieren könnten.

In Phase III eines klinischen Versuchs befindet sich gegenwärtig auch Tadalafil, ein weiterer PDE-5-Inhibitor.

Serotonin-Stoffwechsel

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Vasokonstriktor mit proliferationsfördernden Eigenschaften auf glatte Muskelzellen. Bei idiopathischer PAH wurden erhöhte Plasmaspiegel von Serotonin bei einer gleichzeitigen Reduktion des Serotonin-Gehalts in den Thrombozyten gefunden [6, 70]. Ebenso konnten bei PAH Mutationen im Serotonin-Transporter (5-HTT) und/oder im Rezeptor $5-HT_{2B}$ nachgewiesen werden [71]. In Tiermodellen war der pulmonal arterielle Druck erniedrigt, wenn das Gen für den Serotonin-Transporter ausgeschaltet war [71] – und umgekehrt erhöht, wenn dieser Transporter überexprimiert auf der Zelloberfläche vorhanden war [72]. Eine erste Studie fand ein reduziertes Letalitätsrisiko bei Patienten mit PAH, deren Serotonin-Transporter mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) blockiert waren [73]. All diese Daten weisen auf eine wichtige pathogenetische Rolle von Serotonin in der PAH hin. Weitere Studien zur Klärung der Beziehung zwischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und pulmonal-arteriellem Druck werden gegenwärtig durchgeführt.

Neue Produkte wie das sich in Phase II befindende PRX-08060 (EPK Pharmaceuticals) antagonisieren direkt den $5-HT_{2B}$ -Rezeptor und bewirken so eine Dilatation der Gefäße. Zudem scheint PRX-08060 auch die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen zu inhibieren.

Imatinib/spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren

Der Platelet-derived growth factor (PDGF) ist ein starkes Mitogen, das zur Proliferation und Migration von pulmonal-vaskulären Muskelzellen führt. Die PDGF-Rezeptoren gehören dabei zur Familie der transmembranösen Rezeptorkinasen, deren Autophosphorylierung zur Steigerung der Kinaseaktivität und damit zu einer vermehrten intrazellulären Signaltransduktion führt. Schermuly et al. konnten in zwei PAH-Tiermodellen zeigen, dass die Hemmung dieser Kinase-Aktivität sowie die Blockade des PDGF-Rezeptors durch Imatinib (Glivec®) das pulmonal-vaskuläre Remodelling zu stoppen vermochte [74]. Imatinib wird klinisch bereits erfolgreich unter anderem bei Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML) eingesetzt. Die präklinischen Ergebnisse sowie vielversprechende Fallberichte [75] lassen hoffen, dass Imatinib oder andere spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren demnächst auch als neue therapeutische Strategie bei PAH angewendet werden können.

L-Arginin

L-Arginin ist das „Ausgangsprodukt“ der NO-Synthese, welche in Gefäßendothelien NO und Citrullin synthetisiert. Pathogenetisch ist dies vor allem bei der PAH im Rahmen einer Sichelzellanämie und anderen Hämoglobinopathien interessant, wenn aus hämolytischen Erythrozyten vermehrt Argininase austritt, in deren Folge L-Arginin gespalten wird und nicht zu NO metabolisiert werden kann [76, 77]. Die orale Supplementierung von L-Arginin hat aber nur vereinzelt zu einem klinischen Effekt geführt [78], während andere Studien keinen limitierenden Effekt von L-Arginin auf die NO-Produktion bei PAH finden konnten [79]. L-Arginin scheint allerdings nicht der limitierende Faktor der NO-Synthese zu sein, da gezeigt wurde, dass der γ -Transporter, der selektiv kationische Aminosäuren in die Zellen transportiert, in den Endothelien bei PAH geschädigt sein könnte [80]. Die mittlerweile abgebrochene und nicht publizierte PHAST-Studie ergab bei 74 Patienten mit PAH keinen signifikanten Effekt einer L-Arginin-Gabe.

Daneben existiert eine Vielfalt anderer neuer pharmakotherapeutischer Ansätze. Dazu gehören die cholesterolsenkenden CSE-Hemmer (HMG-CoA-Reductasehemmer), welche im Tiermodell die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und den Monocrotalin-induzierten Gefäßumbau verhindern konnten [81]. Andere Kandidaten zur Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskelzellen in vitro sind Steroidderivate und der endogene Estrogenmetabolit 2-Methoxyestradiol (2-ME), ein starker Hemmer der Gefäßproliferation ohne estrogenische Wirkung. Im Tiermodell reduzierte die Applikation von 2-ME mittels osmotischer Minipumpe über 28 Tage die Endothelin-1-Produktion von Endothelzellen, während die Prostacyclin-Synthese zunahm [82]. 2-ME wurde als PulmoLARTM im letzten Jahr von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) als „Orphan drug“ für die Behandlung der PAH zugelassen. Ebenso zeigten verschiedene vasoaktive Peptide, spezifische Kinase-Inhibitoren und Wachstumsfaktoren wie Angiotensin-1 und Erythropoetin erfolgversprechende Resultate, die allerdings noch in experimentellen Modellen etabliert werden müssen.

Chirurgische Therapieoptionen

Die medikamentösen Therapien haben die Prognose der pulmonalen Hypertonie signifikant verbessert. Heilbar ist die pulmonale Hypertonie aber trotz dieser Therapien nicht. Potenziell kurative Therapien stellen einzig die chirurgischen Interventionen dar, welche bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden können.

Atriale Septostomie

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie die rechtsventrikuläre Funktion mit dem Überleben korreliert. Patienten mit pulmonaler Hypertonie und offenem Foramen ovale oder einem Vorhofseptumdefekt leben länger als solche ohne interatriale Kommunikation. Die atriale Septostomie ist eine perkutane Intervention, welche in einem Katheterlabor durchgeführt wird. Sie löst das zugrunde liegende Problem nicht, kann aber bei aus-

gewählten Patienten als Brücke zur Lungentransplantation dienen.

Pulmonale Endarterektomie (PEA)

Die Chirurgie ist eine effektive und potenziell kurative Therapie bei schwerer pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. Ideale Kandidaten befinden sich in NYHA-Klasse III/IV, weisen eine PVR von $> 300 \text{ dyn cm}^{-5}$ mit möglichst proximal gelegenen thrombotischen Läsionen auf. Die Letalität beträgt um die 10 %.

Lungentransplantation

Bei Versagen der medikamentösen Therapie ist die Lungentransplantation in den letzten zehn Jahren eine ernsthafte Therapieoption geworden. Die Gruppe der Patienten mit pulmonaler Hypertonie macht in der Schweiz 15 % der Lungentransplantierten aus, die Hälfte davon wegen idiopathischer pulmonaler Hypertonie. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Lungentransplantation beträgt in der Schweiz 60 %.

Perspektiven

Die PAH bleibt zum jetzigen Zeitpunkt eine unheilbare Krankheit. Die Behandlungsoptionen haben aber die Therapie der PAH in den letzten zehn Jahren revolutioniert und ermöglichen sowohl eine Verbesserung der klinischen Symptomatologie als auch ein verlängertes Überleben, wobei davon am meisten Patienten mit idiopathischer PAH zu profitieren scheinen.

Aktuell sind neben allgemeinen pharmakologischen Maßnahmen drei Medikamentenklassen zur spezifischen Behandlung der PAH zugelassen, nämlich Prostanoiden, ERA und PDE-5-Inhibitoren. Die Langzeiteffekte der neueren Therapien sind allerdings noch wenig bekannt. Weiterfüh-

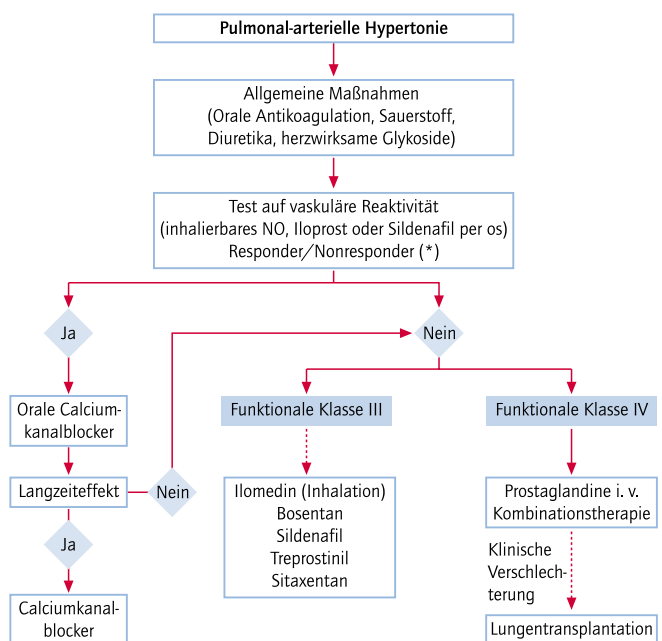


Abb. 2. Therapie-Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie

* Responder: Abfall des mittleren pulmonalen Drucks um mindestens 10 mm Hg unter einen Absolutwert von 40 mm Hg

rende Studien zu Nebenwirkungen, Kosten sowie Einfluss auf Letalität und Lebensqualität der Patienten sind daher dringend indiziert. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in **Abbildung 2** abgebildet – er enthält auch Strategien, die beim Versagen der medikamentösen Therapien zum Einsatz kommen (atriale Septostomie und Lungentransplantation).

Der Einsatz von neuen, spezifischen Therapien hat in diversen Tiermodellen der PAH vielversprechende Resultate erzielt. Bis zum Einsatz in einem klinischen Umfeld müssen allerdings noch weitere klinische Studien durchgeführt werden. Die Identifikation neuer Zielmoleküle zur Entwicklung neuer, hochspezifischer Therapien („Biologika“) ist dabei eines der wesentlichen Ziele molekularbiologischer Forschung. Die Integration dieser Erkenntnisse in die Klinik und in die medizinische Praxis gehört zu den wichtigen Aufgaben der nahen Zukunft.

Treatment options for pulmonary arterial hypertension (PAH)

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterised by in situ thrombosis, vasoconstriction and structural remodelling of the small pulmonary arteries leading to increased pulmonary vascular resistance and, ultimately, right heart failure and death. No medical treatment cures this devastating condition. However, novel approaches that target endothelial dysfunction and reduce vascular tone have evolved during the past decade thus improving survival, exercise tolerance and quality of life.

The therapies currently used include prostacyclin analogues (inhaled, subcutaneous or intravenous), endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors.

This article reviews the treatment options for PAH and discusses novel molecular targets emerging as new therapeutical strategies.

Keywords: Pulmonary hypertension, connective tissue diseases, prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, biologicals

Literatur

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719–25.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
3. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459–75.
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–36.
5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111–7.
6. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655–65.
7. Simms R, Herrick A. New therapies for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Scleroderma Care Res* 2005;3:14–20.
8. Hachulla E. [Treatment of pulmonary arterial hypertension associated to systemic sclerosis]. *Rev Med Interne* 2004;25:195–200.
9. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575–634.
10. Bianci M, Treder U. Pulmonale Hypertonie – Tägliche Fitnessprogramme ohne Risiko. Broschüre Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie 2000.
11. Mereles DH, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–9.
12. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
13. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–77.
14. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1547–55.

15. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, Grimminger F, et al. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;19:658–63.
16. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005;118:948–56.
17. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005;258:199–215.
18. SGPP. http://www.sgpp-schweiz.ch/downloads_cms/richtlinien_ltot_final_juni06_deutsch.pdf.
19. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92.
20. Björnsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:16–25.
21. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
22. Frank H, Gurtner HP, Kneussl M, Lang I, et al. [Aminorex-induced, plexogenic pulmonary arteriopathy: 25 years later!]. *Z Kardiol* 1993;82:568–72.
23. Cohen M, Edwards WD, Fuster V. Regression in thromboembolic type of primary pulmonary hypertension during 2 1/2 years of antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:172–5.
24. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–7.
25. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
26. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–9.
27. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212–7.
28. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, Carlquist J, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:250–15.
29. Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, et al. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:194–201.
30. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, McMurtry IF, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol* 1980;49:107–12.
31. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925–32.
32. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984;1:1046–7.
33. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–91.
34. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, Brundage BH, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34.
35. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–65.
36. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604–6.
37. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846–50.
38. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–8.
39. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, et al. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2004;102:139–53.
40. Krause W, Sauerbrey N, Graf KJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in man of the dopamine antagonist ergot derivative, bromerguride. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:165–8.
41. Gessler T, Schmehl T, Hoepfer MM, Rose F, et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:14–9.

42. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
43. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.
44. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct iso-peptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2863–7.
45. Iwamuro Y, Miwa S, Zhang XF, Minowa T, et al. Activation of three types of voltage-independent Ca^{2+} channel in A7r5 cells by endothelin-1 as revealed by a novel Ca^{2+} channel blocker LOE 908. *Br J Pharmacol* 1999;126:1107–14.
46. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–9.
47. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin-1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:165–70.
48. Vincent JA, Ross RD, Kassab J, Hsu JM, et al. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993;71:1204–7.
49. Dupuis J, Jasmin JF, Prie S, Cernacek P. Importance of local production of endothelin-1 and of the ET_B receptor in the regulation of pulmonary vascular tone. *Pulm Pharmacol Ther* 2000;13:135–40.
50. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;91:1367–73.
51. de Nucci G, Gryglewski RJ, Warner TD, Vane JR. Receptor-mediated release of endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells is coupled. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:2334–8.
52. de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9797–9800.
53. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
54. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–23.
55. Robertson L, Pignone A, Kowal-Bielecka O, Fiori G, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: diagnostic pathway and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 2005;64:804–7.
56. Denton CP. Pulmonary arterial hypertension due to scleroderma (PAH-SSc). *Ann Rheum Dis* 2005;64:294.
57. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
58. Alegre-Sancho J. Long-term efficacy of bosentan on cutaneous fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:286.
59. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502–8.
60. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599–2603.
61. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363–7.
62. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:62S–7S.
63. Cozzi F, Ostuni PA, Marotta H, Sfriso P, et al. Bosentan may induce arthritis flare in patients with scleroderma concomitantly treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2006;65:692–3.
64. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
65. Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, Lesenko L, et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2004;126:1377–81.
66. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860–8.
67. Lincoln TM, Hall CL, Park CR, Corbin JD. Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate binding proteins in rat tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:2559–63.
68. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123:989–92.
69. Barst RJ, Rich S, Narasimhan C, Reddy NM, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–53.
70. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249–54.
71. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141–50.
72. MacLean MR, Deuchar GA, Hicks MN, Morecroft I, et al. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:2150–5.
73. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Lederer DJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:370–4.
74. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–21.
75. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:1412–3.
76. Morris CR, Poljakovic M, Lavrisa L, Machado L, et al. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:148–53.
77. Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:857–9.
78. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887–91.
79. Boger RH, Mugge A, Bode-Boger SM, Heinzel D, et al. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:323–8.
80. Greene B, Pacitti AJ, Souba WW. Characterization of L-arginine transport by pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol* 1993;264:L351–6.
81. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, Vaszar LT, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1403–8.
82. Tofovic SP, Zhang X, Jackson EK, Dacic S, et al. 2-Methoxyestradiol mediates the protective effects of estradiol in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascul Pharmacol* 2006;45:358–67.
83. Brown SE, Pakron FJ, Milne N, Linden GS, et al. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest* 1984;85:187–91.

Opioide – wann welche Applikationsform?

Hans Jürgen Gerbershagen, Oguzhan Dagtekin, Köln, und Rainer Sabatowski, Dresden

Opioide sind unabdingbarer Bestandteil der Behandlung von mäßig starken bis starken akuten und chronischen Schmerzen. Der unterschiedliche Einsatz der Opioide bei chronischen Tumorschmerzen und Schmerzen bei anderen Erkrankungen ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass die Kontrolle der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen jeglicher Art bei den Tumorpatienten wesentlich engmaschiger durchgeführt wird als beispielsweise bei unspezifischen Rückenschmerzen, anderen muskuloskelettalen Schmerzzuständen und bei neuropathischen Schmerzen.

Bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen darf nicht vergessen werden, dass eine Monotherapie mit Opioiden selten indiziert ist. Beachtet der Verordner von Opioiden die Evidenz-basierten Empfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften für die Gabe dieser Substanzen, dann kann er eine am Schmerzmechanismus orientierte Therapie durchführen.

