

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 1
Januar 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Nephroprotektion: Neue Strategien in der Diskussion

1

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Lutz Lachenmayer, Hamburg, und Peter Riederer, Würzburg

Rasagilin

2

Übersichten

Gunnar Wendt-Nordahl, Peter Alken und Thomas Knoll, Mannheim

Harnsteinleiden

6

Medikamentöse Therapie und Metaphylaxe

Dieter Pongratz, München

Therapeutische Möglichkeiten bei Fibromyalgie

13

Consensus

Therapie der Herzinsuffizienz

17

Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

23

Schlaganfall: Antihypertensive Therapie nach Schlaganfall

Schlaganfallprävention: Prävention von Mikroembolien bei hochgradiger

Stenose der A. carotis interna

Myokardinfarkt: Reviparin-Natrium reduziert Sterblichkeit und Reinfarktrate

Perkutane Koronarintervention: Tirofiban verhindert endotheliale Dysfunktion

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten: Tirofiban mit höherer Bolusdosis?

Therapiehinweise

27

Restless-Legs-Syndrom: Niedrig dosiertes Pramipexol lindert Symptome

HBV/HCV-HIV-Koinfektion: Therapieempfehlungen der EASL

Diabetes mellitus: Bessere Stoffwechseleinstellung durch Basalinsulin und orale Therapie

Multiresistente Krankheitserreger: Schneller Nachweis von MRSA

Impressum

30

Nephroprotektion: Neue Strategien in der Diskussion

Vorbeugen ist besser als heilen! Diese alte Volksweisheit gilt insbesondere für die Nephrologie; denn bei vielen Nierenerkrankungen, insbesondere der *chronischen Niereninsuffizienz*, ist bisher kein kurativer Ansatz erkennbar. Auch die ersten Ergebnisse experimenteller Untersuchungen mit Stammzellen bleiben vorerst eine zwar bestechende, aber doch utopisch anmutende Vision, so das Ergebnis des diesjährigen Nephrologenkongresses (17. bis 20. September 2005 in Saarbrücken).

Die besondere *Schutzbedürftigkeit* der Niere ergibt sich auch daraus, dass dieses Organ eine Reihe von organübergreifenden homöostatischen, immunologischen und hormonellen Wirkungen entfaltet. Dazu kommt, dass Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus *Komplikationen* vor allem an der Niere entwickeln. Diese renalen Endorganschäden verlaufen in ihren Anfangsstadien meist asymptomatisch, so dass die Niere als stiller „Killer“ einer besonderen Aufmerksamkeit im Sinne der Protektion bedarf. Mit der Entdeckung des Renin-Angiotensin-Systems und von Angiotensin II als zentralem Agens bei der Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz und der Entwicklung von Substanzen zur Ausschaltung dieses Hormons – der *ACE-Hemmer* und *AT₁-Blocker* – standen erstmals spezifische medikamentöse Präventionsstrategien zur Verfügung, deren nephroprotektive über die blutdrucksenkende Wirkung hinausgeht. In großen klinischen Studien konnte dies anhand harter klinischer Endpunkte dokumentiert werden. Dies gilt für ACE-Hemmer insbesondere beim Typ-1-Diabetiker, für AT₁-Blocker beim Typ-2-Diabetiker. In einer direkten Vergleichsstudie bei hypertonen Typ-2-Diabetikern waren die klinischen Effekte beider Substanzgruppen vergleichbar. Somit ist die Gabe eines ACE-Hemmers oder AT₁-Blockers bei allen Diabetikern und Hypertonikern mit beginnender Nephropathie heute ein Muss.

Das erste Alarmsymptom einer beginnenden hypertensiven oder diabetischen Nephropathie ist die *Mikroalbuminurie*. Eine solche ist jedoch nicht nur der früheste Indikator für eine Nierenschädigung, sondern signalisiert auch ein deutlich erhöhtes *generelles vaskuläres Risiko*. Ob die *Proteinurie* ein eigenständiger pathogenetisch relevanter Risikofaktor für atherothrombotische Ereignisse ist oder nur als Risikoindikator gesehen werden kann, ist umstritten. Unbestritten jedoch ist, dass eine *Abnahme der Proteinurie* nicht nur die Progression der chronischen Niereninsuffizienz hemmt, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko senkt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Proteinurie die interstitielle Fibrosierung des Nierenparenchyms stimuliert und somit im Sinne eines Circulus vitiosus das Fortschreiten der Nierenerkrankung fördert.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich nun neue Perspektiven und Potenziale für die *medikamentöse Nephroprotektion*. Bisher wurde die Dosis eines ACE-Hemmers oder AT₁-Blockers orientiert an der Wirkung auf den Blutdruck gewählt, wobei die meisten Patienten einer Kombination mit einem Diuretikum, Betablocker oder Calciumkanalblocker bedürfen. Erste experimentelle und klinische Untersuchungen ergaben nun, dass auch bei optimaler Blutdruckeinstellung die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AT₁-Blocker oder eine ultrahohe Dosis eines AT₁-Blockers noch stärker antiproteinurisch wirken als eine Monotherapie mit einer dieser beiden Substanzen. Vieles spricht dafür, dass bei hypertonen Diabetikern in Zukunft nicht nur die *Höhe des Blutdrucks*, sondern das *Ausmaß der Proteinurie* als wichtiges therapeutisches Zielkriterium angesehen werden sollte.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Rasagilin

Lutz Lachenmayer, Hamburg, und Peter Riederer, Würzburg

Rasagilin (N-Propargyl-1-[R]-aminoindan) ist ein neuer, selektiver irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase B (MAO-B). Es ist in der EU unter dem Handelsnamen Azilect® für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms in der Monotherapie und in der Kombinationsbehandlung bei Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rasagilin ist durch randomisierte Studien gut dokumentiert (Monotherapie: TEMPO-Studie, Kombinationstherapie: PRESTO-, LARGO-Studie). Bei der frühen Monotherapie ist eine symptomatische Wirksamkeit und die Verzögerung einer dopaminergen Therapie belegt und ein zusätzlicher krankheitsmodifizierender Effekt wahrscheinlich. Bei der Kombinationsbehandlung entsprechen die Ergebnisse (Verlängerung der On-Zeit) einer Einmalgabe von 1 mg Rasagilin der Wirkung von Entacapon (200 mg zu jeder Levodopa-Dosis). Studien zur Kombination einer COMT-Hemmung (mit Entacapon) und einer Hemmung der MAO-B (mit Rasagilin) liegen noch nicht vor. Ein Evidenz-basierter Vergleich mit Selegilin ist noch nicht möglich.

Arzneimitteltherapie 2006;24:2–5.

Rasagilin (N-Propargyl-1-[R]-aminoindan) ist ein selektiver irreversibler MAO-B-Hemmer der zweiten Generation. Die Spezifität der MAO-B-Hemmung ist in vitro und in vivo gut belegt; die MAO-B-Hemmung ist bis zu 100fach stärker als die MAO-A-Hemmung [6, 11, 15, 29]. Rasagilin hemmt die MAO-B 5- bis 10fach stärker als das bisher verfügbare Selegilin [29, 31]. Rasagilin wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke. Seine *Bioverfügbarkeit* beträgt etwa 36% und wird durch Mahlzeiten nicht beeinträchtigt. Wie Selegilin wird auch Rasagilin in der Leber metabolisiert. Bei Selegilin entstehen dabei Desmethyl-Selegilin und Amphetamin sowie Metamphetamin. Der Rasagilin-Metabolit ist *Aminoindan*, das keine vasoaktiven Effekte, wahrscheinlich aber neuroprotektive Potenzen hat [1, 25, 27].