Arzneimitteltherapie 2007;25:374–82.

1. Einleitung

Alle Formen von akuten und chronischen Schmerzen werden – auch in Deutschland – nach wie vor unterbehandelt. Der Sachverständigenrat im Gesundheitswesen betonte diese Situation 2001 insbesondere für Rückenschmerzen und Krebschmerzen [1]. Auch die Situation in der postoperativen Schmerztherapie ist nach wie vor unbefriedigend [2]. Die multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie bei chronischen Schmerzen, die für alle hoch chronifizierten Schmerzen zum Einsatz kommen müsste, wird derzeit nur für wenige Patienten bereitgestellt. Eine gewisse Verbesserung der Versorgungssituation der Schmerzpatienten hat sich durch die Verbesserung der Opioid-Galenik und damit der Optimierung von Applikationsformen ergeben.

Die Behandlung von nichttumorbedingten Schmerzen hat sich inzwischen in Deutschland mit schwachen Opioiden wie *Tilidin-Naloxon* oder *Tramadol*, insbesondere bei akuten Schmerzepisoden oder Exazerbationen von mäßig starken und starken muskuloskelettalen Schmerzen, etabliert. Diese Substanzen ermöglichen oft erst die in der Schmerztherapie geforderte Aktivierung des Patienten und die Durchführung von physiotherapeutischen Maßnahmen. Falls mit unretardierten Präparaten (Tropfen, Tabletten) begonnen wurde, sollte nach mehr als einwöchiger Gabe auf retardierte Arzneiformen umgestellt werden.

Randomisierte, kontrollierte Studien der letzten 10 bis 15 Jahre haben bestätigt, dass *Morphin*, *Buprenorphin*, *transdermales Fentanyl*, *Hydromorphon*, *Methadon* und *Oxycodon* in ihren verschiedenen Dosierungen und Darreichungsformen auch bei nichttumorbedingten nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen zufriedenstellend analgetisch wirksam sind. Obgleich die Verursachungs- und Aufrechterhaltungsfaktoren für chronische Schmerzen vielfältig sind, dürfte dennoch das Ziel der Opioid-Schmerztherapie, Schmerzen auf ein erträgliches Maß zu reduzieren, die schmerzbedingte Beeinträchtigung der körperlichen und

mental funktionsfähigkeit zu steigern, die körperlichen, sozialen und psychischen Rollenfunktionen zu verbessern und damit die Lebensqualität zu erhöhen, in etwa 40 % der Fälle erreicht werden. Allerdings sollte eine Opioid-Therapie in der Regel keine Monotherapie, sondern Bestandteil einer *multimodalen Therapie* sein. Dies gilt insbesondere für den chronischen nichttumorbedingten Schmerz mit zusätzlicher physiotherapeutischer und psychotherapeutischer Behandlung. Mögliche Kombinationen von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Ko-Analgetika (z. B. Antikonvulsiva, Antidepressiva) können die Schmerzlinderung verbessern und durch mögliche Opioid-Reduktion die opioidtypischen Nebenwirkungen reduzieren.

2. Voraussetzungen der Langzeittherapie mit Opioiden

Prinzipiell gilt die folgende Auflistung für alle Langzeittherapien mit schwachen und starken Opioiden. Obwohl der klinische Alltag gezeigt hat, dass eine sorgfältige Therapiekontrolle bei schwach wirksamen Opioiden häufig nicht erfolgt, sollten sich die nachfolgenden Punkte nicht nur auf stark wirksame Opioide bei nichttumorbedingten Schmerzen beziehen. Eine Therapiekontrolle muss auch bei den „schwächer“ wirksamen Opioiden regelmäßig erfolgen. Gute langfristige Therapieergebnisse sowie niedrige Nebenwirkungs- und Komplikationsraten erfordern:

1. Die Erhebung einer schmerzbezogenen Anamnese und ihre schriftliche Aufzeichnung. Schmerzfragebögen

Dr. med. Hans Jürgen Gerbershagen, Dr. med. Oguzhan Dagtekin, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität zu Köln (AöR), Kerpener Straße 62, 50924 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Sabatowski, UniversitätsSchmerzCentrum Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: rainer.sabatowski@uniklinikum-dresden.de

können hier zeitsparende Hilfe bieten. Es ist selbstverständlich, dass vor einer Langzeitbehandlung mit Opioiden die schmerzbezogenen medikamentösen, aktiven physiotherapeutischen und möglichst gezielten psychologischen Behandlungsverfahren in ausreichendem Maße angewandt wurden.

2. Eine Anamnese der psychischen Begleiterkrankungen des Schmerzpatienten (z. B. Angststörungen, depressive und somatoforme Störungen, Medikamenten- und Alkoholabusus, frühere Entzugsbehandlungen). Liegen solche Erkrankungen vor, sollten Spezialisten vor der Opioid-Therapie konsultiert werden.
3. Eine Schmerzmechanismen-bezogene (nozizeptiv, viszeral, neuropathisch, mixed-pain) körperliche Untersuchung, die die neurologischen und orthopädischen Untersuchungen einschließt. Dies ist erforderlich, da die Wirksamkeit der Opioid-Therapie von den Schmerzmechanismen abhängt [3].
4. Eine Aufklärung des Patienten über den Therapieplan mit dem Opioid und die möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung. Der Therapieplan muss alle vom Arzt geplanten nichtmedikamentösen, physiotherapeutischen, sozialen und psychologischen Maßnahmen enthalten.
5. Zielvereinbarungen: Der Patient muss verstehen, dass das primäre Behandlungsziel nicht die Schmerzfreiheit ist, sondern dass eine Schmerzreduktion von etwa 30 bis 50 % realistisch ist; er muss verstehen, dass eine Verbesserung der Rollenfunktionen im Alltag bedeutsam ist; dass eine Veränderung der Einstellung zur Erkrankung und des Lebensstils angestrebt werden muss. Mit Hilfe der Opioid-Therapie und der ärztlichen und psychologischen Betreuung wird eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angestrebt, das heißt eine Verbesserung der körperlichen und seelischen Leistungsfähigkeit und eine erneute Übernahme von sozialen Aufgaben. Eine Monotherapie mit starken Opioiden sollte eine begründete Ausnahme darstellen. Der Patient sollte möglichst verstehen, dass Opioide nicht als Ersatz für Tranquilizer und andere Psychopharmaka oder gar der Psychotherapie zu benutzen sind.
6. Vereinbarungen mit dem Patienten, dass eine regelmäßige Vorstellung beim verordnenden Arzt erfolgt (z. B. im ersten Monat wöchentlich, dann langsame Intervallverlängerung); dass etwa vierteljährlich erneut körperliche Untersuchungen erforderlich sind; dass der Schmerzverlauf und aufgetretene Nebenwirkungen der Therapie vom Patienten schriftlich protokolliert werden (Schmerztagebücher oder andere Formulare); dass keine eigenständigen Änderungen des Dosierungsschemas erfolgen dürfen; dass BtMVV-Medikamente nur bei diesem Arzt angefordert werden.

Prädiktoren des Therapieergebnisses bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen

Als Prädiktoren eines positiven Langzeittherapieergebnisses mit Opioiden gelten [mod. nach 4]:

- Dauerschmerzen mit hoher Schmerzintensität;
- eine nachvollziehbare, klare Schmerzdiagnose;
- keine Diagnose ausgeprägter affektiver Störungen;

- keine Diagnose einer somatoformen Störung;
- Spontanschmerzen;
- eine limitierte Behandlungsperiode;
- ausgeprägte Schmerzlinderung in der intravenösen Titrationsphase oder in einer wenige Tage dauernden peroralen Titrationsphase;
- jüngeres Alter des Patienten;
- Annahme der Behandlungsziele durch den Patienten;
- regelmäßiges Führen eines Schmerztagebuchs durch den Patienten;
- Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität durch den Patienten;
- stabiles psychosoziales Umfeld.

Prädiktoren eines negativen Behandlungsergebnis sind:

- Schmerzen, die in der Titrationsphase nicht auf das Opioid oder mehrere Opioide ausreichend ansprechen und bei denen dennoch eine Langzeittherapie begonnen wurde;
- stark bewegungsabhängige Schmerzen;
- Medikamentenfehl(miss)gebrauchsanamnese, Alkoholmissbrauchsanamnese;
- andere Abususanamnese;
- Patienten, die eine körperliche Aktivierung nicht für sinnvoll erachten;
- Patienten mit deutlichen familiären und Arbeitsplatzproblemen.

3. Applikationsformen der Opioide

Für stark wirksame Opioid-Analgetika lassen sich keine Höchstdosen angeben, da sich die Dosierung vorwiegend nach der Schmerzintensität richtet. Nebenwirkungen limitieren häufig weitere Dosissteigerungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Sedierung, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Übelkeit und Erbrechen sind meist innerhalb von 7 bis 10 Tagen deutlich rückläufig oder sistieren. Treten Übelkeit oder Erbrechen auf, so sollten diese Nebenwirkungen adäquat behandelt werden. Eine Toleranzentwicklung gegen die opioidbedingte Obstipation existiert nicht, entsprechend ist eine begleitende Laxanzien-Therapie obligat. Seltener sind Konzentrationsstörungen, Schwindel, Schwitzen, Pruritus oder Harnverhalt.

Pharmakologisch bewirken alle Opioide ihre analgetische Wirkung überwiegend durch Bindung an den μ -Rezeptor. Die individuelle Ansprechbarkeit auf die verschiedenen Opioide kann jedoch erheblich differieren. Ein Wechsel auf ein anderes Opioid kann zu besserer Schmerzlinderung und weniger Nebenwirkungen führen, wofür genetische Variationen ursächlich sein können. Tramadol wird erst durch CYP2D6 in seinen am μ -Rezeptor aktiven Metaboliten O-Demethyltramadol umgewandelt [5]. Bei 10 % der weißen Bevölkerung führen genetische Variationen des Enzyms zu reduzierter Analgesie durch Tramadol, während andererseits 5 % dieser Patienten aufgrund eines gesteigerten Metabolismus mit schnell steigenden Wirkspiegeln zu opioid-induzierten Nebenwirkungen neigen. Mutationen des Opioid-Rezeptors oder der Catechol-O-Transferase können zu erheblichen Unterschieden von Opioid-Wirkungen und Nebenwirkungen führen, jedoch liegen größere Studien zu diesen Mutationen nicht vor [5].

3.1 Nichtretardierte Opioide

Nichtretardierte Opioide wendet man bei akuten Schmerzen, Durchbruchschmerzen und zur Titration der Dosisfindung für eine Opioid-Langzeittherapie an. Kurz wirksame Opioide sollen generell nicht zur Basisanalgesie bei chronischen Schmerzen eingesetzt werden, während lang wirksame Opioide nur bei chronischen Schmerzerkrankungen verordnet werden sollen. Die Wirkungszeit der nichtretardierten Opioide liegt zwischen zwei bis vier Stunden. Zu beachten ist, dass unretardierte Opioid-Tabletten geteilt werden dürfen, während retardierte Tabletten ihre Langzeitfunktion bei Teilung oft verlieren.

Opioide, die in *Retard- und Nichtretardform* vorliegen, sind

- Tramadol
- Tilidin
- Morphin
- Buprenorphin
- Hydromorphon
- Fentanyl

Unretardierte *Oxycodon* ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Die schwach wirksamen Opioide *Tramadol* und *Tilidin-Naloxon* werden meist als Tropfen oder intravenös angewendet. *Tramadol*-Brausetabletten und -Suppositorien haben in der klinischen Anwendung eine geringe Bedeutung.

Mit *Morphin* steht mittlerweile eine Vielzahl unretardierter Applikationsformen zur Verfügung. Wenn keine Kontraindikationen bestehen, kann dem Patienten freigestellt werden, ob er eine flüssige Form (Tropfen, Brausetablette, Lösung) oder Tabletten bevorzugt. Suppositorien stehen zwar prinzipiell für *Morphin* zur Verfügung, ihr Stellenwert in der Schmerztherapie ist aber aufgrund schwankender Resorptionsraten eher zu vernachlässigen. Tumoren im Mund-, Hals- und Gastrointestinalbereich führen häufig zu Schluckbeschwerden oder Resorptionsstörungen. Bei diesen Patienten kann die flüssige Form meist problemlos angewendet werden. Auch bei Patienten mit PEG-Sonden sind flüssige Darreichungsformen zu bevorzugen.

Buprenorphin existiert als intravenöse und sublinguale Form (Wirkungsdauer bis zu 6 Stunden). Es ist ein partieller Agonist mit hoher Affinität zum μ -Rezeptor. Aufgrund eines hohen First-Pass-Effektes bei enteraler Aufnahme werden die Tabletten sublingual verabreicht.

Die stark wirksamen Opioide werden bis auf *Buprenorphin* vornehmlich mit dem Urin ausgeschieden und müssen bei Niereninsuffizienz niedriger dosiert werden. Da *Buprenorphin* zu 70 % mit der Galle eliminiert wird, ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht nötig. Eine Überdosierung muss aufgrund der starken Affinität zum Rezeptor mit hohen Dosen *Naloxon* antagonisiert werden.

Fentanyl kann intravenös oder oral-transmukosal in Form eines „Sticks“ verabreicht werden. Durch Reiben dieses „Fentanyl-Lutschers“ wird der Wirkstoff schnell über die Mundschleimhaut resorbiert, sodass bereits innerhalb von fünf Minuten die schmerzlindernde Wirkung eintritt [6]. Nichtretardierte *Hydromorphon* kann als Hartkapsel oder intravenös verabreicht werden (Tab. 1).

3.2 Retardierte Opioide

3.2.1 Orale Opioide

Die orale Anwendung von Opioiden ist die häufigste Applikationsform zur Behandlung chronischer Schmerzen. Nach dem WHO-Stufenschema sind schwachwirksame Opioide (*Tramadol*, *Tilidin-Naloxon*) der Stufe II zugeordnet. Wenn diese keine ausreichende analgetische Wirkung mehr zeigen, wird auf stark wirksame Opioide umgestellt. Die maximale Dosierung von *Tramadol* und *Tilidin-Naloxon* beträgt jeweils 600 mg pro Tag. Bei Umstellung auf WHO-Stufe III muss die jeweilige Äquipotenz des starken Opioids berechnet werden (Beispiel: 3-mal 200 mg/Tag *Tramadol* oral entsprechen 3-mal 20 mg/Tag *Morphin* oral).

Tramadol entwickelt neben seiner schwachen μ -Rezeptoraffinität eine zusätzliche analgetische Wirkung durch zentrale Freisetzung von Serotonin und Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin. Aufgrund häufiger Übelkeit und Erbrechen bei parenteraler Bolusgabe sind Kurzinfusion oder kontinuierliche Gaben zu bevorzugen. Bei Niereninsuffizienz muss *Tramadol* vorsichtig dosiert werden, da 50 % des Wirkstoffs unverändert renal ausgeschieden werden.

Tilidin-Präparate sind mit 4 mg *Naloxon* pro 50 mg kombiniert, um intravenösen Missbrauch zu vermeiden. Nach oraler Einnahme wird *Naloxon* durch den First-Pass-Effekt fast vollständig eliminiert, sodass keine antagonistischen Wirkstoffkonzentrationen die Schmerzrezeptoren blockieren. Das an den intestinalen Opioid-Rezeptoren wirkende *Naloxon* bewirkt ein geringes Auftreten von Obstipation. *Tilidin* ist ein Prodrug, es wird in der Leber zum aktiven Metaboliten *Nortilidin* verstoffwechselt. Da *Nortilidin* nur zu 3 % renal ausgeschieden wird, besteht keine Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz.

Morphin wird in der Leber zu einem sehr lang wirksamen, aktiven Metaboliten glucuronidiert. Nach oraler Aufnahme ist die Bioverfügbarkeit dieses *Morphin-6-glucuronids* 9-mal größer als die von *Morphin*. Wie *Morphin* wird es renal ausgeschieden. Ein weiterer Metabolit, das *Morphin-3-glucuronid*, entwickelt keine analgetische Wirkung. Orales *Morphin* hat aufgrund eines hohen First-Pass-Effektes eine geringere Bioverfügbarkeit als intravenös appliziertes *Morphin* und muss zum Erreichen gleicher Wirkspiegel 2- bis 3-mal höher dosiert werden.

Das in Deutschland verfügbare *Oxycodon* hat eine biphasische Galenik mit einem schnellen Wirkungsbeginn nach einer Stunde und einer verzögerten Wirkstofffreisetzung über 12 Stunden. Es ist ein μ - und κ -Rezeptoragonist, der keine aktiven Metaboliten bildet, aber wie die meisten Opioide bei Niereninsuffizienz kumuliert. Zwei randomisierte, doppelblinde Studien zeigen bei *Oxycodon* im Vergleich zu retardiertem *Morphin* eine geringere Inzidenz von Übelkeit, Halluzinationen und Pruritus, jedoch etwas häufiger auftretende Obstipation [7].

3.2.2 Orale Opioide mit 24-Stunden-Wirkungsdauer

Neben den retardierten *Morphin*-Präparaten mit 8- bis 12-stündiger Wirksamkeit stehen *Morphin*-Kapseln zur Verfügung, die nur 1-mal pro Tag eingenommen werden müssen [8].

Tab. 1. Nichtretardierte Opioide

Wirkstoff	Dosis	Besonderheiten
Tramadol		Maximale Dosis 600 mg/d
Tropfen	10/50/100 ml	20 Tropfen = 50 mg
Tablette	50 mg	Einzige Dosierung, die als unretardierte Tablette vorliegt
Ampulle	50/100 mg	
Brausetablette	50/100 mg	
Suppositorium	100 mg	Wirkungsbeginn nach 30–45 min
Tilidin (+ Naloxon)		Maximale Dosis 600 mg/d
Tropfen	10/20/100 ml	20 Tropfen = 50 mg
Morphin		
Tablette	10/20 mg	Häufigste Zusatzmedikation bei Tumorschmerzen Bildung von Morphin-6-glucuronid mit längerer und stärkerer Wirkung als Morphin
Ampulle (intravenös)	10/20/100/200 mg	Bei akuten und postoperativen Schmerzen Schnelle Titration von Durchbruchschmerzen
Ampulle (subkutan)	Siehe i. v.	Terminale Tumorschmerzbehandlung (somit auch Behandlung in häuslicher Umgebung möglich)
Tropfen	0,5 %: 1 Tr. = 0,31 mg 2 %: 1 Tr. = 1,25 mg	Schluckstörungen durch Neoplasien im Mund-, Hals-, Gastrointestinalbereich
Brausetabletten	20 mg	Schluckstörungen durch Neoplasien im Mund-, Hals-, Gastrointestinalbereich
Lösung: EDB (Einzeldosisbehälter)	10/30/100 mg	Bedarfsmedikation v. a. bei Neoplasien im Mund-, Hals-, Gastrointestinalbereich Einfache Handhabung für unterwegs
Suppositorium	10/20/30 mg	Wirkungsbeginn nach 30–45 min
Buprenorphin		
Sublingual	0,2/0,4 mg	Bedarfsmedikation bei Therapie mit transdermaletem Buprenorphin Unabhängig von enteraler Resorption Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich
Ampulle	0,3 mg	
Hydromorphon		
Hartkapseln	1,3/2,6 mg	Bedarfsmedikation bei Therapie mit retardiertem Hydromorphon
Ampulle	2 mg	
Fentanyl		
Oral-transmukosal	200/400/600/800/1 200/ 1 600 µg	Tumor-Durchbruchschmerz Unabhängig von enteraler Resorption
Ampulle	0,1/0,5 mg	

Seit kurzem ist eine Slow-Release-Variante von *Hydromorphon* in Form eines oralen osmotischen Systems [9] erhältlich. Die Kapsel enthält in der einen Hälfte den Wirkstoff Hydromorphon und in der anderen eine Quellschubstanz. Die Hülle der Kapsel ist eine semipermeable Membran, durch die im Gastrointestinaltrakt kontrolliert Wasser ins Innere des Systems eindringt. Durch ein kleines Loch in der Hülle wird das Opioid herausgedrückt. Dieser Prozess ist auf 24 Stunden justiert, so dass nahezu der gesamte Wirkstoff vom Quellkörper herausgepumpt und die inerte Hülle mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Die Wirksamkeit konnte bei Schmerzen des Bewegungsapparats, bei neuropathischen Schmerzen und Tumorschmerzen gezeigt werden [9].

3.2.3 Orales Naloxon bei opioidinduzierter Obstipation

Der μ -Rezeptorantagonist Naloxon kann bei oraler Aufnahme die obstipierende Wirkung von Opioiden aufheben. Da

Naloxon nach enteraler Resorption fast vollständig in der Leber metabolisiert wird, hat es keinen zentralen analgetisch antagonisierenden Effekt. Somit kann orales Naloxon zur Prophylaxe und Therapie der opioidinduzierten Obstipation eingesetzt werden. Seit Oktober 2006 kann ein fixes Kombinationspräparat von Oxycodon (10 und 20 mg) mit Naloxon (5 bzw. 10 mg) verordnet werden. Wenn 20 mg des Kombinationspräparats nicht ausreichend analgetisch wirksam sind, soll die Dosissteigerung mit „normalen“ Oxycodon-Tabletten weitergeführt werden [10].

3.2.4 Morphin-Granulat

Eine alternative Applikationsform von retardiertem Morphin bei Schluckstörungen und/oder liegender Magensonde oder PEG ist die Gabe von Morphin-Granulat. Der Inhalt der Beutel kann mit Wasser suspendiert werden (20–60 mg Granulat mit 20 ml Wasser bzw. 100 mg mit 40 ml Wasser) und mit einer Spritze via Katheter/Sonde appliziert werden.

Die Zufuhr ist bis zu einem Katheterlumen von 8 Ch möglich. Wenn keine Schluckstörungen bestehen, kann diese Suspension getrunken oder das Granulat mit weicher Nahrung (z. B. Joghurt) vermischt werden.

3.2.5 Transdermales Fentanyl

Das erste entwickelte transdermale Opioid-System enthielt Fentanyl und wurde 1995 in Deutschland zugelassen. In einer Metaanalyse von acht Studien, die transdermales Fentanyl (TDF) mit retardiertem Morphin bei Tumor- und Nichttumorschmerz verglichen, wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine vierwöchige Therapie erhielten. In dieser Studie sollten im Therapieverlauf als Effektivitätsmaß die Veränderungen der durchschnittlichen und der momentanen Schmerzintensität erfasst werden. Bei den 2500 untersuchten Patienten war die Gesamtzahl aller aufgetretenen Nebenwirkungen signifikant geringer bei TDF (72 % vs. 87 %), ebenso wie die Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten (16 % vs. 23 %) [11]. Bei einer großen deutschen Multicenterstudie mit 1005 Tumorschmerzpatienten führten Nebenwirkungen lediglich in 5 % der Fälle zum Absetzen von TDF [12]. Obstipation und Somnolenz sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Langzeittherapie mit Opioiden. Obstipation trat sowohl bei Tumor- (16 % vs. 37 %) als auch Nichttumorschmerzpatienten (17 % vs. 48 %) signifikant seltener mit TDF auf [11]. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine geringere Rate von Obstipation unter Fentanyl im Vergleich zu Morphin beobachtet. Somit wird vermutet, dass beim Menschen nicht nur der Applikationsweg, sondern die Substanz Fentanyl selbst Ursache einer geringeren Obstipationsrate sein könnte [13]. Nausea, die im Gegensatz zur Obstipation meist innerhalb der ersten zehn Tage sistiert oder deutlich rückläufig ist, trat in den ersten vier Wochen mit einer Häufigkeit von 31 % vs. 38 % signifikant seltener unter TDF-Applikation auf. Unterschiede in der Häufigkeit der Emesis zwischen TDF und oralem Morphin wurden in den meisten Studien nicht beobachtet [14, 15]. Bei weiteren unerwünschten Wirkungen wie Harnverhalt, Schwitzen, Verwirrtheit und Mundtrockenheit konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erkannt werden [16, 17]. Von vielen Patienten wird eine geringere Einnahme- und Anwendungsfrequenz der Medikamente als positiv bewertet, weswegen signifikant mehr Patienten TDF als eine geringere Beeinträchtigung des Alltagslebens empfanden [18]. Eine Einstellung von opioidnaiven Patienten auf TDF erwies sich als genauso sicher und effektiv wie eine Umstellung von Opioiden der WHO-Stufe III [12]. Die Europäische Palliativ-Gesellschaft empfiehlt aus diesen Gründen TDF als Alternative zu oralem Morphin bei Patienten mit stabilem Opioid-Bedarf [19]. Transdermale Opiode haben unabhängig vom Patientenkomfort und den Nebenwirkungen spezielle Indikationen bei Problemen mit der enteralen Resorption und bei Dysphagie. Insbesondere bei Patienten mit Tumoren im Gesichtsbereich und Halsbereich sowie des Gastrointestinaltrakts kann die orale Einnahme von Medikamenten erschwert oder unmöglich sein. Bei diesen Patienten ist die transdermale Applikation eine einfache Möglichkeit, eine Opioid-Therapie durchzuführen. Dysphagie, Nausea, Emesis oder

enterale Malabsorption beeinflussen die transdermale Resorption nicht. Invasive Applikationen von Opioiden können bei diesen Patienten vermieden werden, sodass sie unabhängig von stationären oder zusätzlichen ambulanten Schmerzbehandlungen bleiben können.

Wenn aus medizinischen Gründen (Nebenwirkungen, Resorption) im individuellen Fall keine Applikationsform zu favorisieren ist, kann der Patient mitentscheiden, welche Art er bevorzugt. In vielen Studien ist die Patientenzufriedenheit mit TDF höher. Trotz der statistischen Vorteile des transdermalen Opioids darf nicht außer Acht gelassen werden, dass in einer Studie von Ahmedzai immerhin 36 % von 202 Patienten eine orale Morphin-Einnahme bevorzugten, wohingegen 54 % dem transdermalen System den Vorzug gaben [15].

3.2.6 Transdermales Buprenorphin

Buprenorphin ist, wie oben erwähnt, ein partieller Agonist am μ -Opioidrezeptor und ein Antagonist am κ -Opioidrezeptor. Seit 2001 ist Buprenorphin in Deutschland als transdermale Applikation erhältlich (TDB). Es liegen Pflaster mit sechs Buprenorphin-Dosierungen vor: 5 μ g/h, 10 μ g/h, 20 μ g/h, 35 μ g/h, 52,5 μ g/h und 70 μ g/h. Die Systeme geben eine Tagesdosis von 0,1 mg bis 1,6 mg ab. Das Pflaster (35–70 μ g/h) soll alle 3,5 Tage ausgetauscht werden, wodurch sich zwei feste Wochentage zum Wechsel ergeben. Pflaster in der Stärke 5 μ g/h bis 20 μ g/h werden alle 7 Tage ausgetauscht. Die Effektivität bei malignen und nichtmalignen Schmerzen konnte durch randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien demonstriert werden [20, 21].

Bei einer Anwendungsbeobachtungsstudie von Tumor- und Nichttumorphatienten gaben 84 % von 3690 Patienten eine gute oder sehr gute Schmerzlinderung nach durchschnittlich 40 Tagen an [22]. Bei der Bewertung dieser Studie ist zu beachten, dass bei unkontrollierten Beobachtungsstudien schon aufgrund des Placebo-Effekts meist hohe Zufriedenheitswerte erreicht werden und dass etwa 50 % der Patienten zusätzliche Analgetika (NSAR sowie Opiode) erhielten [22]. Im Vergleich dazu war die Zufriedenheit mit der analgetischen Wirkung bei einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie niedriger. Wenn nicht mehr als 0,2 mg sublinguales Buprenorphin pro Tag zusätzlich eingenommen wurden, waren je nach Buprenorphin-Dosis 37 % bei 35 μ g/h, 48 % bei 52,5 μ g/h und 33 % bei 70 μ g/h der Patienten zufrieden [20]. Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen nach ein bis zwei Wochen, die sich bei 323 Patienten aus den randomisierten, kontrollierten Studien ergaben, waren Übelkeit (16,7 %), Schwindel (6,8 %), Müdigkeit und Obstipation (5,3 %) [12]. Durch das Pflaster bedingte lokale Nebenwirkungen waren Erytheme (10,5 %) und Pruritus (0,7 %) in Langzeitbeobachtungsstudien [23]. Im Tierexperiment wurde für Buprenorphin ein Ceiling-Effekt beschrieben. Dies bedeutet eine ab einer bestimmten Dosis stagnierende Analgesie, trotz Dosissteigerung [24]. Untersuchungen bei Probanden [25] und bei Tumorphatienten [26] lassen einen Ceiling-Effekt bei klinisch sinnvollen Dosierungen allerdings fraglich erscheinen. Nach Angaben des Herstellers sollen jedoch nie mehr als zwei Pflaster gleichzeitig geklebt werden. Daraus resultiert eine maximale Dosierung von zweimal 70 μ g/h (entspricht etwa

Tab. 2. Retardierte/lang wirkende Opiode

Wirkstoff	Wirkungs- dauer [h]	Dosis [mg]	Besonderheiten
Tramadol			
Tablette	8-12	50/100/150/200	Kein Betäubungsmittel
Tilidin (+ Naloxon)			Kein Betäubungsmittel Prodrug (Umwandlung in der Leber zu Nortilidin) Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Tablette	8-12	50/100/150/200	
Morphin			
Tablette	8-12	10/30/60/100/200	Bildung von Morphin-6-glucuronid mit längerer und stärkerer Wirkung als Morphin
Kapseln	8-12	10/30/50/60/100	
Kapseln	24	20/30/40/60/100/120/200	
Granulat	8-12	20/30/60/100/200	Gabe über Magensonde möglich
Hydromorphon			
Kapsel	(8-)12	4/8/16/24	
OROS-Kapsel	24	8/16/32/64	
Oxycodon			
Tablette	(8-)12	5/10/20/40/80	
Matrixtablette (+ Naloxon)	12	10(5)/20(10)	Reduktion opioidinduzierter Obstipation
Fentanyl			
Pflaster	72	12,5/25/50/75/100 µg/h	Wechsel alle 3 Tage Hautreaktionen Fieber, Sauna Bei Kindern ab 12 Jahren zugelassen
Buprenorphin			
Pflaster	168	5/10/20 µg/h	Wechsel alle 7 Tage
	84	35/52,5/70 µg/h	Wechsel alle 3,5 Tage Hautreaktionen Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nötig Fraglicher Ceiling-Effekt

240 mg Morphin nach Äquipotenzangaben des Herstellers). Deswegen muss vor allem bei Tumorpatienten, die schon hohe Dosen an Opioiden erhalten, bedacht werden, dass Buprenorphin für diese Patientengruppe nicht geeignet erscheint, da Exazerbationen der Grunderkrankung zu weiteren Dosissteigerungen führen können.

Da Buprenorphin in der Leber metabolisiert wird und nur ein geringer Anteil des sehr schwach wirksamen Metaboliten Norbuprenorphin über die Nieren ausgeschieden wird, muss bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erfolgen. Eine transdermale Buprenorphin-Therapie führte auch bei terminaler Niereninsuffizienz nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen. Eine intermittierende Hämodialyse beeinflusst die Serumwirkspiegel nicht [27]. Bei erhöhter Körpertemperatur (Fieber, Sauna) und konsekutiv erhöhter Hautperfusion kann sowohl Fentanyl als auch Buprenorphin vom transdermalen System vermehrt abgegeben werden und somit zu Überdosierungen führen.

Eine Titration mit kurz wirksamen oralen oder parenteralen Opioiden wird allgemein vor Beginn der transdermalen Opioid-Therapie empfohlen, um eine schnelle Aufdosierung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen zu erzielen. Die initiale Dosisfindung mit einem transdermalen Opioid führt zu verlängerten Titrationsphasen, wodurch die opti-

male Schmerzlinderung herausgezögert wird [28]. Beachtet werden muss, dass bei den transdermalen Systemen zum Erreichen klinisch relevanter Serumspiegel 12 bis 18 Stunden benötigt werden. Damit in dieser Zeit keine erneuten Schmerzen oder Entzugssymptome bei der Umstellung von anderen Opioiden auftreten, müssen bis zum Wirkungsbeginn alle drei bis vier Stunden 10 bis 15 % der kalkulierten Tagesdosis als kurz wirksames Opioid eingenommen werden [29]. Eine Aufdosierung mit dem gleichen Wirkstoff, der als unretardiertes Substanz angewendet werden soll, ermöglicht eine einfachere Dosisfindung, da das Umrechnen der Äquipotenz entfällt (Tab. 2).