Die kurze Halbwertszeit von Rasagilin (0,6–2 h) ist für die klinische Anwendung auch bei einmal täglicher Applikation ohne Bedeutung, da nach irreversibler Hemmung die Wiederherstellung der MAO-Aktivität von der

Syntheserate des Enzyms bestimmt wird [24,30]. Die *neuroprotektive Potenz* von Rasagilin ist in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Modellen belegt (Übersicht bei [18, 31]). Rasagilin schützt vor der Toxizität von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA; [3]) und Methylphenyltetrahydropyridin (MPTP; [16]) sowie vor der Glutamatoxizität in Kulturen hippocampaler Neuronen [12], vermindert das Ausmaß einer zerebralen und renalen Ischämie in der hypertensiven Ratte [9] und hat neuroprotektive Effekte gegen die Schädigung von zerebellären Körperzellen durch verschiedene Substanzen [4]. Der Rasagilin-Metabolit Aminoindan wirkt einer Neuroprotektion nicht entgegen (im Gegensatz zum Selegilin-Metaboliten Metamphetamin) und hat offenbar eigene neuroprotektive Eigenschaften [2].

Wirksamkeit von Rasagilin

Die symptomatische Wirksamkeit von Rasagilin ist für frühe und späte Stadien der Parkinson-Krankheit durch randomisierte Studien gut belegt (TEMPO-, PRESTO-, LARGO-Studie) [20–23].

Rasagilin in der Frühphase der Parkinson-Krankheit

In der *TEMPO-Studie* [20] wurden 404 Parkinson-Patienten mit knapp einjährigem Krankheitsverlauf, die noch keine dopaminerge Medikation benötigten, in drei Gruppen randomisiert (Plazebo, 1 mg/Tag Rasagilin, 2 mg/Tag Rasagilin). Nach einer Woche Eintitrierung (die 2-mg-Gruppe erhielt in der ersten Woche nur 1 mg/Tag Rasagilin) folgte eine Studienphase von 25 Wochen. Primäres Bewertungskriterium war die *Änderung des UPDRS-Gesamtscores* (Unified Parkinson's disease rating scale). Nach 26 Wochen war der UPDRS-Gesamtwert in der 1-mg-Gruppe um 4,20 Punkte und in der 2-mg-Gruppe um 3,56 Punkte im Vergleich zu Plazebo verbessert (motorischer Subscore –2,71

Prof. Dr. Lutz Lachenmayer, Neurologische Abteilung, Klinikum Barmbek, Rübenkamp 148, 22307 Hamburg. E-Mail: Lutz.Lachenmayer@ak-barmbek.lbk-hh.de

Prof. Dr. Peter Riederer, Klinik and Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Neurochemisches Labor, Fuchsleinstr. 15, 97080 Würzburg, E-Mail: peter.riederer@mail.uni-wuerzburg.de

**Erstveröffentlichung in Psychopharmakotherapie 2005;12:210–4.*

Tab. 1. PRESTO-Studie [22]: Medikation der Patienten bei Studienbeginn (Plazebo: n = 159; 0,5 mg/Tag Rasagilin: n = 164; 1 mg/Tag Rasagilin: n = 149)

	Plazebo	0,5 mg/Tag Rasagilin	1 mg/Tag Rasagilin
Levodopa	821 mg	750 mg	815 mg
Dopamin-Agonist	69,8%	70,7%	71,8%
Entacapon	40,9%	33,5%	36,2%
Amantadin	23,9%	20,1%	18,1%

Tab. 2. PRESTO-Studie [22]: Änderung der On- und Off-Zeit nach 26 Wochen in den drei Studienarmen (Plazebo, 0,5 mg/Tag Rasagilin, 1 mg/Tag Rasagilin)

	Plazebo	0,5 mg/Tag Rasagilin	1 mg/Tag Rasagilin
Off-Zeit [h]	-0,91	-1,41	-1,85
On-Zeit [h]	+0,79	+1,19	+1,82

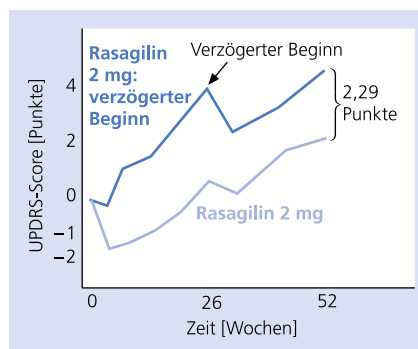
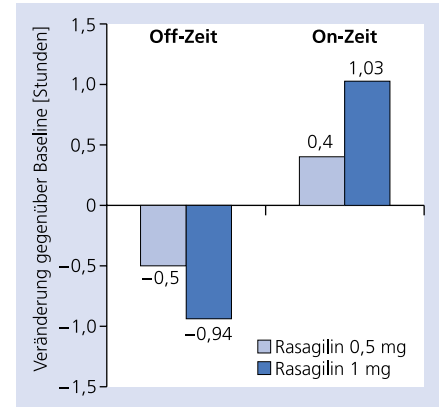
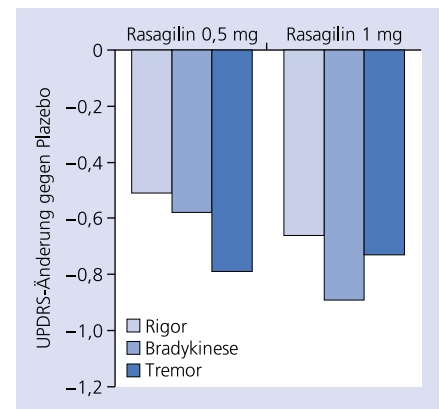
bzw. -1,68; ADL-Subscore [Alltagsaktivitäten] -1,04 bzw. -1,22); zusätzlich hatten sich Parameter der Lebensqualität signifikant gebessert (-2,91 bzw. -2,74). Signifikante Wirkungsunterschiede zwischen der 1-mg- und 2-mg-Rasagilin-Dosis bestanden nicht.

Nach Auswertung der 6-Monats-Ergebnisse der TEMPO-Studie [20] wurden in einer zweiten Studienphase die Patienten der Plazebo-Gruppe für weitere 6 Monate mit 2 mg/Tag Rasagilin weiterbehandelt („delayed start“) [21]. Nach einem Jahr war der UPDRS-Gesamtwert in der Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn (6 Monate Plazebo, dann 6 Monate 2 mg/Tag Rasagilin) um 2,29 Punkte schlechter im Vergleich zu der Gruppe, die von vornherein (12 Monate) 2 mg/Tag Rasagilin erhalten hatte (Abb. 1). In einer offenen Verlängerung der Studie waren die Vorteile einer frühen Behandlung mit Rasagilin auch nach 6,5 Jahren noch nachweisbar [14].

Im Falle eines ausschließlich symptomatischen Effekts von Rasagilin wäre zu erwarten, dass sich der UPDRS-Verlauf der „delayed start“-Gruppe bald an den der Gruppe angleichen würde, die von Anfang an mit 2 mg/Tag Rasagilin behandelt wurde. Die Tatsache, dass dies nicht der Fall war, weist auf krankheitsmodifizierende, möglicherweise neuroprotektive Effekte von Rasagilin hin. Weitere Belege für eine klinische Neuroprotektion durch Rasagilin werden von einer Langzeitstudie erwartet, die derzeit initiiert wird.

Rasagilin in späteren Phasen der Parkinson-Krankheit mit motorischen Komplikationen

In der *PRESTO-Studie* wurden 472 Parkinson-Patienten mit motorischen Komplikationen in drei Gruppen randomisiert (Plazebo, 0,5 mg/Tag Rasagilin, 1 mg/Tag Rasagilin) [22]. Die Patienten befanden sich im Hoehn-&-Yahr-Stadium II, hatten ein durchschnittliches Alter von 63 Jahren, eine Krankheitsdauer von etwa 9 Jahren und eine tägliche Off-Zeit von 6 Stunden. Bei Studienbeginn standen die Patienten unter einer Medikation von Levodopa, zusätzlich waren Dopamin-Agonisten, Entacapon und Amantadin erlaubt (Tab. 1). Nach 26 Wochen ergab sich für beide Dosierungen von Rasagilin eine gegen Plazebo signifikante Verkürzung