3.2.7 Intrathekale Opioid-Anwendungen

Die Indikation zur intrathekalen Applikation von Opioiden muss bei chronischen Schmerzen aufgrund möglicher schwerer Komplikationen sehr eng gestellt werden. Kontrollierte Studien liegen nicht vor. Die Mehrzahl der Publikationen zu diesen Verfahren belegen nicht, dass zuvor die zu fordernde interdisziplinäre Diagnostik und multimodale Therapie durchgeführt wurden. Die über Tage durchgeführte Testung der intrathekalen Opioid-Wirksamkeit – falls eine solche erfolgte – besagt bei ungenauen Schmerzdiagnosen wie „Failed-back-surgery“-Syndrom, chronifiziertem, thera-

pieresistentem Wirbelsäulenschmerzsyndrom oder ausge-
dehntem neuropathischem Schmerzsyndrom wenig aus.
Bei diesem Verfahren muss eine sehr enge Therapiekontrol-
le erfolgen und die Therapie abgebrochen werden, sobald
die Schmerzlinderung über einige Wochen nicht zufrieden-
stellend ist oder der Bedarf an zusätzlichem Opioid steigt.

3. Akuter Schmerz

Opioide werden seit Jahrzehnten mit guten Resultaten in der
Akutschmerztherapie nach Operationen und anderen Trau-
men eingesetzt. Hierbei werden nichtretardierte Opiode
mit raschem Wirkungsbeginn und kurzer Wirkungszeit
zur besseren Steuerbarkeit der Therapie eingesetzt.

Unmittelbar postoperativ ist die intravenöse Injektion, Infu-
sion oder die Gabe des Analgetikums mit einer PCA-Pumpe
(„Patient-controlled analgesia“) die Applikationsform der
Wahl. Umfassende Empfehlungen zur Akutschmerzthera-
pie in der perioperativen Phase wurden in Form von
S3-Leitlinien im Mai 2007 für Deutschland publiziert [30].
Aufgrund ihrer schnellen Wirksamkeit und ihrer Unabhän-
gigkeit von der enteralen Resorption sollen auch in Notfall-
situationen (z. B. Myokardinfarkt) die Opiode intravenös
nach schmerzlindernder Wirksamkeit titriert werden.

Bei nichttumorbedingten Schmerzen, wie akuten Exazer-
bationen von Rückenschmerzen oder Arthralgien, sind
nichtretardierte schwache Opiode gut wirksam. Klingen
die Beschwerden nicht innerhalb weniger Tage ab, sind re-
tardierte Präparate indiziert. Für die Schmerzbehandlung
im internistischen Bereich (z. B. beim Myokardinfarkt) lie-
gen Leitlinien vor (<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll-na/019-002.htm>).

4. Chronischer Tumorschmerz

Der WHO-Stufenplan kann zur Auswahl der Analgetika
und der entsprechenden Kombinationen angewendet wer-
den („by the ladder“). Des Weiteren sollen Analgetika nach
einem festen Zeitschema eingenommen werden. („by the
clock“). Das Applikationsintervall muss bei unzureichender
Dauer der analgetischen Wirkung individuell angepasst
werden, wie beispielsweise ein Opioid-Pflaster-Wechsel
alle zwei statt drei Tage. Eine Zusatzmedikation für Durch-
bruchschmerzen soll dem Patienten zur Verfügung stehen.
Bevorzugt werden orale oder transdermale Applikations-
formen aufgrund sichererer Resorption als bei intramuskulä-
rer oder rektaler Gabe. Bei individueller Dosierung sind
Kombinationen von Opioiden mit Nichtopioiden sinnvoll.
Ko-Analgetika wie Glucocorticoide oder Antidepressiva und
Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen können
die Beschwerden zusätzlich reduzieren. Das Wohlbefinden
der Patienten kann durch Adjuvantien gegen die häufig
auftretenden Nebenwirkungen Obstipation und Nausea
wesentlich verbessert werden [31].

Starke Opioid-Analgetika haben seit Jahren ihren festen
Platz in der Langzeittherapie von mäßig starken und
starken Tumorschmerzen. Die Wirksamkeit, die fehlende
Organtoxizität und das sehr niedrige Abhängigkeitspoten-
zial der Opiode bei dieser Patientengruppe sind bewie-
sen. Die aktuelle Cochrane-Metaanalyse erwähnt sieben

randomisierte Studien, in denen lang wirksames Morphin
mit anderen nichtretardierten Opioiden (Oxycodon, TDF,
Hydromorphon) verglichen wurde. Es bestanden keine Un-
terschiede in der analgetischen Wirksamkeit zwischen den
Präparaten. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar,
außer einer geringeren Rate an Obstipation und Sedierung
bei transdermale Fentanyl [32].

5. Chronischer nichtmaligner Schmerz

Im Jahr 2002 wurden in Deutschland von 70 Schmerzthe-
rapeuten Rahmenbedingungen für die Anwendung von
Opioiden bei nichtmalignen Schmerzen veröffentlicht. Von
der Formulierung von Leitlinien wurde aufgrund der Da-
tenlage noch abgesehen. Aufgelistet ist eine Vielzahl von
Schmerzsyndromen, die aufgrund klinischer Beobachtung
opioidsensibel sind, und Erkrankungen, die nicht für eine
Opioid-Therapie geeignet erscheinen [33]. Für die Anwen-
dung von Opioiden sind Voraussetzungen und Prädiktoren
für das Therapieergebnis im Abschnitt 2 beschrieben.

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Untersuchungen
über die Wirksamkeit der Opioid-Therapie bei Patienten
mit nichttumorbedingten Schmerzen wurden publiziert.
Eine Metaanalyse über die analgetische Wirksamkeit von
Opioiden bei neuropathischen Schmerzen zeigt eine gute
Wirksamkeit in der mittelfristigen (mehrere Wochen),
nicht aber in der kurzzeitigen (< 24 Stunden) Therapie [34].
Bei chronischen, nichtmalignen Schmerzen, vor allem beim
muskuloskeletalen Schmerz (lumbalem Rückenschmerz,
Nacken-Schulter-Schmerz) zeigen Metaanalysen ein An-
sprechen auf Opiode im Vergleich zu Placebo [35].

Die Studien, die sich mit der analgetischen Wirksamkeit
und den Nebenwirkungen der zahlreichen Opioid-Appli-
kationen befassen, verdeutlichen, dass eine hohe Evidenz für
die Effektivität der Opiode bei nichttumorbedingten nozi-
zeptiven und neuropathischen Schmerzen vorliegt.

Jedoch wird die Wirksamkeit aller Schmerzmittel regelmä-
ßig überschätzt. Bei Bestimmung des klinisch akzeptierten
Therapieeffektivitätsmaßes „Number needed to treat“
(NNT) erhält man für schwache Opiode eine NNT von etwa
4 und bei starken Opioiden eine NNT von etwa 3. NNT
(Number needed to treat) entspricht der Anzahl der Patien-
ten, die behandelt werden müssen, damit ein Patient eine
50%ige Schmerzlinderung in Relation zu einem Placebo
erfährt. Es müssen also drei bzw. vier Patienten behandelt
werden, damit bei einem Patienten der Schmerz um mehr
als die Hälfte im Vergleich zu Placebo gelindert wird. Dieses
Ausmaß an Therapieerfolg sollte als zufriedenstellend für
eine Monotherapie betrachtet werden. Vergleicht man die
Therapieergebnisse für Antidepressiva und Antiepileptika
bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmer-
zen mit der NNT-Methode, so ergeben sich ebenfalls Werte
zwischen 2,5 und 3,5.

Beim Einsatz von Opioiden existieren nur wenige Diffe-
renzen zwischen Tumor- und Nichttumorschmerzen. Ein
wesentlicher Unterschied ist, dass eine Bedarfsmedikation
mit kurz wirksamen Opioiden dem Patienten mit Nicht-
tumorschmerzen überwiegend nicht verschrieben werden soll.
Ergibt die geforderte Verlaufsbeobachtung eine kontinu-
ierlich steigende Opioid-Dosis, so muss frühzeitig die Mög-

lichkeit eines nichtopioidsensiblen Schmerzes oder eines Opioid-Missbrauchs (Anamnese, Fremdanamnese, Toxikologie) ausgeschlossen werden.

Wie bei Tumorpatienten traten die opioidbedingten Nebenwirkungen bei Morphin und TDF in ähnlichen Häufigkeiten auf, bis auf ein geringeres Auftreten von Obstipation, wenn TDF gegeben wurde [36, 37]. In einer Metaanalyse trat Übelkeit bei nichtmalignen Schmerzen unter Behandlung mit TDF signifikant seltener auf als unter Morphin-Gabe, während bei Tumorpatienten kein Unterschied vorlag [11].

Buprenorphin linderte in einer großen Anwendungsbeobachtungsstudie von über 9400 Patienten mit nichtmalignen Schmerzen (muskuloskeletal 77 % und neuropathisch 23 %) bei 80 % der Patienten die Schmerzen gut bis sehr gut [22].

Das Anwendungsverhalten von Nichttumorpatienten in der Behandlung mit TDF und Oxycodon wurde von Ackermann et al. untersucht. Nach Selbstbeurteilungsangaben von 690 Patienten wurden – trotz einer vom Hersteller vorgegebenen Oxycodon-Einnahme von 2 Tabletten täglich – 3 Tabletten pro Tag (durchschnittlich alle 7,8 Stunden) eingenommen. TDF soll nach Angaben des Herstellers alle drei Tage gewechselt werden, durchschnittlich wurde jedoch schon nach 2,5 Tagen ein neues Pflaster geklebt. Bei beiden Präparaten zeigten sich somit Abweichungen von den Herstellerempfehlungen [38]. Diese Anwenderstudien [38] können einen guten Hinweis darauf geben, welche Wirkungszeiten *klinisch real* sind. Das transdermale System bietet nicht bei allen Patienten eine ausreichende Analgesie über 72 Stunden. Bei einer Studie von Donner et al. wurde bei 23 % der Patienten das Intervall für die Anwendung des TDF verkürzt [39].

6. Durchbruchschmerzen

Wenn eine stabile Analgesie und stabile Serumkonzentrationen fehlen, treten Durchbruchschmerzen häufiger auf. Sie manifestieren sich als Exazerbationen von chronischen Tumorschmerzen oder auch von nichttumorbedingten Schmerzen unter besonderen Belastungssituationen. Durchbruchschmerzen sind unterschiedlicher Genese und können jederzeit auftreten. Deshalb soll Tumorschmerzpatienten vom Beginn der Opioid-Therapie an die Möglichkeit gegeben werden, mit schnell wirksamen Opioiden, in der Dosierung von etwa 10 % der Opioid-Tagesdosis, diese Schmerzspitzen zu kupieren.

Während bei Tumorschmerzpatienten immer eine rasch wirksame Opioid-Bedarfsmedikation (rescue medication) geplant werden sollte, ist dies bei Nichttumorpatienten in der Regel nicht sinnvoll. Bei dieser Patientengruppe sollte für eine suffizientere Tagesgesamtdosis gesorgt werden, die den Schmerzdurchbruch verhindert. Es sollte bedacht werden, dass starke Schwankungen der Schmerzintensität ein häufigeres Einnehmen der Bedarfsmedikation bedingen, die zu dysphorischen oder euphorischen Effekten führen können. Dies birgt die Gefahr eines Opioid-Fehlgebrauchs. Eine parenterale Gabe der Bedarfsmedikation ist nicht indiziert.

Wird zur Therapie der Durchbruchschmerzen zusätzlich ein kurzwirksames Opioid verschrieben, sollte dieses, wenn möglich, der *gleichen Substanzklasse* angehören wie das langwirksame Opioid. In der klinischen Anwendung zeigten sich Kombinationen zweier verschiedener Opiode jedoch ebenfalls als effektiv. Insbesondere beim partiellen Agonisten/Antagonisten Buprenorphin wird diskutiert, ob aufgrund der hohen Rezeptoraffinität andere, zusätzlich applizierte μ -Rezeptoragonisten noch an den Rezeptoren binden und eine weitere analgetische Wirkung auslösen können. Griesinger et al. beschreiben in ihren großen Studien, dass die retardierten Opiode Morphin und Fentanyl unter Buprenorphin-Therapie einen guten additiven analgetischen Effekt hatten [22].

Bei terminalen Tumorschmerzen entstehen oft größere Schwankungen der Schmerzintensität sowie Dysphagie und Somnolenz, die eine orale Applikation sowie die transdermale Therapie erschweren oder unmöglich machen. Subkutane Injektionen ermöglichen dann anstelle von intravenöser Gaben durch den Arzt eine palliativmedizinische Versorgung im häuslichen Bereich durch Angehörige.

Zusammenfassung

Mittlerweile stehen für die Opioid-Therapie viele verschiedene Applikationswege zur Verfügung. Insbesondere unterschiedliche Präparate retardierter Opiode, die für die Therapie chronischer Schmerzen zu bevorzugen sind, ermöglichen eine individuell angepasste Pharmakotherapie. Bei Nieren- und Leberinsuffizienz können Opiode mit unterschiedlichen Eliminationswegen angewendet werden, um Kumulationen und mögliche Überdosierungen zu verhindern. Für Begleiterkrankungen, die eine eingeschränkte enterale Resorption erwarten lassen, können alternativ transdermale Opiode eingesetzt werden. Vor allem bei Tumorerkrankungen, die häufiger mit Dysphagie einhergehen, existieren verschiedene Formen an auflösbaren oder flüssigen Opioid-Zubereitungen, welche die orale Aufnahme erleichtern. Wenn aus medizinischer Sicht keine Applikationsform zu bevorzugen ist, können die Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden.

Opioids – indication for different application forms?

Opioids are an essential element in the treatment of moderately severe and severe acute and chronic pain states. The variable usage of opioids in the management of chronic tumour pain and the pain associated with other disease entities may be ascribed to the fact that the monitoring of the therapeutic and adverse effects of opioid therapy is much more closely meshed in cancer patients than in other pain disorders, e.g. non-specific back pain, musculo-skeletal or neuropathic pain states.

It should be emphasized that a monotherapeutic usage of opioids in non-cancer pain patients is rarely indicated. A physician prescribing opioids according to the evidence-based recommendations of the different medical societies will be able to implement a pain mechanism-oriented therapy.

Keywords: Opioids, cancer pain, chronic pain, acute pain, drug titration, slow-release drugs

Literatur

1. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht01/KurzF-de.pdf> 2001;Band III.

2. Strohbuecker B, Mayer H, Evers GC, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:498–506.
3. Baron R. Neuropathischer Schmerz – Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Medizin. *Anaesthesist* 2000;49:373–86.
4. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372–80.
5. Stamer U, Bayerer B, Stuber F. Genetik, Schmerz und Analgesie. *Anaesthesist* 2006;55:746–52.
6. Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, Busch MA. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 2004;18:698–704.
7. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998;2:339–49.
8. Peat S, Sweet P, Miah Y, Barklamb M, et al. Assessment of analgesia in human chronic pain. Randomized double-blind crossover study of once daily repro-dose morphine versus MST continuous. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:746–52.
9. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:355–68.
10. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48–53.
11. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1419–28.
12. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,005 patients. *Palliat Med* 2001;15:309–21.
13. Megens AA, Artois K, Vermeire J, Meert T, et al. Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:253–7.
14. Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, et al. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989;37:15–21.
15. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254–61.
16. Zech DF, Grond SU, Lynch J, Dauer HG, et al. Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992;50:293–301.
17. Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:139–46.
18. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998;16:1588–93.
19. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587–93.
20. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25:150–68.
21. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808–20.
22. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1147–56.
23. Sittl R. Transdermal buprenorphine in clinical practice. In: Budd K, Raffa RB, editors. *Buprenorphine – The unique opioid analgesic*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005:92–101.
24. Budd K. *Buprenorphine: a review*. Newmarket: Hayward Medical communications, 2002.
25. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:569–80.
26. Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:441–4 [Epub 2006 Nov 15].
27. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, et al. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006;10:743–8.
28. Payne R. Transdermal fentanyl: suggested recommendations for clinical use. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S40–4.
29. Breitbart W, Chandler S, Egel B, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer-related pain. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:695–705.
30. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-001.pdf>
31. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Brunsch-Radbruch A, et al. WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie – Entwicklung eines Bewertungssystems. *Schmerz* 1999;13:259–65.
32. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM. Oral morphine for cancer pain (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2006;Issue 4.
33. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A, et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Z Arztl Fortbild Qualitaessich* 2002;96:317–23.
34. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD006146.
35. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006;9:1–39.
36. Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154–8.
37. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005;30:2484–90.
38. Ackerman SJ, Mordin M, Reblando J, et al. Patient-reported utilization patterns of fentanyl transdermal system and oxycodone hydrochloride controlled-release among patients with chronic non-malignant pain. *J Manag Care Pharm* 2003;9:223–31.
39. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:168–75.