**Abb. 1. TEMPO-Studie: Änderung des UPDRS-Scores unter 52-wöchiger Behandlung mit 2 mg/Tag Rasagilin oder bei verzögertem Behandlungsbeginn (26 Wochen Plazebo, danach 26 Wochen 2 mg/Tag Rasagilin). Die Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn („delayed start“) ist nach 52 Wochen um 2,29 UPDRS-Punkte schlechter [mod. nach 21].****Abb. 2. PRESTO-Studie: Änderung der On- und Off-Zeit gegenüber Plazebo unter 0,5 bzw. 1 mg/Tag Rasagilin [mod. nach 22]****Abb. 3. PRESTO-Studie: Unter 0,5 und 1 mg/Tag Rasagilin Besserung aller motorischen Kardinalsymptome (Akinese, Rigor, Tremor) im Vergleich zu Plazebo [mod. nach 22]**

der Off-Zeit und korrespondierend eine Verlängerung der On-Zeit (Tab. 2 und Abb. 2). Die Besserung betraf alle motorischen Kardinalsymptome (Bradykinesie, Rigor, Tremor) (Abb. 3) und Subscore der Lebensqualität (QoL social score mit 0,5 mg/Tag Rasagilin -1,77, mit 1 mg/Tag Rasagilin -1,42). Gegenstand der randomisierten, doppelblinden *LARGO-Studie* (Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily) waren die Effekte einer *MAO-B-Hemmung* durch tägliche Einmalgabe von 1 mg Rasagilin oder einer *Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* durch 200 mg Entacapon zu jeder Levodopa-Dosis im Vergleich mit Plazebo [23]. Die 18-Wochen-Studie umfasste 687 Patienten (Hoehn-&-Yahr-Stadium II) unter stabiler Levodopa-Dosis. Die

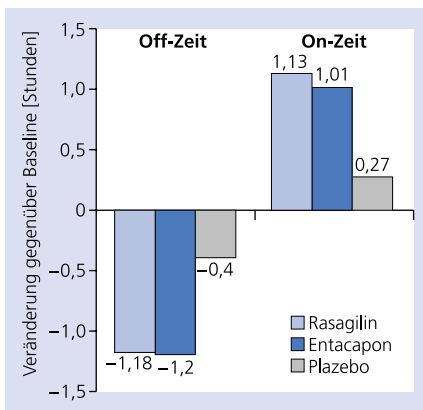


Abb. 4. LARGO-Studie: Änderung der On- und Off-Zeit gegenüber Baseline in den 3 Studienarmen (Placebo, 1 mg Rasagilin 1-mal täglich, 200 mg Entacapon zu jeder Levodopa-Dosis) [mod. nach 23]

mittlere tägliche Levodopa-Dosis lag bei etwa 700 mg (4,8 Einnahmeintervalle), etwa 60% der Patienten hatten zusätzlich einen Dopamin-Agonisten. Ausgeschlossen waren Selegilin und Tolcapon. Primäres Bewertungskriterium waren Veränderungen der täglichen Off-Zeit. Unter Rasagilin (Einmalgabe) und im selben Ausmaß unter Entacapon (200 mg zu jeder Levodopa-Dosis) wurde eine gegen Placebo signifikante Reduktion der Off-Zeit und korrespondierend eine Verlängerung der On-Zeit beobachtet (Rasagilin: off -0,78 Stunden, on +0,86 Stunden; Entacapon off -0,80 Stunden, on +0,74 Stunden) (Abb. 4). Die Verbesserungen betrafen sowohl die On-Phase (Motorik) wie auch die Off-Phase (ADL) und waren funktionell relevant, was durch eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (CGI-Skala) belegt wird (Tab. 3).

Sicherheit von Rasagilin

In den drei wichtigen kontrollierten Studien zu Rasagilin (TEMPO, PRESTO, LARGO) war die Zahl der Stu-

dienabbrüche in den Verum-Armen nicht signifikant unterschiedlich zu den Placebo-Armen. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Gewichtsverlust, Übelkeit, Anorexie) sind offenbar dosisabhängig (s. PRESTO-Studie) [22]. Insbesondere war in allen Studien die Häufigkeit von Schwindel, orthostatischer Hypotonie und von Verwirrtheit, Halluzinationen und Tagesmüdigkeit unter Rasagilin nicht häufiger als unter Placebo [6, 10, 20–23]. Dies gilt allerdings nur bedingt für ältere Patienten (>65 Jahre), wenn Rasagilin in Kombination mit Levodopa gegeben wird [5, 13].

Sympathomimetische Nebenwirkungen („cheese effect“) sind unter der Dosierung von 1 mg/Tag Rasagilin nicht zu erwarten, der Blutdruckverlauf war in allen Studien unauffällig und nicht different zu Placebo [20–23]. Einige Patienten der TEMPO- und PRESTO-Studie zeigten nach oraler Tyraminbelastung (75 bzw. 50 mg) keine Blutdruckveränderungen [19, 20].

Dyskinesien unter Rasagilin

In der PRESTO-Studie [22] verkürzte sich die Off-Zeit unter 0,5 mg/Tag Rasagilin um 0,5 Stunden, dabei traten keine Dyskinesien auf. Unter 1 mg/Tag Rasagilin betrug die Abnahme der Off-Zeit gegenüber Placebo 0,94 Stunden, 32% der dadurch gewonnenen On-Zeit waren allerdings von Dyskinesien betroffen. Die Dyskinesien führten nicht zum Studienabbruch; in der täglichen Praxis kann man ihnen durch Reduktion der Levodopa-Dosis entgegenwirken. Die LARGO-Studie [23] zeigte, dass unter 1 mg/Tag Rasagilin nur ein sehr geringer Anteil der On-Zeit (0,23 Stunden) durch behindernde Dyskinesien belastet war ohne signifikante Unterschiede zur Entacapon- und Placebo-Gruppe;

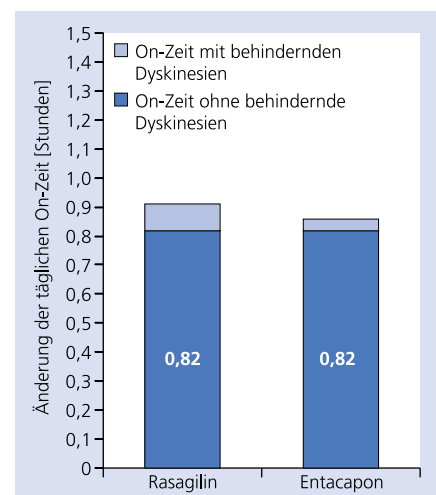


Abb. 5. LARGO-Studie: Änderung der täglichen On-Zeit mit und ohne behindernde Dyskinesien gegenüber Placebo unter Rasagilin beziehungsweise Entacapon [mod. nach 23].

die On-Zeit ohne Dyskinesien war in der Rasagilin- und Entacapon-Gruppe signifikant gegenüber Placebo verlängert (Abb. 5).

Vergleich mit anderen Hemmern der MAO-B

In Deutschland ist als MAO-B-Hemmer zur Behandlung der Parkinson-Krankheit neben Rasagilin seit längerem Selegilin zugelassen. Selegilin ist effektiv in der Monotherapie und in der Kombinationsbehandlung und kann den Zeitpunkt des Einsatzes von Levodopa verzögern; für eine Prävention von motorischen Komplikationen gibt es keine ausreichende Evidenz [25, 31]. Präklinische Hinweise auf eine neuroprotektive Wirkung von Selegilin konnten durch klinische Studien bisher nicht bestätigt werden [24].

Selegilin-Schmelztabletten („Zydis-Selegilin“, Xilopar™ 1,25 mg) sind eine galenische Form von Selegilin, die den First-Pass-Effekt in der Leber umgeht und kaum amphetaminartige Metaboliten erzeugt. 1,25 mg der Substanz bewirken eine irreversible Hemmung der MAO-B, das Ausmaß der Hemmung und die klinische Wirkung entsprechen dem Effekt von 10 mg Selegilin als Tablette [7, 8]. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass mit

Tab. 3. LARGO-Studie: Änderung der sekundären UPDRS-Endpunkte (motor-on und ADL-off) und der Clinical-Global-Improvement-Skala gegen Placebo unter Rasagilin und Entacapon; *p < 0,006, **p < 0,002, *p < 0,001 vs. Placebo [mod. nach 23]**

	Rasagilin	Entacapon
Motorische Funktion im „on“	-2,94 ***	-2,73 ***
ADL im „off“	-1,71 ***	-1,38 *
CGI (clinical global improvement)	-0,86 ***	-0,72 **

1,25 mg/Tag die Off-Zeit nach 4 bis 6 Wochen um 9,9 Prozentpunkte (41,5 % → 31,6 %) und mit 2,5 mg/Tag nach 10 bis 12 Wochen um 13,2 Prozentpunkte (→ 28,3 %) reduziert war. Die Off-Zeit war nach Woche 12 um 2,2 Stunden pro Tag reduziert (im Vergleich zu 0,6 Stunden in der Placebo-Gruppe). Die On-Zeit ohne Dyskinesien war nach Woche 12 um 1,8 Stunden pro Tag verlängert [28]. Vergleichende klinische Studien zu den verschiedenen Hemmern der MAO-B liegen bisher noch nicht vor.