Opioide – wann welche Applikationsform?

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur Langzeittherapie mit stark wirksamen Opioiden ist falsch?

- A Die Therapie ersetzt stets andere Behandlungsverfahren wie die Gabe von Psychopharmaka.
- B Eine schmerzbezogene Anamnese sollte erhoben und dokumentiert werden.
- C Die Aufklärung des Patienten ist erforderlich.
- D Vor Beginn der Behandlung sollte eine Anamnese psychischer Begleiterkrankungen erfolgen.

2. Was trifft nicht zu? Prädiktor für ein gutes Langzeitergebnis ist/sind:

- A Regelmäßiges Führen eines Schmerztagebuchs
- B Spontanschmerzen
- C Dauerschmerzen (hohe Intensität)
- D Affektive Störungen

3. Was trifft nicht zu? Prädiktor für ein schlechtes Therapieergebnis ist/sind:

- A Abususanamnese (z. B. Medikamente, Alkohol)
- B Familiäre Probleme der Patienten
- C Jüngeres Alter der Patienten
- D Fehlende Einsicht für die Notwendigkeit körperlicher Aktivität

4. Welche Aussage zu Nebenwirkungen der Therapie ist falsch?

- A Übelkeit und Erbrechen nehmen mit der Zeit ab.
- B Der Obstipation sollte mit einer begleitenden Laxanzien-Gabe begegnet werden.
- C Sedierung tritt nie als Nebenwirkung auf.
- D Nebenwirkungen sind häufig dosislimitierend.

5. Welches Opioid steht in Deutschland nicht in Retard- und Nichtretardform zur Verfügung?

- A Oxycodon
- B Hydromorphon
- C Buprenorphin
- D Fentanyl

6. Welche Aussage zu kurz wirksamen Opioiden ist falsch? Eine rasche Wirkung ist bei folgenden Applikationswegen zu erwarten:

- A Intravenöse Gabe
- B Sublinguale Gabe
- C Transdermale Gabe
- D Rektale Gabe

7. Welche Aussage zur transdermalen Applikation ist falsch?

- A Bei erhöhter Körpertemperatur (z. B. bei Fieber) kann es zu einer Überdosierung kommen.

- B Vor der transdermalen Applikation eines Opioids kann eine rasche Aufdosierung mit kurzwirksamen Opioiden erfolgen, um die Schmerzen rasch zu lindern.
- C Für Patienten mit stabilem Opioid-Bedarf ist die transdermale Applikation eine Alternative zu z. B. oralem Morphin.
- D Spezielle Indikationen gibt es für die transdermale Applikation von Opioiden nicht.

8. Buprenorphin: Welche Aussage ist falsch?

- A Bei Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- B Bei Überdosierung sind hohe Dosen Naloxon erforderlich, um die Wirkung zu antagonisieren.
- C Es kann transdermal appliziert werden.
- D Buprenorphin ist ein reiner μ -Rezeptoragonist.

9. Welche Aussage zur Therapie nichtmaligner chronischer Schmerzen trifft nicht zu?

- A Gute Wirkung wurde in der mittelfristigen Therapie neuropathischer Schmerzen gezeigt.
- B Muskuloskeletale Schmerzen scheinen auf Opioide anzusprechen.
- C Eine Bedarfsmedikation ist auch hier empfehlenswert.
- D Mit Buprenorphin wurden bei neuropathischen und muskuloskeletalen Schmerzen gute Ergebnisse erzielt.

10. Welche Aussage zu Bedarfsmedikation und Durchbruchschmerzen ist falsch?

- A Bedarfsmedikation und Dauermedikation sollten möglichst der gleichen Substanzklasse angehören.
- B Opioid-Fehlgebrauch ist bei der Therapie von Durchbruchschmerzen mit kurz wirksamen Opioiden möglich.
- C Eine Bedarfsmedikation muss bei Tumorpatienten erst in späteren Stadien erwogen werden.
- D Als Bedarfsmedikation werden kurz wirksame Opioide eingesetzt.

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

Lösungen zu den Fragen aus Heft 8:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Opioide – wann welche Applikationsform?

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Oktober 2007 bis

15. November 2007)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Welcher Angiotensin-II-Rezeptorantagonist ist für Kinder zugelassen?

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

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten haben ihren Stellenwert vor allem in der Behandlung der Hypertonie. Häufig werden sie als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt. Derzeit ist keiner der in Deutschland verfügbaren Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten für Kinder zugelassen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wurde laut den aktuellen

ADKA-Aminfo-Datenbank

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

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

Fachinformationen der verfügbaren Präparate nicht untersucht [1]. Sowohl für Irbesartan als auch für Losartan liegen verschiedene Studien zur Anwendung bei Kindern in den Indikationen Hypertonie oder Nephropathie vor [5–10, 17]. In einer Untersuchung wird der Einsatz von Candesartan bei Kindern mit Hypertonie oder Proteinurie beschrieben [16]. Meier et al. führten einen Vergleich der Akzeptanz pulverisierter Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Tabletten bei Kindern mit Nephropathie durch. Bewertet wurden Geschmack und Geruch anhand einer visuellen Analogskala. Candesartan wurde am positivsten bewertet [18].

Losartan

In den USA ist Losartan in der Indikation Hypertonie bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen [2]. Die Dosierung bei Kindern wird wie folgt angegeben [3, 4]:

- Ab 6 Jahren Initialdosis 0,7 mg/kg (bis zu 50 mg absolut) 1-mal täglich
- Bei Bedarf schrittweise Steigerung nach Wirkung
- Dosierungen über 1,4 mg/kg bzw. 100 mg wurden nicht untersucht

Laut telefonischer Rücksprache mit der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Firma MSD, Hersteller von Lorzaar® (Losartan), Dr. Röder, ist eine Zulassung von Losartan für Kinder geplant [Telefonat Februar 2006]. Laut telefonischer Auskunft der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Firma MSD, Fr. Wagner [Juni 2007], ist ein Termin für eine mögliche Zulassung zurzeit noch nicht absehbar. Derzeit liegen alle Daten bei der eng-

? Welcher Angiotensin-II-Rezeptorantagonist ist in Deutschland zur Behandlung von Kindern zugelassen

! Keiner, die Behandlung ist im Rahmen eines Off-Label-Use durchzuführen. Die umfangreichsten Daten liegen für Losartan vor.

lischen Zulassungsbehörde MHRA, die im Auftrag der EMEA diese Daten prüft. Die Sitzung wurde für Ende 2006 erwartet. Auf der Web-Site von MHRA kann bereits eine Zusammenfassung vorliegender Daten zur Anwendung von Losartan bei Kindern eingesehen werden [11]. Am 26. Januar 2007 nahm die EU Regulation on Pediatric Medicines ihre Arbeit auf, die die Unterlagen der MHRA weiter bearbeiten soll. Derzeit sind noch keine Ergebnisse publiziert [Online-Recherche EMEA 21. Juni 2007].

Irbesartan

Die für Irbesartan in den USA früher bestehende Zulassung zur Behandlung der Hypertonie bei Kindern besteht nicht mehr. Laut amerikanischer Produktinformation Avapro®-Tabletten war Irbesartan in einer Studie mit Kindern von 6 bis 16 Jahren in einer Dosierung bis zu 4,5 mg/kg pro Tag nicht wirksam zur Blutdrucksenkung [12]. Die Änderung der amerikanischen Produktinformation und Streichung

Korrespondenzanschrift:

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

der bisherigen Angaben zur Dosierung und Anwendung bei Kindern erfolgte in Umsetzung einer Bewertung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA vom Oktober 2004 [13].

Die europäische Zulassungsbehörde EMEA kommt in einer wissenschaftlichen Stellungnahme zu dem Schluss, dass zu Irbesartan zur Behandlung der Hypertonie bei Kindern nur begrenzte pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten vorliegen und diese für eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht ausreichen. Eine Aufnahme der vorliegenden Daten mit dem Hinweis auf die unvollständige Datenlage in die Fachinformation der Präparate wird trotzdem empfohlen, da sie in der Praxis nützlich sein können [15].

Frühere Angaben zur Dosierung von Irbesartan bei Kindern lauteten wie folgt:

- 6 bis 12 Jahre: initial 75 mg 1-mal täglich; bei Bedarf schrittweise Steigerung bis auf maximal 150 mg 1-mal täglich [4, 14]
- 13 bis 16 Jahre: initial 150 mg 1-mal täglich; bei Bedarf schrittweise Steigerung bis auf maximal 300 mg 1-mal täglich [14]
- 13 bis 16 Jahre: wie bei Erwachsenen [4]

Laut telefonischer Rücksprache mit der Firma Sanofi-Aventis, Hersteller von Aprovel® (Irbesartan), medizinisch-wissenschaftliche Abteilung, Fr. Göbel, ist derzeit kein Antrag auf Zulassung von

Irbesartan bei Kindern in Deutschland bzw. bei der EMEA geplant [Telefonat Juni 2007].

Von der EMEA verfügbar ist eine „List of paediatric needs – cardiovascular products“ (10. Oktober 2006), die Arzneistoffe aufführt, für die pädiatrische Daten gefordert werden. Aus der Gruppe der „Sartane“ sind hier enthalten: Telmisartan, Irbesartan und Losartan. Bei Losartan wird die bereits erfolgte Datenaufbereitung durch die britische MHRA und die demnächst erwartete Bewertung durch die Paediatric EU-Arbeitsgruppe aufgeführt.

Fazit

Keiner der auf dem Markt verfügbaren Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten hat derzeit in Deutschland eine Zulassung für Kinder. Eine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren stellt deshalb einen Off-Label-Use in Verantwortung des Arztes dar. Die umfangreichsten Daten liegen derzeit für Losartan vor.

Stand der Information: Juni 2007

Quellen

1. Fachinformation, BPI Service GmbH. Diovan® 09/06, Lorzaar® 03/05, Atacand® 05/06, Aprovel® 01/06, Micardis® 12/04, Emestar® 10/04, Kinzalmono® 10/04, Votum® 09/06
2. Drugdex-Datenbank, Fa. Micromedex Inc. Vol. 132. Monographie Losartan; FDA-labeled use.
3. Drugdex-Datenbank, Fa. Micromedex Inc. Vol. 132. Monographie Losartan; pediatric dosage.
4. Uptodate Online Clinical Database; 15.1

5. Ellis D, et al. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. Am J Hypertens 2004;17:928–35.
6. Salcedo-Alejos M, et al. Irbesartan reduces creatinine clearance in type 1 diabetic children with renal hyperfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2120–5.
7. Shahinfar S, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. Am J Hypertens 2005;18:183–90.
8. Ellis D, et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. J Pediatr 2003;143:89–97.
9. Franscini LM, et al. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. Am J Hypertens 2002;15:1057–63.
10. Sakarcı A, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. J Clin Pharmacol 2001;41:742–9.
11. MHRA online. Medicines for children. http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=132
12. Drugdex-Datenbank, Fa. Micromedex Inc. Vol. 132. Monographie Irbesartan; FDA-labeled use.
13. FDA online: Clinical review: Avapro®, pediatric efficacy supplement, Oct 26, 2004.
14. Drugdex-Datenbank, Fa. Micromedex Inc. Vol. 127. Monographie Irbesartan, pediatric dosage.
15. EMEA online: Scientific discussion irbesartan in pediatric patients. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Aprovel/Arxx_Aprovel_II-75.pdf
16. Simonetti GD, et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. Pediatr Nephrol 2006;21:1480–2.
17. Litwin M, et al. Add-on therapy with angiotensin II receptor blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pediatr Nephrol 2006;21:1716–22.
18. Meier CM, et al. Palatability of angiotensin II antagonists among nephropathic children. Br J Clin Pharmacol 2007;63:628–31.

Wirkt Hydrochlorothiazid phototoxisch?

Gerd Luippold, Tübingen

Ein 58-jähriger Patient mit arterieller Hypertonie nimmt seit mehreren Jahren das Diuretikum Hydrochlorothiazid (25 mg; 1-0-0) ein. Während eines Sommerurlaubs in Griechenland entwickelt er einen ausgeprägten Sonnenbrand mit Aussparung der lichtgeschützten Hautareale. Seither klagt der Patient über erhöhte Lichtempfindlichkeit, die sich in einer starken sonnenbedingten Hautrötung bis hin zum Sonnenbrand äußert.

- Kann Hydrochlorothiazid zu einer gesteigerten Lichtreaktion führen?
- Welche Medikamente können eine phototoxische Reaktion der Haut verursachen?
- Welche Maßnahmen zur Prophylaxe und zur Therapie von phototoxischen Reaktionen gibt es?
- Wie ist die Phototoxizität von Hypericin zu beurteilen?

Phototoxizität von Hydrochlorothiazid

Systemisch oder topisch angewendete Medikamente können phototoxische oder photoallergische Reaktionen auslösen. Phototoxische Reaktionen sind häufiger und können ohne immunologische Grundlage bereits nach erster Exposition mit einem Photosensibilisator auftreten. Photoallergische Reaktionen

setzen dagegen eine Photoallergisierung voraus.

Das Diuretikum Hydrochlorothiazid stellt in Deutschland die Hauptursache für Medikamenten-bedingte gesteigerte Lichtreaktionen dar. Hydrochlorothiazid weist zwar nur eine mittlere Photosensibilisierungspotenz auf, wird von allen photosensibilisierenden Medikamenten in Deutschland aber am häufigsten eingesetzt. In der Gruppe der Thiazid-Diuretika gibt es unterschiedlich stark phototoxisch wirkende Verbindungen. Falls nicht auf Thiazide verzichtet werden kann, steht gegebenenfalls als Alternative zu Hydrochlorothiazid das weniger phototoxisch wirkende Bumetanid zur Verfügung [1].

Weitere phototoxische Arzneimittel

Weitere photosensibilisierende Medikamente sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Beispielsweise hat das Antiarrhythmikum Amiodaron eine wesentlich stärkere phototoxische Potenz als Hydrochlorothiazid. Bei etwa 40% der Amiodaron-Anwender treten Rötungen in lichtexponierten Regionen auf. Da Amiodaron aber sehr viel seltener eingesetzt wird als Hydrochlorothiazid, liegt die Zahl phototoxischer Reaktionen auf Amiodaron vergleichsweise niedrig. Phototoxische Reaktionen auf Medikamente können sich von Patient zu Patient erheblich unterscheiden. Für die hohe Variabilität sind die photosensibilisierenden Substanzen, die Eigenschaften der Haut, der Metabolismus des Photosensibilisators im Orga-

? **Wirkt Hydrochlorothiazid phototoxisch?**

! Ja, es weist zwar nur eine mittlere Photosensibilisierungspotenz auf, wird aber in Deutschland sehr häufig eingesetzt.

? **Phototoxizität von Hypericin?**

! Johanniskraut wird vom Menschen meist nur in so geringen Mengen eingenommen, dass keine erhöhte Lichtempfindlichkeit ausgelöst wird.