Indikationen für Rasagilin

Rasagilin ist zugelassen für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie bei Patienten mit motorischen Fluktuationen. Eine *Monotherapie* ist symptomatisch effektiv und kann den Zeitpunkt für die Notwendigkeit eines Einsatzes von dopaminergen Substanzen (Levodopa oder Dopamin-Agonist) hinauszögern. Ein Evidenz-basierter Vergleich der Wirksamkeit mit anderen MAO-Hemmern (Selegilin als Tablette oder Schmelztablette) ist derzeit noch nicht möglich. Eine neuroprotektive Wirkung von Selegilin konnte bisher nicht durch klinische Studien belegt werden, ist aber aufgrund der präklinischen Daten zu erwarten [24]. Die ebenfalls günstigen präklinischen Befunde zu einer Neuroprotektion durch Rasagilin (s. o.) haben durch die TEMPO-Studie [21] eine erste klinische Bestätigung erfahren; weitere Untersuchungen sind aber erforderlich, um einen krankheitsmodifizierenden Effekt von Rasagilin zu bestätigen.

In der *Kombinationsbehandlung* (mit Levodopa oder Agonisten) ist Rasagilin signifikant wirksam und bewirkt eine Verlängerung der On-Zeit mit entsprechender Verkürzung der Off-Zeit. Dabei ist die Wirkung einer Einmalgabe von 1 mg/Tag Rasagilin dem Effekt einer COMT-Hemmung (durch 200 mg Entacapon zu jeder Levodopa-Dosis) vergleichbar. Bei der Behandlung von Wearing-off-Fluktuationen ist Rasagilin also eine Alternative zu Entacapon [17].

Es ist aber auch wahrscheinlich, dass man durch Kombination einer COMT-Hemmung (durch Entacapon) mit einer MAO-B-Hemmung (durch Rasagilin) einen zusätzlichen klinischen Effekt erreichen kann. Es wäre sehr wünschenswert, dies durch klinische Studien zu belegen. Ein günstiger Effekt auf die On-Zeit ist auch zu erwarten, wenn die Patienten mit einem Dopamin-Agonisten behandelt werden (etwa 60 % der Patienten in der LARGO-Studie nahmen neben Levodopa auch einen Dopamin-Agonisten) [23].

In der täglichen Praxis sehen wir viele gut informierte Patienten, die bei der Erstdiagnose eines Parkinson-Syndroms mit der Einnahme einer dopaminergen Substanz zögern, weil sie befürchten, dadurch die Entwicklung eines Spätsyndroms mit motorischen Komplikationen zu beschleunigen. Für diese De-novo-Patienten ist eine Monotherapie mit Rasagilin in der ersten Krankheitsphase eine gute Alternative mit nachgewiesener symptomatischer Wirkung und der begründeten Option auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt [26].

Rasagiline

Rasagiline is a new second-generation, selective, irreversible inhibitor of monoamine oxidase type B. It is approved in the EU for the treatment of Parkinson's disease (monotherapy and adjunctive therapy in patients with motor fluctuations). The efficacy and safety of rasagiline is documented in randomized studies (monotherapy: TEMPO-study, adjunctive therapy: PRESTO-, LARGO-study). In early monotherapy of currently untreated patients rasagiline is symptomatically effective, can delay the need for dopaminergic therapy and may modify the course of the disease. In adjunctive therapy 1 mg rasagiline given once daily is as effective as entacapone (200 mg to each dose of levodopa) in decreasing off-time. Studies on a combination of COMT-inhibition (with entacapone) and MAO-B-inhibition (with rasagiline) are lacking. Evidence-based comparison with other inhibitors of MAO-B (selegiline, Zydiselegiline) is currently not available.
Keywords: Rasagiline, idiopathic Parkinson syndrome, monotherapy, motor fluctuations, neuroprotection

Literatur

1. Abassi ZA, Binah O, Youdim MBH. Br J Pharmacol 2004;143:371–8.
2. Bar Am O, Amit T, Youdim MBH. Neurosci Lett 2004;355:169–72.

3. Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, et al. Exp Neurol 2004;187:455–9.
4. Bonne-Barkay D, Ziv N, Finberg JPM. Neuropharmacology 2005;48:406–16.
5. Chen JJ, Berchou RC. Pharmacotherapy 2004;24:1448.
6. Chen JJ, Swope DM. J Clin Pharmacol 2005;45:878–94.
7. Clarke A, Brewer F, Johnson ES, Mallard N, et al. J Neural Transm 2003;110:1241–55.
8. Clarke A, Johnson ES, Mallard N, Corn TH, et al. J Neural Transm 2003;110:1257–71.
9. Eliash S, Speiser Z, Cohen S. J Neural Transm 2001;108:909–23.
10. Elmer L, Parkinson study group. Mov Disord 2005;20:S138.
11. Finberg JPM, Youdim MBH. Br J Pharmacol 1985;85:541–6.
12. Finberg JPM, Lamersdorf I, Commissiong JW, Youdim MBH. J Neural Transm 1996;48:95–101.
13. Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, et al. Mov Disord 2005;20:S81.
14. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, et al. Mov Disord 2005;20:S75, 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Berlin, 5.–9. Juni 2005 [Poster].
15. Hubalek F, Binda C, Li M, Herzig Y, et al. J Med Chem 2004;47:1760–6.
16. Kupsch A, Sautter J, Götz ME, Breithaupt W, et al. J Neural Transm 2001;108:985–1009.
17. Lachenmayer L, Fuchs G, Hueber R, Ludolph AC, et al. Akt Neurol 2005;32(Suppl 3):S110–2.
18. Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MBH. Brain Res Rev 2005;48:379–87.
19. Marcaida JA. Mov Disord 2005;20:S133.
20. Parkinson study group. Arch Neurol 2002;59:1937–43.
21. Parkinson study group. Arch Neurol 2004;61:561–6.
22. Parkinson study group. Arch Neurol 2005;62:241–8.
23. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, et al. Lancet 2005;365:947–54.
24. Riederer P, Lachenmayer L. J Neural Transm 2003;110:1273–8.
25. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Curr Med Chem 2004;11:2033–43.
26. Schapira A, Bate G, Kirkpatrick P. Rasagiline. Nature Rev 2004;4:625–6.
27. Siddiqui MA, Plosker GL. Drugs Aging 2005;22:83–91.
28. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, et al. Mov Disord 2004;19:426–34.
29. Youdim MBH, Gross A, Finberg JP. Br J Pharmacol 2001;132:500–6.
30. Youdim MBH, Tipton KF. Parkinsonism Relat Disord 2002;8:247–53.
31. Youdim MBH, Riederer P (Hrsg). Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. Im Druck.

Harnsteinleiden

Medikamentöse Therapie und Metaphylaxe

Gunnar Wendt-Nordahl, Peter Alken und Thomas Knoll, Mannheim

Die meisten Harnsteinpatienten stellen sich erstmals mit einer akuten Nierenkolik vor, deren symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) und Opioiden erfolgt. Refraktäre Schmerzen erfordern eine Entlastung der Niere durch Harnleiterschienung oder perkutane Nephrostomie. Manifeste Nieren- und Harnleitersteine werden heute für den Patienten wenig belastend mit minimal-invasiven Therapieverfahren entfernt. Nur bei den radiologisch nicht-schattengebenden Harnsäuresteinen wird eine medikamentöse Chemolitholyse empfohlen.

Die Häufigkeit der Steinerkrankung und deren hohe Rezidivneigung erfordern die Identifikation von Risikopatienten nach dem Steinereignis und eine entsprechende diätetische und medikamentöse Metaphylaxe. Hierzu erfolgt bei allen Patienten eine orientierende metabolische Diagnostik, um zugrunde liegende Stoffwechselstörungen zu identifizieren. Hochrisikopatienten erhalten eine erweiterte Stoffwechselabklärung, die eine zweimalige 24h-Urinuntersuchung beinhaltet. Obwohl eine Rezidivsteinbildung nicht immer verhindert werden kann, kann eine suffiziente Steinmetaphylaxe, die Compliance des Patienten vorausgesetzt, die Frequenz signifikant reduzieren. Dies ist nicht zuletzt in Zeiten hohen ökonomischen Drucks erstrebenswert, da eine Reduktion der Steinereignisse die Häufigkeit

notwendiger urologischer Interventionen senkt. Diese sind meist mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden und signifikant teurer als die Kosten der Metaphylaxe. Eine konsequent durchgeführte Steinmetaphylaxe ist also sowohl für den Patienten als auch für das Budget der Kostenträger mit Vorteilen verbunden.

Die vorliegende Arbeit gibt, unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, einen Überblick über die medikamentösen Möglichkeiten der Steintherapie sowie die Diagnostik und Durchführung der Steinmetaphylaxe.

Arzneimitteltherapie 2006;24:6–12.

Das Harnsteinleiden ist mit einer Prävalenz von 4 bis 15 % [1] den Volkskrankheiten zuzurechnen. In Ländern mit heißen und trockenen klimatischen Bedingungen erreicht die Prävalenz sogar bis zu 20 % [1]. In Deutschland steigen Inzidenz und Prävalenz der Urolithiasis seit einiger Zeit. Hesse et al. beobachteten im Zeitraum zwischen 1979 und 2001 einen Anstieg der Prävalenz von 4 % auf 4,7 % und einen Anstieg der jährlichen Inzidenz von 0,54 % auf 1,47 % in einer repräsentativen Stichprobe [2]. Obwohl der überwiegende Teil der Harnsteine spontan abgeht, führt die Mobilisierung des Steins in den Harnleiter häufig zu einer behandlungsbedürftigen Nierenkolik. Aus diesem Grund wird auch für asymptomatische Steine ab einer Größe von 4 mm eine Therapie empfohlen [3].

Während eine akute Kolik vor allem medikamentös behandelt wird, stellt die

Tab. 1. Wichtigste Steinarten und ihre Häufigkeit [48]

Chemische Bezeichnung	Mineral	Häufigkeit [%]
Calciumoxalat-Monohydrat	Whewellit	70–75
Calciumoxalat-Dihydrat	Weddellit	19
Harnsäure	Uricit	10–15
Magnesium-Ammoniumphosphat	Struvit	5–7
Calciumcarbonat (Carbonatapatit)	Dahllit	4–6
Calciumhydrogenphosphat	Brushit	0,5–1,0
Cystin	–	0,5–1,0

definitive Steinsanierung nicht spontan abgangsfähiger Konkreme eine Domäne der minimal-invasiven, interventionellen Steinbehandlung dar. Je nach Lokalisation und Größe der Steine kommen dabei die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die Ureterorenoskopie (URS) und die perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL) zum Einsatz. Offen chirurgische oder laparoskopische Verfahren stellen Ausnahmeindikationen dar.

Da die Rezidivrate der Urolithiasis mit bis zu 70 % sehr hoch ist, kommt der Sekundärprophylaxe (Metaphylaxe) ein hoher Stellenwert zu. Um eine sinnvolle Metaphylaxe betreiben zu können, ist zunächst eine genaue Diagnostik notwendig. Basismaßnahme ist hierbei die Analyse des entfernten Konkremens. Grundsätzlich wird zwischen calcium-

Gunnar Wendt-Nordahl, Peter Alken, Thomas Knoll, Urologische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68135 Mannheim, E-Mail: gunnar.wendt-nordahl@uro.ma.uni-heidelberg.de

haltigen (etwa 75 %; Calciumoxalat, Calciumphosphat) und nicht-calciumhaltigen (Struvit, Cystin, Harnsäure) Harnsteinen unterschieden. Die häufigsten chemischen Steinzusammensetzungen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Steinentstehung

Grundsätzlich wird zwischen freier und fixierter Steinbildung unterschieden. Zur freien Kristallisation im Nierenbecken-Kelchsystem kommt es prinzipiell bei Überschreitung des Löslichkeitsprodukts lithogener Substanzen wie Calciumsalze, Oxalat oder Harnsäure. Inhibitorische Substanzen wie Citrat oder Magnesiumionen verhindern eine Kristallisation. Allerdings scheiden auch Gesunde eine erhebliche Menge an Kristallen aus, so dass ein Überschreiten des Löslichkeitsprodukts allein eine Steinbildung nicht ausreichend erklärt [4]. Tatsächlich scheint eine ausschließlich freie Lithogenese nur bei Harnsäure, Cystin und Infektsteinen eine Rolle zu spielen.

Die Pathogenese der häufigsten Gruppe, der calciumhaltigen Steine, ist bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird aber von einer primär fixierten Steinbildung ausgegangen, wobei der Ort der primären Steinbildung noch nicht genau bekannt ist. Jüngere Arbeiten sprechen aber für eine Bildung im Interstitium der Nierenpapille und bestätigen Beobachtungen von Randall aus den 30er Jahren [5, 6].

Medikamentöse Therapie der akuten Nierenkolik

Die akute Nierenkolik, ausgelöst durch ein Konkrement, das nach Mobilisation den Ureter blockiert, ist ein dramatisches Ereignis und mit heftigsten Schmerzen verbunden. Ein rasches therapeutisches Handeln ist sowohl zur Schmerzreduktion als auch zur Prävention von Komplikationen (Fornixruptur, infizierte Harnstauungsniere) indiziert. Die Behandlung der akuten Kolik erfolgt in den meisten Fällen konservativ. Eingesetzt werden in erster Linie nicht-

steroidale Entzündungshemmer (NSAR) wie Diclofenac (z. B. Voltaren®) in einer Dosierung von 75 mg oral oder intramuskulär oder 100 mg als Suppositorium. Verschiedene Studien haben gezeigt, das NSAR bei der akuten Kolik anderen Schmerzmitteln überlegen sind. So wurde für Diclofenac beispielsweise eine bessere Wirkung gegenüber zentral wirkenden Analgetika beschrieben [7, 8]. Dies wird durch die maßgebliche Beteiligung von Prostaglandinen an der Entstehung des Kolikschmerzes erklärt [9, 10]. Kontraindikationen für NSAR stellen Magen-Darm-Ulzera sowie eine höhergradige Niereninsuffizienz dar. Weiterhin kann durch NSAR eine durch die Obstruktion bedingte Nierenfunktionsstörung verschlechtert werden, weshalb eine engmaschige Kontrolle der Retentionswerte nötig ist. Selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wie Celecoxib (Celebrex®) weisen gegenüber den herkömmlichen NSAR weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf und sind bei zu erwartenden urologischen Eingriffen wegen ihrer geringeren Hemmung der Thrombozytenaggregation zumindest theoretisch von Vorteil [11]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann alternativ Metamizol (z. B. 1 g intravenös als Kurzinfusion, z. B. Novalgin®) appliziert werden. Die Gabe von Butylscopolamin (Buscopan®) ist weit verbreitet. Die Substanz ist jedoch im Vergleich mit den NSAR schwächer wirksam [12], weshalb sie während einer akuten Nierenkolik allenfalls zusätzlich gegeben werden sollte.

Reichen periphere Analgetika bei stärksten Kolikschmerzen nicht aus, so können diese mit zentral wirkenden Analgetika, zum Beispiel Pethidin (z. B. Dolantin®) in einer Dosierung von 100 mg intravenös als Bolus oder 250 mg/24 h intravenös über Infusomat kombiniert werden.