Tab. 1. Auswahl von Medikamenten, von denen Berichte über eine Photosensibilisierung vorliegen

Diuretika
Hydrochlorothiazid, Furosemid
Amilorid, Triamteren
Nichtsteroidale Antirheumatika
Naproxen, Ketoprofen
Piroxicam, Diclofenac
Antimikrobielle Substanzen
Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Sulfasalazin
Antipsychotika
Chlorpromazin, Promethazin
Chlorprothixen
Antidepressiva
Amitriptylin, Trimipramin
Kardiovaskulär wirksame Substanzen
Amiodaron, Nifedipin
Chinidin, Captopril, Enalapril
Antiepileptika
Carbamazepin, Lamotrigin
Zytotoxische Substanzen
Fluorouracil, Vinblastin
Systemische Dermatika
Isotretinoin, 8-Methoxypsoralen

nismus sowie die elektromagnetische Strahlung des Sonnenlichts verantwortlich. Hauttyp und Bräunungsgrad, Hautdicke, Behaarung, Temperatur und Feuchtigkeit sind Eigenschaften der Haut, die den Einfluss eines Photosensibilisators auf das klinische Bild modulieren. Mit Hilfe der Bestimmung der minimalen Erythemdosen (MED: die UV-Dosis, die ein gerade noch sichtbares, scharf umschriebenes Erythem hervorruft) lässt sich eine systemische Photosensibilisierung feststellen. Die MED für UV-A- und gelegentlich auch für UV-B-Strahlung ist typischerweise herabgesetzt. Normalisieren sich die minimalen Erythemdosen nach Absetzen des verdächtigen Medikaments, dann ist von einer vorangegangenen Photosensibilisierung auszugehen [2].

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de,

Prophylaxe phototoxischer Reaktionen

Zur Prophylaxe phototoxischer Reaktionen können Hinweise auf die Gefährdung durch vermehrte Sonnenexposition in den Beipackzetteln von photosensibilisierenden Medikamenten eingesetzt werden. Hierbei sind die Angabe der Wahrscheinlichkeit phototoxischer Reaktionen und ärztliche Ratschläge für die Patienten empfehlenswert. Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit wird eine abendliche Einnahme angeraten. Das Sonnenlicht zwischen 11 und 15 Uhr sowie der Besuch von Solarien sollte gemieden werden. Textiler Lichtschutz und Sonnencremes mit hohem UV-A-Schutz, eventuell auch UV-undurchlässige Folien an den Fenstern von Haus und Auto, sind bei erforderlicher Langzeiteinnahme hilfreich. Unverzichtbare phototoxische Medikamente sollten niedrig dosiert werden, um die phototoxische Reaktion abzuschwächen oder zu vermeiden.

Therapie phototoxischer Reaktionen

Ist eine großflächige blasige, phototoxische Reaktion aufgetreten, erfor-

dert dies eine Therapie, wie sie bei einer Verbrennung zweiten Grades durchgeführt wird. Hierzu ist eine desinfizierende und antibiotische Lokalbehandlung durchzuführen. Ansonsten erfolgt im akuten Stadium die Applikation von topischen Glucocorticoiden, die zur Vorbeugung von nachfolgender Hyper- oder Hypopigmentierung eingesetzt und über die akute Heilungsphase hinaus fortgesetzt werden sollte. Zur Abschwächung einer Hyperpigmentierung empfiehlt sich zudem für mehrere Monate die regelmäßige Anwendung eines Lichtschuttmittels mit hohem UV-A-Schutz [1].

Wie phototoxisch ist Johanniskraut?

Ein photosensibilisierender Effekt wird auch verschiedenen pflanzlichen Arzneimitteln zugeschrieben. Insbesondere Johanniskraut bzw. der Inhaltsstoff Hypericin wird mit einer phototoxischen Wirkung in Zusammenhang gebracht [3]. Dieser Effekt von Johanniskraut oder Hypericin wird beim Menschen deutlich überschätzt. Der so genannte Hyperizismus wurde bei Tieren entdeckt, die in großen Mengen Hypericin in Johanniskraut fraßen. Die in Form von Tabletten oder

Tee eingenommenen Mengen von Hypericin sind gewöhnlich zu gering, um einen Hyperizismus hervorzurufen. Bei Gabe von Hypericin als Antidepressivum wurde bisher kaum von einer erhöhten Photosensitivität unter Sonneneinwirkung berichtet [4]. Die Exposition gegenüber extrem hohen Strahlendosen von künstlichen Strahlern kann allerdings auch bei niedriger Hypericin-Menge phototoxische Reaktionen hervorrufen. Zusammengefasst ist bei Patienten mit gesteigerten Lichtreaktionen differenzialdiagnostisch auch an photosensibilisierende Medikamente zu denken.

Literatur

1. Schauder S. Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente. Dtsch Arztebl 2005;102:1953–8.
2. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Drug Safety 2002;25:345–72.
3. Schempp MC, Müller KA, Winghofer B, et al. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) – eine Pflanze mit dermatologischer Relevanz. Hautarzt 2002;53:316–21.
4. Gould WJ, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 1995;33:551–73.

Bücherforum

Drug Hypersensitivity

Herausgegeben von Werner J. Pichler, S. Karger AG, Basel 2007. X + 438 Seiten, 78 Abbildungen, davon 58 Farabbildungen, 78 Tabellen. Geb. 195,50 Euro.

Überempfindlichkeiten gegen Arzneimittel sind immunvermittelte Reaktionen, die sich beispielsweise als Exantheme, Fieber oder andere Symptome zeigen. Viele verschiedene Substanzen können eine Vielzahl klinischer Symptome durch vielfältige Mechanismen auslösen, von denen zahlreiche bislang schlecht verstanden werden.

Bislang beschränkten sich die meisten Bücher zu diesem Thema auf epidemiologische Aspekte und listeten die entsprechenden Arzneimittel und ihre

Nebenwirkungen auf. In diesem Buch wird nun neben der Epidemiologie die Pathogenese, Klinik und Diagnose dieser Erkrankungen besprochen, und zwar einschließlich Tiermodellen bis hin zu klinischen Kapiteln mit Ausführungen zur Behandlung von Patienten mit Arzneimittelallergie und zur Desensibilisierung. Ziel ist es, dem interessierten Leser einen allgemeinen Überblick über das Thema zu verschaffen. Unter Beteiligung von über 60 Autoren werden Arzneimittelallergien und -überempfindlichkeiten in 33 Kapiteln, gegliedert in fünf große Gruppen, vorgestellt und ausführlich besprochen. Die Gruppen sind:

- Epidemiologie
- Pathomechanismen, genetische und Tiermodelle

- Klinische Manifestationen
- Diagnose
- Desensibilisierung

Ein umfangreiches Sachverzeichnis ermöglicht einen raschen Zugang zu den tiefgehenden Texten. Das Buch wendet sich an Pharmakologen, Epidemiologen und entsprechende Wissenschaftler. Ob der niedergelassene Arzt damit allerdings so viel anfangen kann, ist die Frage, da die Inhalte doch sehr speziell sind. Der Preis von 195,50 Euro wird einer weiten Verbreitung ebenfalls im Wege stehen.

sh

Klinische Studien

Grippe

Oseltamivir: Bei Kleinkindern geringere Wirksamkeit gegenüber Influenza B

Oseltamivir zeigt bei Kleinkindern eine signifikant geringere Wirksamkeit gegenüber einer Infektion mit Influenza B als Influenza A. Dies lässt sich vermutlich auf eine geringere Empfindlichkeit von Oseltamivir gegenüber Influenza-B-Viren zurückführen.

Hintergrund

In Japan spielen antivirale Wirkstoffe bei der Behandlung der Influenza eine zentrale Rolle. Das Land hat derzeit weltweit den höchsten Verbrauch an Neuraminidasehemmern. Die meisten Patienten mit einer grippeartigen Erkrankung werden in Japan mit einem Diagnoseschnelltest untersucht. Fällt das Ergebnis positiv aus, wird – auch bei Kindern – eine Therapie mit dem Neuraminidasehemmer Oseltamivir (Tamiflu®) eingeleitet. Die in Japan verwendeten Schnelltests ermöglichen eine Unterscheidung von Influenza A und Influenza B.

Während der Grippezeit 2004 bis 2005 trat in Japan eine größere gemischte Epidemie auf, die durch Influenza A/Fujian/411/2002 (H3N2)-ähnliche und Influenza B/Shanghai/361/2002 (Yamagata-Linie)-ähnliche Stämme hervorgerufen wurde. Etwa 55% der isolierten Grippeviren waren Influenza B/Shanghai-ähnliche Stämme; damit wurde sie zur größten Influenza-B-Epidemie nach Einführung von Oseltamivir in Japan während der Saison 2000 bis 2001. In dieser Zeit wurde die Befürchtung laut, dass Influenza-B-Viren gegenüber Oseltamivir resistent geworden waren. So machten Ärzte die Beobachtung, dass Kinder mit einer Influenza-B-Infektion oft an anhaltend hohem Fieber litten, obwohl sie innerhalb von 48 Stunden nach Krankheitsbeginn Oseltamivir erhalten hatten.

Studiendesign

127 Kinder mit Influenza A (H3N2) in einem Durchschnittsalter von 6,97 Jahren (Bereich: 1–15 Jahre) und 362 Kinder mit Influenza B in einem

durchschnittlichen Alter von 5,16 Jahren (Bereich: 1–15 Jahre) wurden ambulant mit Oseltamivir behandelt. Bei etwa drei Viertel der Patienten wurde Oseltamivir fünf Tage lang zweimal täglich in gewichtsbezogener Dosierung verordnet:

- Körpergewicht < 15 kg: 60 mg/Tag
- Körpergewicht 15–23 kg: 90 mg/Tag
- Körpergewicht 23–40 kg: 120 mg/Tag
- Körpergewicht > 40 kg: 150 mg/Tag

Die restlichen Kinder wurden mit Oseltamivir in einer Dosierung von täglich 4 mg/kg Körpergewicht über fünf Tage behandelt.

Die Dauer des Fiebers nach Beginn der Oseltamivir-Therapie in der Influenza-A-Gruppe wurde mit der in der Influenza-B-Gruppe verglichen.

Ergebnis

Zwischen den beiden Studiengruppen wurde ein signifikanter Unterschied in der Dauer der febrilen Phase festgestellt. So lag die durchschnittliche Fieberdauer nach Beginn der Oseltamivir-Gabe bei Kindern mit Influenza A bei $1,31 \pm 0,76$ Tagen, verglichen mit $2,18 \pm 1,39$ Tagen in der Influenza-B-Gruppe ($p < 0,001$). Die Körpertemperatur von 90,6% der Patienten mit Influenza A sank innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der antiviralen Therapie auf einen Normalwert, gegenüber 62,2% der Patienten mit Influenza B. Viele Patienten mit Influenza B zeigten eine verlängerte febrile Krankheit, die bis zu drei bis sieben Tage nach dem Start der Oseltamivir-Behandlung andauerte.

Bei einer Infektion mit Influenza B hielt das Fieber bei kleinen Kindern im Alter

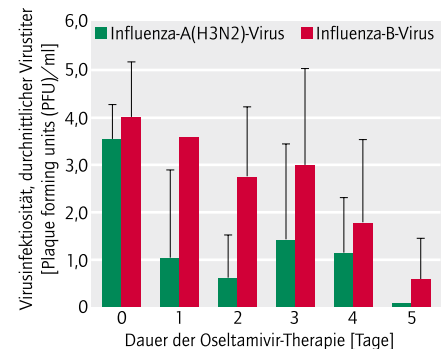


Abb. 1. Veränderungen in der Virusaktivität nach Beginn einer Therapie mit Oseltamivir: Durchschnittlicher Virustiter ($\pm$ Standardabweichung) der Proben aus dem Rachen der Kinder vor (Tag 0) und nach (Tage 1–5) Beginn der antiviralen Behandlung.

zwischen einem und fünf Jahren länger an (Durchschnittsdauer 2,37 Tage) als bei älteren Kindern (6–10 Jahre: durchschnittliche Fieberdauer 1,97 Tage; $p = 0,013$; und 11–15 Jahre: durchschnittliche Fieberdauer 1,54 Tage; $p = 0,006$). Bei Kindern mit Influenza A wurde dagegen kein altersabhängiger Unterschied in der Dauer des Fiebers beobachtet. Diese Ergebnisse wurden auch durch eine Grippeimpfung nicht wesentlich beeinflusst. Lediglich bei Kleinkindern (1–5 Jahre) mit einer Influenza B dauerte das Fieber mit der Impfung deutlich weniger lang an als ohne die Impfung ($2,14 \pm 1,33$ Tage vs. $2,56 \pm 1,54$ Tage; $p = 0,03$).

In **Abbildung 1** ist die geringere Wirksamkeit von Oseltamivir gegenüber Influenza B bei Kindern anhand der Virusinfektiosität dargestellt. Oseltamivir konnte die Ausbreitung des Influenza-B-Virus im Rachen nicht effektiv hemmen. Kinder mit einer Influenza B sind vermutlich noch bis zu drei Tage nach Beginn der antiviralen Therapie voll infektiös.

192 Influenza-B-Viren, die vor Einleitung der antiviralen Therapie isoliert worden waren, wurden auf ihre Sensitivität gegenüber Oseltamivir untersucht. Dabei lag die 50%-Hemmkonzentration von Oseltamivir gegenüber dem Influenza-B-Virus mit $75,4 \pm 41,7$ nmol/l deutlich höher als gegenüber dem Typ-A(H3N2)-Virus mit $0,3 \pm 0,1$ nmol/l. Nur drei (1,6%) der 192

getesteten Influenza-B-Viren waren *resistent* gegenüber Oseltamivir.

Fazit

Die vorliegenden Resultate belegen, dass die Wirksamkeit von Oseltamivir bei einer Influenza-B-Virusinfektion vom *Alter* und der *Immunitätslage* des Patienten beeinflusst wird. Am wenigsten effektiv war Oseltamivir bei Kleinkindern im Alter zwischen ein und fünf Jahren mit einer fiebrigen Influenza B. Bei Kindern über zehn Jahren

wurden keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen einer Influenza A und B gefunden. Die geringere klinische Wirksamkeit von Oseltamivir gegenüber dem Influenza-B-Virus lässt sich vermutlich weniger auf eine zunehmende Resistenzentwicklung als auf eine *veränderte Sensitivität* zurückführen. Insbesondere bei Kleinkindern sollte deshalb künftig die Anwendung von Oseltamivir neu überdacht werden. Höhere Dosen an Oseltamivir oder der

Einsatz von Zanamivir könnten Optionen für die Behandlung einer Influenza-B-Virusinfektion bei Kindern sein.

Quelle

Sugaya N, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. Clin Infect Dis 2007; 44: 197–202.
Wright PF. Does oseltamivir work against influenza B? Clin Infect Dis 2007; 44:203.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Tiefe Venenthrombose

Unfraktioniertes versus niedermolekulares Heparin in der ambulanten Therapie

Auch unfraktioniertes Heparin kann subkutan appliziert und nach Körpergewicht dosiert werden, ohne dass die Thromboplastinzeit überwacht wird. In einer Studie war unfraktioniertes Heparin ebenso wirksam und sicher wie niedermolekulare Heparine.

Hintergrund

Unfraktioniertes Heparin wird in der Regel intravenös gegeben und die Dosierung erfolgt nach Thromboplastinzeit, die während der Therapie streng überwacht wird. Die Patienten müssen daher stationär aufgenommen sein. Niedermolekulare Heparine werden dagegen subkutan appliziert und die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht. Somit entfällt die aufwendige Überwachung der Thromboplastinzeit und eine ambulante Therapie ist möglich. Nun wurde die Hypothese aufgestellt, dass unfraktioniertes Heparin körpergewichtsadaptiert und subkutan gegeben ebenso wirksam und sicher ist wie die kostenintensiveren niedermolekularen Heparine.

Studiendesign

In einer randomisierten, offenen Studie bekamen 708 Patienten mit tiefer Venenthrombose entweder niedermolekulares Heparin (Dalteparin, Enoxaparin) oder unfraktioniertes Heparin. Beide Heparin-Arten wurden nach Körpergewicht dosiert und subkutan appliziert. Die Therapien durften ambulant durchgeführt werden. Unfraktioniertes Heparin wurde mit einer initialen Dosis von 333 I.E./kg be-

gonnen und dann mit 250 I.E./kg alle 12 h fortgesetzt. Bei den niedermolekularen Heparinen wurden von Beginn an 100 I.E./kg alle 12 h gegeben. Beide Heparin-Therapien wurden mit einer Überlappung von 3 Monaten in eine Warfarin-Therapie übergeleitet. Primäre Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit erneuter Thrombosen innerhalb von 3 Monaten sowie größere Blutungen in den ersten 10 Tagen der Behandlung.

Ergebnisse

Esgabkeine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit erneuter Thrombosen oder bei der Anzahl größerer Blutungen. In der Gruppe, die unfraktioniertes Heparin erhalten hat, traten 13 erneute Thrombosen auf (3,8%), in der Gruppe mit niedermolekularen Heparinen waren es 12 Fälle (3,4%). Größere Blutungen während der ersten 10 Behandlungstage traten bei 4 Patienten (1,1%) auf, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt wurden, und bei 5 Patienten (1,4%), die niedermolekulares Heparin erhalten hatten. Die Behandlung wurde bei 72% der Patienten mit unfraktioniertem und bei 68% mit niedermolekularem Heparin gänzlich ambulant durchgeführt.

Fazit

Diesen Ergebnissen zufolge ist eine subkutane gewichtsbezogene Heparin-Therapie mit unfraktioniertem Heparin ebenso sicher und wirksam wie eine Thrombose-therapie mit niedermolekularen Heparinen und kann ebenso ambulant durchgeführt werden.

Ob die Beweiskraft dieser einen Studie ausreicht, um die gängige Praxis zu ändern, und Patienten mit Thrombosen zukünftig mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden sollten, um Kosten zu reduzieren, ist die Frage, die man sich nun stellen muss.

In einem begleitenden Kommentar zur Publikation der Studie, heißt es, dass es für eine Änderung in der Therapie einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung wie einer Thrombose mehr als einer randomisierten, offenen Studie bedarf. Die Studie zeigt aber, dass die bisher praktizierte strenge Überwachung der Thromboplastinzeit bei einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin möglicherweise nicht in solchem Maße erforderlich ist.

Quellen

Kearon C, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thrombolism. JAMA 2006;296:935–42.
Carson JL. Subcutaneous unfractionated heparin vs low-molecular-weight heparin for acute thromboembolic disease. JAMA 2006;296: 991–3.

Bettina Martini,
Memmingen

Aus Forschung & Entwicklung

Diabetes mellitus Typ 2

Interleukin-1-Rezeptorantagonist verbessert Blutzuckerkontrolle

Eine Blockade von Interleukin-1-Rezeptoren mit Anakinra (Kineret®) wirkte auf die Blutzuckersituation von Typ-2-Diabetikern positiv: Das Medikament verbesserte HbA_{1c}-Werte und die Sekretionsleistung der Betazellen des Pankreas und reduzierte Entzündungsmarker.

Die Betazellen des Pankreas können, vor allem bei hohen Glucosekonzentrationen, das proinflammatorische Zytokin Interleukin 1 β (IL-1 β) produzieren und freisetzen. Andererseits ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Menge des endogenen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten in den Inseln des Pankreas reduziert. Das Überwiegen der IL-1 β -Wirkung führt zu einer gestörten Insulinsekretion, zu verminderter Zellproliferation und vermehrtem Zelluntergang. Die Gabe des rekombinanten Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra ist also möglicherweise geeignet, um das Gleichgewicht zwischen dem Interleukin und seinem Antagonisten wieder herzustellen. In einer doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 70 Typ-2-Diabetikern erhielten randomisiert 34 Patienten 13 Wochen lang einmal täglich 100 mg Anakinra subkutan, 36 Patienten Pla-

zebo. Alle Patienten unterzogen sich zu Studienbeginn und nach 13 Wochen einem oralen Glucosetoleranztest, unmittelbar danach erhielten sie einen intravenösen Bolus von 0,3 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht, 0,5 mg Glucagon und 5 g Arginin für einen intravenösen Glucosetoleranztest. Zusätzlich nahmen 34 Patienten an hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Untersuchungen teil. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA_{1c}-Werts, sekundäre Endpunkte waren Veränderungen von Werten der Betazellfunktion, der Insulin-Sensitivität und von Entzündungsmarkern. Nach 13 Wochen waren die HbA_{1c}-Werte von Patienten, die Anakinra erhalten hatten, um 0,33 Prozentpunkte gesunken und in der Placebo-Gruppe um 0,13 Prozentpunkte gestiegen ($\Delta=0,46$ Prozentpunkte, $p=0,03$). Die C-Pep-

tid-Sekretion war gestiegen ($p=0,05$). Reduziert waren das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin ($p=0,005$), die Interleukin-6-Spiegel ($p<0,001$) und das C-reaktive Protein ($p=0,002$). In beiden Gruppen waren Insulinresistenz, Insulin-regulierte Genexpression der Skelettmuskeln, Serum-Adipokin-Werte (Adiponektin, Resistin und Plasminogenaktivator-Inhibitor 1) und Body-Mass-Index vergleichbar.

Symptomatische Hypoglykämien wurden nicht beobachtet und es zeigten sich keine offensichtlichen Arzneimittelnebenwirkungen.

Die Studienergebnisse lassen vermuten, dass die Antagonisierung von Interleukin 1 einen möglichen Nutzen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes bedeutet. Mit weiteren Studien und höheren Dosen von Anakinra ließe sich der Langzeitgebrauch untersuchen, interessant wäre auch die Untersuchung von Interleukin-1-Antagonisten mit verlängerter Halbwertszeit. Ziel wäre eine Prävention der Zerstörung von Betazellen und die Förderung ihrer Regeneration.

Quelle

Larsen CM, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2007;356:1517–26.

Dr. med. Julia Hofmann, Grafting

mTOR-Hemmer

Everolimus in der Onkologie

Hemmer des mTOR (mammalian target of rapamycin) haben in vielen Tumormodellen antiproliferative und Apoptose-fördernde Wirkungen. Das Makrolid Everolimus ist ein solcher mTOR-Hemmer. Seine Wirkung wird derzeit bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht. Neue Daten wurden auf dem 2007 ASCO Annual Meeting Ende Mai in Chicago vorgestellt.

mTOR ist eine wichtige Kinase, die an der Regulation des Zellzyklus beim Übergang von der G1- in die S-Phase beteiligt ist. Die Serin-Threonin-Kinase scheint in Krebszellen besonders

aktiv zu sein. mTOR ist insbesondere an Zellwachstum und -teilung, an der Nährstoffversorgung und an der Angiogenese in der Zelle beteiligt (Abb. 1). Ein Verlust der Kontrolle über die

mTOR-Stoffwechselwege trägt möglicherweise dazu bei, dass Zellen maligne werden.

mTOR-Hemmer werden schon länger in der Transplantationsmedizin eingesetzt, beispielsweise Sirolimus (Rapamune).

Mit Temsirolimus (Torisel) ist von der FDA vor kurzem der erste mTOR-Hemmer für die Onkologie zugelassen worden. Everolimus (RAD001, Novartis) ist ein weiterer mTOR-Hemmer, der sich in der klinischen Entwicklung befindet.

Das Makrolid ist ein hoch selektiver allosterischer TOR-C1-Hemmer. Es ist

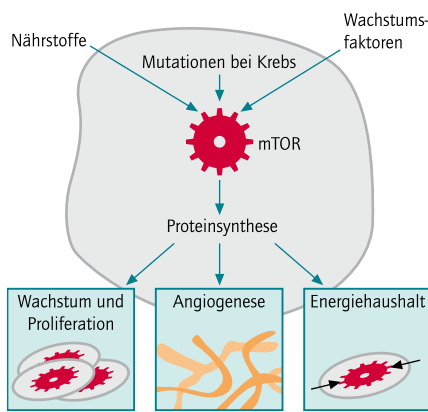


Abb. 1. mTOR (mammalian target of rapamycin) spielt eine zentrale Rolle bei Wachstum und Metabolismus der Krebszelle

oral applizierbar und kann einmal täglich eingenommen werden.

Derzeit wird Everolimus bei der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinom, Brustkrebs, Lungenkrebs und Kolorektalkarzinom in Mono- und/oder in Kombinationstherapie untersucht.

Am weitesten fortgeschritten sind die Studien mit Everolimus bei Nieren- und neuroendokrinen Tumoren.

Neuroendokrine Tumoren

In einer Phase-II-Studie zeigte Everolimus zusammen mit Depot-Octreotid bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren niedrigen Grades in Dosierungen von 5 oder 10 mg einmal täglich eingenommen eine viel versprechende tumorhemmende Wirkung. Die Behandlung wurde im Allgemeinen gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkung traten Aphthen und Ulzerationen auf.

In der RADIANT-Studie (RAD001 in advanced neuroendocrine tumors) wird Everolimus derzeit bei einer größeren Patientengruppe untersucht.

Nierenzellkarzinom

In einer weiteren Phase-II-Studie wurde Everolimus bei rund 40 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Sie erhielten den mTOR-

Hemmer einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg ohne Unterbrechung (28-Tage-Zyklen) mit Dosismodifikationen bei toxischen Wirkungen. Die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben wurden erfasst. Von den 41 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 37 auswertbar. Bei 12 Patienten kam es zu einem partiellen Ansprechen, 19 Patienten erreichten eine stabile Erkrankung für mehr als drei Monate. Die Therapie dauerte im Median 8+ Monate.

Nebenwirkungen waren Mukositis, Hautausschlag, Pneumonitis, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterolemie, Thrombozytopenie, Anämie und erhöhte Leberfunktionswerte.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11,5+ Monaten. Mit Everolimus konnte die Progression der Erkrankung damit verzögert werden.

In einer derzeit laufenden Phase-III-Studie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des mTOR-Hemmers bei metastasiertem Nierenzellkarzinom weiter untersucht.

Lymphome

Ebenfalls in einer Phase-II-Studie wurde das Tumoransprechen auf Everolimus bei Patienten mit wieder aufgetretenem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom, wieder aufgetretenem Hodgkin-Lymphom und T-Zell-Lymphom untersucht. Die Patienten wurden in drei Gruppen behandelt, nämlich Patienten mit aggressiven, mit indolenten und mit seltenen Lymphomen. Sie erhielten täglich 10 mg Everolimus oral über jeweils 28 Tage, und zwar bis zu 12 Zyklen. Sie wurden nach 2, 6 und 12 Zyklen beurteilt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrare.

Die Ergebnisse der geplanten Interimsanalysen für die Gruppen 1 und 3 wurden nun vorgestellt. In Gruppe 1 wurden die Patienten im Median über 7 Monate behandelt, in fünf Fällen wurde partielles, in einem komplettes

Ansprechen registriert. Die Ansprechrare betrug damit 50 % (6/12).

Bei Gruppe 3, den selteneren Tumoren, betrug die Ansprechrare 42 % (5/12). Diese Patienten erhielten im Median 6,5 Monate eine Therapie mit dem mTOR-Hemmer.

Die Ansprechraten in den Interimsanalysen zeigen, dass es sinnvoll ist, weitere Studien mit dieser Substanz durchzuführen.

Solide Tumoren

Eine Phase-I-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren ergab, dass die Kombination von Bevacizumab, Everolimus und Erlotinib möglicherweise wirksam ist. Insbesondere bei Patienten mit refraktärem Kolorektalkarzinom wurden bemerkenswerte Ergebnisse erzielt: Von elf auswertbaren Patienten konnte bei acht (73 %) für 6 bis 40 Wochen die Erkrankung stabilisiert werden. Die Kombination eines Angiogenese-Hemmers mit einem mTOR-Hemmer und einem Hemmstoff des EGFR-Wegs erscheint klinisch sinnvoll. Durch Angriff an verschiedenen angiogenetischen Wegen konnte das Tumorstadium stärker gehemmt und eine Resistenz besser umgangen werden.

Quellen

- Yao JC, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.
- Jac J, et al. A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.
- Johnston PB, et al. Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) for patients with relapsed or refractory lymphoma. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.
- Bendel JC, et al. Results of a phase I study of bevacizumab, everolimus, and erlotinib in patients with advanced solid tumors. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.

sh

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Kongresse, Symposien, Konferenzen

T-ALL, T-LBL

Nelarabin wirksam bei rezidivierter oder therapierefraktärer Erkrankung

Mit Nelarabin kann bei Patienten mit malignen Erkrankungen der T-Zellreihe (T-ALL, T-LBL), die bereits mehrfach ein Rezidiv erlitten haben oder auf die Therapie bislang nicht ansprechen, häufig eine Remission erzielt werden; so die Ergebnisse von Phase-II-Studien mit sowohl Kindern als auch Erwachsenen. Diese Daten wurden auf einer Pressekonferenz von GlaxoSmithKline im Rahmen der 12. Jahrestagung der European Hematologic Association in Wien am 7. Juni vorgestellt.

Nelarabin erhielt am 22. August 2007 die europäische Zulassung und steht unter dem Handelsnamen Atriance® zur Therapie zur Verfügung.

Maligne Erkrankungen der T-Zellreihe wie akute lymphoblastische Leukämie (T-ALL) und lymphoblastisches Lymphom (T-LBL) sind seltene, akut lebensbedrohliche Krebserkrankungen. Sie sind schwieriger zu behandeln als die entsprechenden Erkrankungen der B-Zellreihe. Problematisch sind insbesondere häufige Rezidive.

Eine neue Behandlungsoption für Patienten, die zuvor auf mindestens 2 Chemotherapien nicht angesprochen hatten, steht nun mit Nelarabin (Atriance®) zur Verfügung; die Zulassung der EMEA erfolgte im August 2007. In den USA ist Nelarabin seit 2005 zur Therapie dieser malignen hämatologischen Erkrankungen zugelassen.

Nelarabin (2-Amino-9-β-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purin) ist ein lösliches Prodrug. Nach Demethoxylierung liegt die aktive Wirkform (9-β-D-Arabinofuranosylguanin=ara-G) vor (Abb. 1). In der Zelle wird ara-G wie das natürliche Nucleosid Desoxyguanosin auch phosphoryliert (ara-GTP). Ara-GTP hemmt die Purinnucleosidphosphorylase, ein wichtiges Enzym für die zelluläre Wiederverwertung (salvage pathway) der Purinbasen. Die Purinnucleosidphosphorylase spaltet Inosin/Desoxyinosin in Hypoxanthin und Pentose-1-phosphat, Vorstufen, aus denen erneut Purinnucleotide aufgebaut werden können. Durch die Enzymhemmung akkumuliert zytotoxisches Desoxyguanosin und ara-GTP in den

Zellen. Ara-GTP ist wie Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) Substrat für die DNS-Polymerase; der Einbau von ara-GTP unterbricht die weitere DNS-Synthese, Apoptose wird eingeleitet. Die spezielle Schädigung der Lymphozyten und hier zudem der T-Zellen könnte darauf beruhen, dass in diesen Zellen die Adenosindesaminase-Aktivität größer ist, also die Umwandlung von Nelarabin in ara-G gesteigert ist. Zudem scheint ara-G in T-Zellen in stärkerem Umfang zu ara-GTP phosphoryliert zu werden als in B-Zellen.

Die Daten zur Pharmakokinetik von Nelarabin stammen aus Untersuchungen mit erkrankten Kindern und Erwachsenen. Nelarabin wird als Infusion verabreicht (einstündig bei Kindern, zweistündig bei Erwachsenen), maximale Plasmaspiegel von sowohl Nelarabin als auch ara-G werden direkt nach der Infusion erreicht; Nelarabin wird überwiegend in ara-G umgewandelt, der Rest, 5 bis 10%, wird über die Nieren ausgeschieden. Ara-G wird zu einem größeren Anteil über die Nieren ausgeschieden (etwa 20 bis 30% der verabreichten Nelarabin-Dosis). Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist besondere Vorsicht geboten. Die mittlere Clearance von Nelarabin scheint bei Kindern etwa 30% größer zu sein als bei Erwachsenen.