Die früher betriebene „Schwemmtherapie“ mit Zufuhr von 3 bis 4 l Infusion pro Tag wird nicht mehr durchgeführt. Zwar konnte eine höhere Abgangsrate durch den erhöhten hydrostatischen Druck nachgewiesen werden [13], dieser führt aber auch vermehrt zu Schmerzereignissen bis hin zur Fornixruptur.

Ist durch konservative Maßnahmen keine suffiziente Schmerzreduktion möglich oder besteht eine symptomatische Harnwegsinfektion mit dem Risiko einer Urosepsis, so sollte eine notfallmäßige Entlastung der gestauten Niere erfolgen. Auf klinische Zeichen wie Fieber oder Flankenklumpfschmerz sowie laborchemische Entzündungsparameter wie eine Leukozytose oder CRP-Erhöhung sollte daher besonders geachtet werden. Zur Harnableitung wird eine Harnleiterschiene (DJ- oder „Pigtail-Katheter“) eingelegt oder eine perkutane Nephrostomie (PCN) vorgenommen.

Steinsanierung

Die Steinsanierung manifester Harnsteine wird heutzutage vorwiegend durch minimal-invasive Therapieverfahren erreicht. Je nach Lage, Größe und Steinzusammensetzung können die Steine mit extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL) zertrümmert oder mit endoskopischen Techniken wie der Ureterorenoskopie (URS) oder der perkutanen Nephrolitholapaxie (PCNL) entfernt werden. Während mit den endoskopischen Verfahren meist eine vollständige Steinsanierung möglich ist, hinterlässt die ESWL-Behandlung zunächst häufig Restfragmente, die bei einer Größe < 4 mm als spontanabgangsfähig und klinisch nicht signifikant angesehen werden [14].

Harnsäuresteine nehmen insofern eine Sonderstellung unter den Harnsteinen ein, als auch bereits vorhandene Konkremente durch konsequente Alkalisierung des Urins wieder aufgelöst werden können. Dabei ist eine Anhebung des Urin-pH auf Werte zwischen 6,8 und 7,2 durch die orale Einnahme von *Alkalicitraten* oder *Natriumhydrogencarbonat* anzustreben. Die benötigte Dosis ist dabei individuell unterschiedlich und durch Messung des Urin-pH mit Teststreifen mehrmals täglich zu ermitteln [15]. Die Auflösung von Konkrementen dauert dabei allerdings mehrere Wochen, was häufig zu Problemen mit der Patient compliance führt. In dieser Zeit muss der Urinabfluss sichergestellt werden, was meist die Einlage einer

Harnleiterschleim oder eine perkutane Nephrostomie notwendig macht. Grundsätzlich ist auch eine Auflösung von Struvit- und Cystinesteinen möglich. Dabei wird der Stein durch zwei in das Nierenhohlraum eingelegte Nephrostomiekatheter mit der Spüllösung gespült. Eingesetzt werden *Renacidin*[®]-Lösung* (Struvitsteine) oder *Trihydroxymethyl-aminomethan*-(THAM)-Lösung (Cystinesteine) [16]. Wegen der langen Dauer bis zur kompletten Auflösung sowie der möglichen Gefahren wie einer Urosepsis stellt die Chemolitholyse von Struvit- und Cystinesteinen jedoch eine absolute Ausnahmeindikation dar und sollte lediglich an Zentren mit Erfahrung auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

Metabolische Diagnostik

Nach Steinsanierung stellt sich die Frage nach der weiteren Strategie, wie sie von Vahlensieck 1993 in der Frage „*Der Stein ist raus, was nun?*“ auf den Punkt gebracht wurde [17]. Die Tatsache, dass das Harnsteinleiden, je nach Steinart und zu Grunde liegender Störung, in bis zu 70 % der Fälle rezidiert, macht die Notwendigkeit einer Metaphylaxe deutlich. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine metabolische Diagnostik und nachfolgende Steinmetaphylaxe eine Reduktion der Steinfrequenz um bis zu 50 % erreicht werden kann (Bonner Nachsorgeprogramm) [18]. Das individuelle Risiko eines Steinrezidivs ist von vielen Faktoren wie Steinzusammensetzung oder vorhandenen metabolischen Störungen abhängig. Daher ist es erforderlich, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer erneuten Steinbildung besteht. Die wichtigste Basisdiagnostik, die jedem Steinpatienten zuteil werden sollte, ist die Analyse der chemischen Zusammensetzung des Konkrements. Um Steine für die Analyse zu gewinnen, werden

die Patienten zum Sieben des Urins angehalten. Ebenso sollten alle bei einer endoskopischen Intervention geborgenen Konkremente einer Steinanalyse zugeführt werden, die heute mit Röntgendiffraktion oder Infrarotspektrometrie erfolgt.

Weitere basisdiagnostische Maßnahmen, die jeder Steinpatient durchlaufen sollte, stellen die Bestimmung des ionisierten Serum-Calciums (oder des um die Albuminkonzentration korrigierten Gesamt-Calciums), des Serum-Creatinins sowie der Harnsäure dar. Ziel ist die Identifizierung einer bereits vorhandenen Nierenfunktionseinschränkung sowie zugrunde liegender Erkrankungen, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen, wie ein primärer Hyperparathyreoidismus, eine Sarkoidose oder Malignome. Die Basis-Urindiagnostik beschränkt sich auf eine Teststreifenuntersuchung. Hierbei sollte Nüchternurin (zweiter Morgenurin, vor dem Essen und Trinken) auf pH-Wert, Leukozyten und Nitrit untersucht werden. Im Falle eines positiven Befunds für Leukozyten oder Nitrit wird eine Urinkultur angelegt [19]. Der pH-Wert kann Hinweise auf das Vorliegen einer distalen renal-tubulären Azidose (Azidifikationsstörung mit alkalischem pH) oder auf die vorliegende Steinart (z. B. Harnsäuresteine bei saurem Urin-pH-Wert) geben.

Diese Basisdiagnostik ist bei den meisten Patienten ausreichend. Werden keine pathologischen Befunde erhoben, erfolgt die Empfehlung allgemeiner Maßnahmen zur Metaphylaxe (s. u.). Eine erweiterte metabolische Abklärung mit dem Ziel, eine spezifische (medikamentöse) Steinmetaphylaxe auszuarbeiten, wird bei allen Rezidivsteinbildnern sowie bei allen Erststeinbildnern mit hohem Rezidivsteinrisiko erforderlich (**Tab. 2**). Dies betrifft etwa 15 % aller Urolithiasis-Patienten [20]. Die erweiterte Abklärung stützt sich im Wesentlichen auf die Analyse des 24-Stunden-Sammelurins. Diese wird allerdings erst frühestens vier Wochen nach interventioneller Steinbehandlung durchgeführt, da frühere Analysen keine validen Ergebnisse erbringen [11]. Aufgrund der stark ernährungsbedingten

Tab. 2. Patienten mit hohem Risiko einer Rezidivsteinbildung, das eine erweiterte metabolische Abklärung mit 24-Stunden-Urin erfordert [Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie, 2005]

• Genetisch determinierte Steine aufgrund von Cystinurie, primärer Hyperoxalurie, distaler renal-tubulärer Azidose Typ I, Xanthinurie
• Brushitsteinbildner
• Uratsteinbildner
• Infektsteinbildner
• Familiär gehäuftes Auftreten einer Urolithiasis
• Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Malabsorption)
• Hyperparathyreoidismus
• Beidseitiges Vorliegen von Nierensteinen
• Steintragende Einzelniere
• Kinder
• Rezidivsteinbildner
• Anatomische Anomalien wie Hufeisenniere, Nierenkelchdivertikel, vesiko-ureteraler Reflux, Nierenbeckenabgangsstenose, Ureterstriktur
• Spezielle berufliche Situation (z. B. Pilot)

Schwankungen erfolgt eine zweimalige Sammlung an verschiedenen Tagen [11]. Bestimmt werden die Konzentrationen von Ca²⁺, Oxalat, Citrat, Harnsäure und Creatinin zur Identifizierung von metabolischen Risiken der Steinbildung wie Hyperoxalurie, Hyperkalzurie oder Hypocitraturie. Bei Vorliegen einer Cystinurie erfolgt zusätzlich die Bestimmung der Cystinausscheidung. Spezielle Tests, wie der Ammoniumchlorid-Belastungstest zur Identifizierung einer renal-tubulären Azidose sind besonderen Fragestellungen vorbehalten [19, 21].