Die Ergebnisse von Phase-II-Studien mit Kindern und Erwachsenen lie-

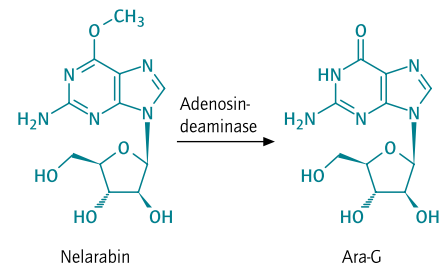


Abb. 1. Nelarabin ist ein wasserlösliches Prodrug; in einer von der Adenosindesaminase katalysierten Reaktion wird Nelarabin demethoxiliert und in die Wirkform ara-G (9-β-D-Arabinofuranosylguanin) überführt.

gen vor; Endpunkte in diesen Studien waren komplette Remission und komplette Remission ohne Normalisierung des Blutbilds. Die komplette Remission war definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von maximal 5%, fehlenden Krankheitszeichen und einer vollständigen Normalisierung des Blutbilds.

CALGB 19801 (Cancer and Leukemia Group B) Ergebnisse Erwachsene

In dieser einarmigen Studie wurden 39 Erwachsene mit T-ALL (n=26) oder T-LBL (n=13) mit Nelarabin behandelt; die Patienten hatten zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Die eingeschlossenen Patienten waren therapierefraktär oder hatten ein Rezidiv erlitten, 28 hatten bereits auf mindestens 2 Therapien zuvor nicht angesprochen oder Rezidive erlitten, bei 11 Patienten hatte bislang eine Therapie versagt. Die meisten Patienten waren an T-ALL erkrankt (61% und 82%). Das mediane Alter der Patienten betrug 34 Jahre.

Nelarabin wurde in einer Dosis von 1,5 g/m² i.v. an den Tagen 1, 3 und 5 gegeben, wobei die Zyklen alle 3 Wochen wiederholt wurden.

18% der Patienten (n=5) mit bereits mindestens 2 Therapien in der Vorgeschichte erreichten eine komplette Remission (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 6–37%), 21% zeigten eine komplette Remission ohne komplette Normalisierung des Blutbilds (95%-KI 8–41%). Bei den Patienten, die eine Therapie zuvor

erhalten hatten, lag der Anteil bei 18 % und 27 % (95%-KI 2–52 % bzw. 6–61 %). Das mediane krankheitsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben betrugen 20 Wochen (95%-KI 11–56 % bzw. 13–36 %).

COG P9673 (Children's Oncology Group) Ergebnisse Kinder

In diese einarmige Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von unter 21 Jahren eingeschlossen. Alle Patienten waren vorthapiert, hatten aber nicht auf die Therapie(n) angesprochen oder Rezidive erlitten.

Zu Beginn war eine Behandlung der Patienten mit 1,2 g/m² (einstündige Infusion) über 5 Tage vorgesehen. Aufgrund der in anderen Studien beobachteten Neurotoxizität wurde diese Dosis auf zunächst 900 mg und später 650 mg/m² reduziert. Die Zyklen wurden alle 3 Wochen wiederholt.

Die Daten von 39 Patienten, die die endgültige Nelarabin-Dosis von 650 mg/m² erhielten und auf mindestens 2 Therapien zuvor nicht angesprochen oder Rezidive erlitten hatten, wurden ausgewertet. Bei den Patienten, die auf eine Therapie zuvor nicht angesprochen oder ein Rezidiv erlitten hatten, wurden die Daten von 31 ausgewertet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 11,5 Jahre, die meisten litten an T-ALL (79 % bzw. 90 %).

5 Patienten mit mindestens 2 Therapien in der Vorgeschichte zeigten eine komplette Remission (13 %; 95%-KI 4–27 %), eine komplette Remission ohne komplette Normalisierung des Blutbilds wurde bei 9 Patienten festgestellt (23 %; 95%-KI 11–39 %).

Von den Patienten mit einer vorangegangenen Therapie betrug der Anteil entsprechend 42 % (n=13) und 48 % (n=15) (95%-KI 25–61 % bzw. 30–67 %).

Die Patienten erhielten zum Teil anschließend eine Stammzelltransplantation. Von jeweils 4 Patienten in den beiden Gruppen (mindestens 2 oder nur eine Vorthapie) kann die Remissionsdauer angegeben werden, sie lag hier bei maximal 9,3 Wochen.

Fazit

Diese Ergebnisse aus der Phase II der klinischen Entwicklung zur Monotherapie mit Nelarabin sind ermutigend, insbesondere da bei Patienten mit mindestens 2

zuvor nicht erfolgreichen Behandlungen eine komplette Remission erreicht werden konnte, die eine Stammzelltransplantation möglich macht und damit die Chance auf eine Heilung bietet. Derzeit laufen Phase-III-Studien.

Die Therapie wird von Experten trotz der dosislimitierenden Neurotoxizität von Nelarabin als viel versprechend bewertet. Neurotoxische Ereignisse wurden von 38 % der Kinder und 72 % der Erwachsenen berichtet. Am häufigsten traten Kopfschmerzen bei Kindern und Somnolenz bei Erwachsenen auf. Weiterhin wurden häufig Hypoästhesie und Neuropathie (sensorisch, motorisch oder beides) beschrieben. Schwere Ereignisse traten bei weniger als 10 % der Behandelten auf, diese waren nach Absetzen der Therapie nicht immer voll reversibel. Eine genaue Beobachtung der Patienten ist daher erforderlich, die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn erste Zeichen unerwünschter neurologischer Ereignisse (≥ Schweregrad 2) auf-

treten. Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkung ist nicht genau bekannt, es könnte sich aber um eine für Purinnucleoside spezifische Toxizität handeln. Auch könnte ein Zusammenhang mit der Hemmung der Purinnucleosidphosphorylase bestehen.

Quellen

- Raphael Clynes, New York (USA), Bertrand Coiffier, Lyon (Frankreich), Martin Glennie, Southampton (Großbritannien), John Leonard, New York (USA), Owen O'Connor, New York (USA). Symposium "Optimizing strategies for targeting CD20 in B-cell lymphoproliferative disorders", im Rahmen der 12. Jahrestagung der European Haematologic Association, Wien, 7. Juni 2007, unterstützt von GlaxoSmithKline.
- Deangelo DJ, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood 2007;109:5136–42.
- Berg SL, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2005;23:3376–82.
- Cohen MH, et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res 2006;12:5329–35.

am

Leitlinien

Posaconazol zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten mit Leukämie empfohlen

Bei der 1st European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL) wurden europäische Leitlinien zur primären antimykotischen Prophylaxe für Leukämie-Patienten erarbeitet. Das Triazol-Antimykotikum Posaconazol ist derzeit die Substanz mit der am besten bewerteten Datenlage.

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS), die unter einer Induktionschemotherapie eine lang andauernde Neutropenie entwickeln, gehören wie auch Empfänger hämatopoetischer Stammzellen mit einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) zur Hochrisikogruppe für invasive Mykosen. Im Rahmen der Erarbeitung der europäischen Leitlinien zur antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit akuter Leukämie wurden nun auch Emp-

fehlungen zur Prophylaxe invasiver Mykosen gegeben.

Die Daten zu Posaconazol wurden von der Arbeitsgruppe mit dem höchsten Evidenzgrad A1 bewertet, und zwar sowohl bei AML- und MDS-Patienten unter Induktionschemotherapie als auch bei Patienten mit einer GvHD nach allogener Stammzelltransplantation. Für Fluconazol wurde ein Evidenzgrad A1 nur bei Patienten



nach Stammzelltransplantation ausgesprochen. Diese Empfehlung basierte auf einer Studie aus den 1990er Jahren. Nach Induktionstherapie bekam Fluconazol dagegen nur den Evidenzgrad C1. Für Itraconazol wurde ein Evidenzgrad mit B1 und C1 festgelegt.

Entscheidend für die positive Bewertung von Posaconazol waren die zwei Anfang des Jahres im New England Journal of Medicine publizierten Vergleichsstudien zur Prävention invasiver Mykosen bei leukämischen Hochrisikopatienten.

In einer randomisierten, offenen, kontrollierten und multizentrischen Studie wurden 602 Patienten mit AML oder MDS mit Posaconazol (n = 304), Fluconazol (n = 240) oder Itraconazol (n = 58) bei prolongierter Neutropenie behandelt. Die Behandlung wurde mit jedem Chemotherapie-Zyklus verabreicht und maximal 12 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Auftreten gesicherter oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Inzidenz invasiver Aspergillosen und das Auftreten von Mykosen bis 100 Tage nach der Randomisierung.

Wie **Abbildung 1** zeigt, traten in der Prophylaxephase in der Posaconazol-Gruppe bei 2 % und in der Vergleichsgruppe bei 8 % der Patienten invasive Mykosen auf. Der Unterschied war mit $p = 0,0009$ signifikant. Die Zahl der Aspergillosen in der Prophylaxephase und die Zahl aller invasiver Mykosen bis Tag 100 wurden in der Posaconazol-Gruppe ebenfalls signifikant stärker verringert als in der Vergleichsgruppe. Die Verbesserung der Gesamtmortalität war in dieser Form nicht so deutlich erwartet worden. Überraschend war sie bis 100 Tage nach Randomisierung um relativ 33 % ($p = 0,04$) geringer als in der Vergleichsgruppe.

In die zweite randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie wurden 600 Patienten mit GvHD nach allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Sie erhielten im Double-Dummy-Design Posaconazol (n = 301) oder Fluconazol (n = 299). Die Therapie dauerte in der Posaconazol-Gruppe im Mittel 80, in der Fluconazol-Gruppe 77 Tage. Primärer Endpunkt war das Auftreten gesicher-

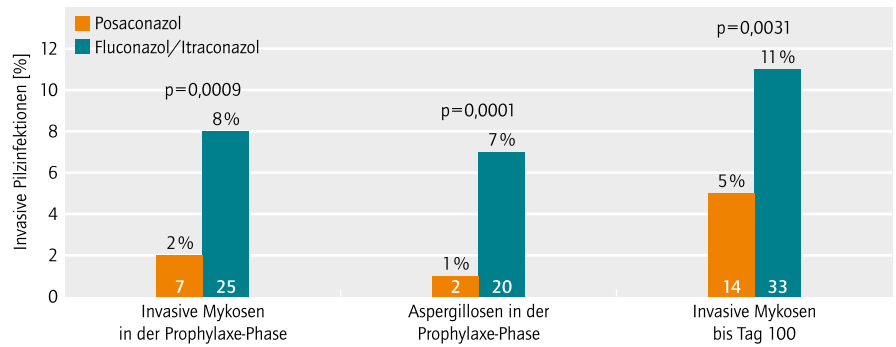


Abb. 1. Gesicherte/wahrscheinliche invasive Mykosen bei Prophylaxe mit Posaconazol oder Fluconazol bzw. Itraconazol während der Prophylaxe (mittlere Dauer 29 d bzw. 25 d) und bis Tag 100 nach Randomisierung [nach Cornely et al., 2007]

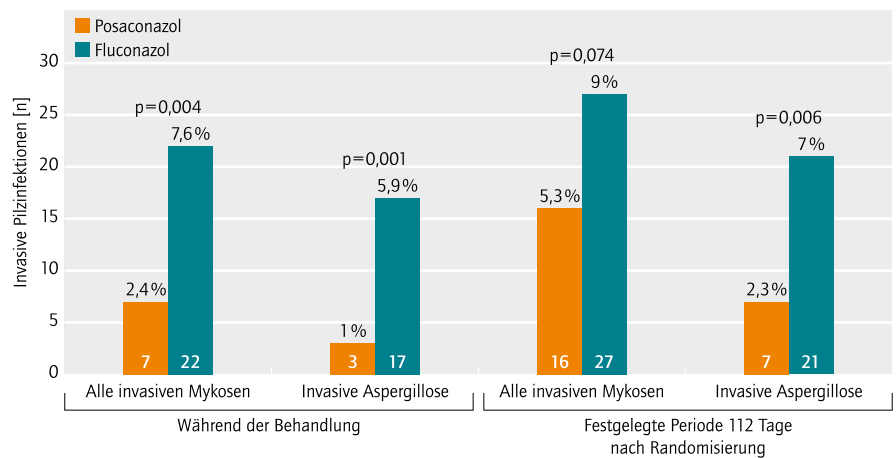


Abb. 2. Gesicherte/wahrscheinliche invasive Mykosen bei Prophylaxe mit Posaconazol oder Fluconazol während der Behandlung und 112 Tage nach Randomisierung bei Patienten nach HSZT mit GvHD [nach Ullmann et al., 2007]

ter/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen bis Woche 16 nach Randomisierung. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Auftreten gesicherter/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen während des Therapiezeitraums, also in der Zeit innerhalb der ersten und letzten Dosis plus sieben Tage. Zunächst sollte laut Protokoll auf Nichtunterlegenheit von Posaconazol getestet werden. Konnte diese nachgewiesen werden, wurde auf Überlegenheit geprüft.

Der primäre Endpunkt wurde bei 9 % der Patienten der Fluconazol- und bei 5,3 % der Patienten in der Posaconazol-Gruppe registriert (**Abb. 2**). Damit konnte die Nichtunterlegenheit von Posaconazol nachgewiesen werden. Am häufigsten wurden invasive Aspergillosen beobachtet, auch ihre Inzidenz konnte durch Posaconazol signifikant gesenkt werden. In der Posaconazol-Gruppe starben weniger Patienten (25 % vs. 28 %). Der Unterschied bei

den durch Pilzinfektionen bedingten Todesfällen war signifikant zugunsten der Posaconazol-Gruppe (1 % vs. 4 %; $p = 0,046$).

Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Therapieregime waren ähnlich.

Quellen

- Dr. A. Ullmann, Prof. Dr. J. Perfect, Prof. Dr. J. Maertens, Priv.-Doz. Dr. O. Cornely, Pressekonferenz veranstaltet von Essex Pharma im Rahmen des 17. Europäischen Kongresses für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten/25. Internationalen Kongresses für Chemotherapie, München, 2. April 2007.
- Ullman A, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host-disease. *N Engl J Med* 2007;356:335–47.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348–59.

sh

Impfungen

Neue Empfehlungen!

Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat im Juli 2007 ihre Impfempfehlungen aktualisiert: Geänderte Anwendungshinweise oder präzisierte Empfehlungen betreffen insbesondere die Schutzimpfungen gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR), Hepatitis A, Hepatitis B, Meningokokken, Pneumokokken und FSME.

Bereits im März 2007 empfahl die STIKO die Impfung aller 12 bis 17 Jahre alten Mädchen gegen Humane Papillomaviren (HPV), die Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Bei der Masern-Impfung wurde der Kreis derjenigen erweitert, die im Zusammenhang mit einem beruflichen Erkrankungsrisiko geimpft werden sollten, sofern sie nicht aufgrund einer durchgemachten Masernerkrankung geschützt sind. Empfohlen wird die Impfung nun für Beschäftigte aller Fachrichtungen des Gesundheitswesens mit Kontakt zu Patienten und in allen Gemeinschaftseinrichtungen. Die STIKO betont die Notwendigkeit

von Impfungen nach Kontakt zu Masernkranken und erweitert die Impfempfehlung auf alle Kontaktpersonen, die nicht oder nur einmal geimpft sind oder deren Immunstatus unklar ist. Im Jahr 1995 hat die STIKO die generelle Hepatitis-B-Impfung für alle Säuglinge, Kinder und Jugendliche ausgesprochen. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Dauer des Infektionsschutzes und zum Schutz vor der Erkrankung begründen derzeit keine generelle Wiederimpfung aller Säuglinge, Kinder und Jugendlichen. Wiederimpfungen sind unverändert für bestimmte Risikopersonen empfohlen.

Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung werden aufgrund des am 1. April 2007 in Kraft getretenen GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes künftig Anspruch auf Leistungen für Schutzimpfungen haben (zuvor war die Kostenübernahme durch die Kassen freiwillig). Voraussetzung ist, dass die Impfungen in der Schutzimpfungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgeführt sind. Über die aktuellen Empfehlungen muss der G-BA innerhalb von drei Monaten entscheiden.

Die STIKO-Empfehlungen wurden im Epidemiologischen Bulletin 30/2007 veröffentlicht (siehe www.rki.de); sie sind Grundlage der öffentlichen Impfempfehlungen der obersten Landesgesundheitsbehörden (Infektionsschutzgesetz, § 20, Absatz 3).

Quelle

Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts „Neue Empfehlungen der Ständigen Impfkommission veröffentlicht“ vom 30. Juli 2007.

am

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

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

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 13,80, Ausland € 29,88). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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