Metaphylaxe

Für die meisten Patienten sind nach einem ersten Steinereignis allgemeine Verhaltens- und Ernährungsempfehlungen zur Metaphylaxe ausreichend. Die Patienten, welche nach **Tabelle 2** der Risikogruppe zuzuordnen sind, sollten eine spezielle pharmakologische Therapie erhalten. Leider nimmt die Bereitschaft der Patienten, eine dauerhafte Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder eine lebenslange Pharmakotherapie einzuhalten, mit zunehmendem Abstand zum Steinereignis stetig ab, so dass der behandelnde Arzt viel Überzeugungs-

*Renacidin[®] (Hemiacidrin) ist eine Pufferlösung pH 3,9 mit einem Gemisch von Citrat, Gluconat, Magnesiumhydroxycarbonat, Magnesiumcitrat und Calciumcarbonat.

arbeit leisten muss. So sind viele Studien zur Effizienz der medikamentösen Metaphylaxe durch eine hohe Zahl von Therapieabbrüchern belastet [21].

Allgemeine Metaphylaxe

Die allgemeine Metaphylaxe der Urolithiasis stützt sich im Wesentlichen auf eine Erhöhung der Trinkmenge zur Konzentrationssenkung lithogener Substanzen sowie die Empfehlung einer ausgewogenen Diät. Die Flüssigkeitszufuhr sollte dabei für ein tägliches Urinvolumen von >2 l reichen und gleichmäßig über den Tag verteilt werden [22]. Empfohlen werden vor allem Mineralwasser oder Früchte- und Kräutertees. Bei Calciumstein-Bildnern sollte das Mineralwasser arm an Natriumsalzen und reich an Hydrogencarbonat bei mittlerem Calciumgehalt (max. 400 mg/l) sein [23].

Da der überwiegende Anteil der Harnsteine Calciumsalze enthält, spielt der Calciumstoffwechsel bei den diätetischen Empfehlungen eine zentrale Rolle. Die frühere Empfehlung einer Beschränkung der Calciumaufnahme mit der Nahrung ist jedoch wieder verlassen worden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Calciumrestriktion sogar zu einer vermehrten Harnsteinbildung führt [24, 25]. Dieses Phänomen erklärt sich durch die Beobachtung, dass sich Calciumionen im Dünndarm normalerweise mit einem großen Anteil des Oxalats zu unresorbierbaren Komplexen verbinden. Im Falle einer Verminderung der Calciumzufuhr liegt mehr Oxalat in ionisierter Form vor, welches dann resorbiert und in höherer Konzentration mit dem Urin ausgeschieden wird [11].

Generell wird allen Steinbildnern eine ausgewogene, „Common-Sense“-Ernährung empfohlen. Sie soll kochsalzarm, ballaststoffreich und proteinkontrolliert von mittlerem Calciumgehalt sein [11]. Eine hohe Zufuhr an *tierischen Proteinen* verändert die Urinzusammensetzung gleich in mehreren Faktoren ungünstig. Zum einen steigt die Ausscheidung der lithogenen Substanzen Ca^{2+} , Oxalat und Harnsäure,

zum anderen sinken die protektive Citratausscheidung und der Urin-pH [26]. Eine rein vegetarische Kost ist aufgrund der hohen Zufuhr an Oxalat ebenfalls nicht zu empfehlen.

Ökonomische Aspekte der Steinmetaphylaxe

In Zeiten knapper werdender Ressourcen im Gesundheitswesen kommen den ökonomischen Aspekten einer Behandlung wachsende Bedeutung zu. Ob eine über die oben beschriebenen allgemeinen Empfehlungen hinausgehende medikamentöse Prophylaxe für die Träger des Gesundheitssystems kosteneffektiv ist, hängt in erster Linie von der Steinfrequenz sowie von der Effektivität der Metaphylaxe ab. In mehreren Studien wurde untersucht, in welchen Fällen eine medikamentöse Steinmetaphylaxe Kosten spart [27–29]. Übereinstimmend wurde auf Grund der geringen Rezidivwahrscheinlichkeit von Calcium-Erststeinbildnern diesen lediglich eine allgemeine Steinprophylaxe empfohlen, da die Kosten der medikamentösen Behandlung verbunden mit der vorausgegangenen metabolischen Untersuchung die Therapiekosten der zu erwartenden Steinepisoden übersteigen. Bei allen anderen Steinpatienten ist eine individuell angepasste metabolische Abklärung und medikamentöse Therapie aus ökonomischer Sicht erstrebenswert.

Strohmaier stellte 2000 Berechnungen zum Einsparungspotenzial im deutschen Gesundheitswesen (damals noch in DM) an [29]: Pro Jahr ist in Deutschland mit rund 200 000 Rezidivsteinpatienten zu rechnen. Benötigen hiervon 50 % eine stationäre Krankenhausbehandlung, so fallen Kosten in Höhe von mehr als einer halben Milliarde Euro an (1,33 Mrd. DM). Nimmt man eine durchschnittliche Senkung des Rezidivrisikos von 40 % durch eine konsequente medikamentöse Metaphylaxe an, so ließe sich die Zahl der Rezidivsteine auf 120 000 pro Jahr senken, einer Kostenersparnis von knapp 250 Mio. Euro (486 Mio. DM) entsprechend. Demgegenüber ständen Kosten von knapp 60 Mio. Euro (119,12 Mio. DM) für

metabolische Untersuchungen und Arzneimitteltherapie. Die effektive Kostenersparnis einer rationellen Harnsteindiagnostik und Metaphylaxe beträgt damit etwa 175 Mio. Euro (348,88 Mio. DM) pro Jahr.

Spezielle Metaphylaxe der einzelnen Steinarten

Wird bei hohem Steinrezidivrisiko eine spezielle Metaphylaxe notwendig, so erfolgt diese individuell angepasst nach den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen.

Im Folgenden sind die Empfehlungen zur medikamentösen Metaphylaxe der Urolithiasis in Abhängigkeit der einzelnen Steinarten beschrieben.

Calciumhaltige Harnsteine

Die Gruppe der calciumhaltigen Nierensteine lässt sich weiter unterteilen in die größere Gruppe der Calciumoxalatsteine (Whewellit; Weddellit) und der Calciumphosphatsteine (Hydroxylapatit; Carbonatapatit; Brushit). Bei Hochrisikopatienten (**Tab. 2**) wird meist zusätzlich zu den geschilderten allgemeinen Maßnahmen eine spezifische medikamentöse Therapie erforderlich.

Die Substanzen der ersten Wahl stellen dabei die Alkalicitrate (z. B. Uralyt U®; Blemaren®; Lithurex®; Blanel®) dar. Sie entfalten ihre therapeutische Wirkung sowohl durch eine Erhöhung der renalen Citratausscheidung als auch durch Senkung der Oxalat- und Calciumausscheidung [30, 31]. Durch die Einnahme steigt der pH-Wert im Tubulus, dies führt zu einer reduzierten Rückresorption von Citrat. Ferner wird die tubuläre Calciumreabsorption gesteigert, was zu einer verminderten Ausscheidung des lithogenen Ions führt. Eine neue Studie legt darüber hinaus eine Erhöhung der Rückresorption von Oxalat im proximalen Tubulus mit resultierender Verminderung der Oxalatausscheidung nahe [31]. Citrat bewirkt zum einen durch die Bildung löslicher Komplexe mit Ca^{2+} die Abnahme der Konzentration des lithogenen Ions, zum anderen wird durch eine direkte Besetzung der Kristalloberfläche das Wachstum und

die Aggregation bereits gebildeter Calciumoxalatkristalle vermindert [32]. So konnte in verschiedenen klinischen Studien [33, 34] die Senkung der Steinrezidivrate durch den Einsatz von Alkalicitrat nachgewiesen werden. Leider führen Nebenwirkungen wie Meteorismus, Diarrhö oder gastraler Reflux zum Therapieabbruch bei bis zu jedem zweiten Patienten in Studien [21]. Weiterhin ist zu beachten, dass der Einsatz von kaliumhaltigen Alkalicitrat bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz zu einer Hyperkaliämie führen kann. In diesem Fall sollte auf *Natriumhydrogencarbonat* umgestellt werden. Empfohlen wird eine Alkalicitrat-Therapie bei rezidivierender Calciumoxalaturolithiasis in einer Dosierung von 9 bis 12 g über den Tag verteilt [21, 23].

Thiazid-Diuretika führen zu einer gesteigerten Rückresorption von Ca^{2+} im distalen Nierentubulus und können daher zur Senkung der renalen Calciumausscheidung eingesetzt werden. Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von Thiaziden sowohl bei hyper- als auch in normokalzurischen Steinpatienten [35]. Die häufig auftretenden Nebenwirkungen limitieren jedoch den klinischen Einsatz der Thiazide und senken die Patient compliance. Zum Spektrum gehören Hypotonie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, erektile Dysfunktion sowie verminderte Glucosetoleranz. Der Einsatz der Thiazid-Diuretika wird daher zurzeit erst als Second-Line-Therapie bei persistierender Hyperkalziurie empfohlen [21].

Eine Hyperurikosurie führt nicht nur zur Bildung von Harnsäuresteinen, sondern begünstigt auch die Entstehung von Calciumoxalatsteinen. Daher stellt

bei nachgewiesener Hyperurikosurie die Behandlung mit *Allopurinol* (z. B. Zyloric®) einen weiteren Ansatz zur Steinprävention dar. In klinischen Studien konnte belegt werden, dass die Gabe von Allopurinol die Steinrezidivrate bei hyperurikosurischen Calciumoxalatsteinbildnern senkt [36]. Aus diesem Grund wird Allopurinol in einer Dosierung von 100 mg bei diesen Patienten empfohlen. Liegt gleichzeitig eine Hyperurikämie vor, sollte die Dosis auf 300 mg täglich erhöht werden [23].

Die Prinzipien der medikamentösen Metaphylaxe sind in **Tabelle 3** zusammengestellt.

Harnsäuresteine

Harnsäuresteine stellen in den Industrieländern die zweihäufigste Steinart dar (10 bis 15 %). Harnsäure weist im sauren Urin eine sehr geringe Löslichkeit auf [37]. Typischer Urinbefund bei Harnsäuresteinbildnern ist eine Säurestarre des Urins mit einem pH-Wert von 5 im Tagesprofil. Daher ergeben sich zwei therapeutische Ansatzpunkte zur Metaphylaxe:

1. die Verminderung der Harnsäureausscheidung und
2. die Anhebung des Urin-pH-Werts.

Da die Harnsäureausscheidung proportional mit dem Verzehr von tierischen Nahrungsmitteln ansteigt, wird Harnsteinbildnern eine Einschränkung des Fleischkonsums, wie sie in der oben beschriebenen „Common-Sense“-Ernährung vorgesehen ist, empfohlen. Eine medikamentöse Therapie mit Allopurinol erfolgt nur bei Hyperurikämie [38].

Die Erhöhung des Urin-pH-Werts und die damit verbundene bessere Löslichkeit der Harnsäure wird analog zu den calciumhaltigen Steinen durch Alkalicitrate erreicht. Die Dosierung wird durch Messung des Urin-pH-Werts mit Teststreifen überwacht. In der Harnsäurestein-Metaphylaxe wird ein Ziel-pH-Wert von 6,2 bis 6,8 angestrebt [39].

Infektsteine

Infektsteine bestehen vor allem aus Magnesium-Ammonium-Phosphat (Struvit) und machen etwa 5 bis 7 % al-

ler Harnsteine aus. Calciumphosphatsteine (Carbonatapatit, Brushit) sind keine reinen Infektsteine, sie liegen jedoch häufig infektassoziiert vor, da ihre Bildung durch einen hohen Urin-pH-Wert, wie er bei Harnwegsinfekten vorliegt, gefördert wird. Bedingung für die Bildung von Struvitsteinen ist ein alkalischer Urin-pH-Wert (>7,2) sowie das Vorliegen von Ammoniumionen. Pathogenetisch entscheidend ist ein bestehender Harnwegsinfekt mit ureasebildenden Bakterien, die Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak spalten. In weiteren Schritten wird Ammoniak zu Ammonium protoniert und Kohlendioxid in Hydrogencarbonat umgewandelt. Die Erhöhung der Ammoniumkonzentration und des Urin-pH-Werts führt schließlich zur Steinbildung.

Wichtigstes therapeutisches Ziel stellt daher die Sanierung des Harnwegsinfekts durch Antibiotika dar. Eingesetzt werden hierbei vor allem Chinolone, Co-trimoxazol und orale Cephalosporine, deren Auswahl selbstverständlich auf einer Urinkultur mit Antibiotogramm basieren sollte. Vor Einleitung einer interventionellen Therapie sollte der Infekt idealerweise antibiotisch kuriert, zumindest aber suffizient anbehandelt sein, da eine Intervention bei akutem Infekt ein beträchtliches Risiko einer septischen Komplikation trägt [38].

Bei der Metaphylaxe von Struvitsteinen spielt die dauerhafte Infektsanierung eine herausragende Rolle. Da Restfragmente weiter Erreger in sich tragen und rasch zu Rezidiven führen, muss nach Therapie eine komplette Steinfreiheit vorliegen. Prädisponierende anatomische Fehlbildungen oder funktionelle Harnabflussbehinderungen sollten zeitnah saniert werden. Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten kann eine Langzeitbehandlung mit Antibiotika indiziert sein. Aufgrund von Wechseln im Erregerspektrum sollte in regelmäßigen Abständen eine Urinkultur angelegt werden und gegebenenfalls die Wahl des eingesetzten Antibiotikums angepasst werden.

Ein weiterer Aspekt in der Prävention von Infektsteinen ist die *Ansäuerung* des Urins auf pH-Werte um 6,0.

Tab. 3. Prinzipien der medikamentösen Metaphylaxe bei Calciumsteinbildnern

Substanzklasse	Wirkungsprinzip
Alkalicitrate	Senkung der Calcium- und Oxalatausscheidung Erhöhung der Citratausscheidung
Thiazid-Diuretika	Senkung der Calciumausscheidung
Allopurinol	Senkung der Harnsäureausscheidung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mittel der Wahl ist hierbei *L-Methionin* (Acimethin®) in einer Dosierung von 3 x 500 mg pro Tag [40]. *Preiselbeersaft* hat ebenfalls eine infekthemmende Wirkung über die Senkung des Urin-pH-Werts [41]. Dahingegen führen Zitrus-säfte nicht zu einer Ansäuerung des Harns, sondern besitzen eher eine alkalisierende Wirkung.

Cystinsteine

Die Bildung von Cystinsteinen beruht auf der Cystinurie, einer angeborenen Stoffwechselerkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang, bei der eine verminderte renale Rückresorption von Cystin, Ornithin, Leucin und Arginin besteht. Im Gegensatz zu den anderen Aminosäuren ist Cystin extrem schwer löslich und führt zur Kristallisation. Häufig kommt es daher schon im Kindesalter zur Bildung von Harnsteinen. Die wichtigste therapeutische Maßnahme besteht in der Steigerung des Harnvolumens auf mindestens 3 l täglich durch eine Erhöhung der Trinkmenge [42]. Zu achten ist dabei auf eine konstant hohe Flüssigkeitsaufnahme über 24 Stunden, was für den Patienten ein Trinken zum Schlafengehen und sogar während der Nacht bedeutet. Empfohlen werden leicht alkalisierende Getränke wie Mineralwasser, Blasen-/Nierentee, Früchtetee oder Zitrus-säfte.

Auf übermäßigen Fleischkonsum sollte verzichtet werden. Empfehlenswert ist die oben beschriebene „Common-Sense“-Ernährung mit vegetarisch betonter Kost. Eine Restriktion von Kochsalz führt zu einer verminderten Ausscheidung von Cystin [43], daher sollte die tägliche Kochsalzaufnahme 2 g nicht übersteigen.

Die Cystinurie ist mit einem hohen Risiko, Rezidivsteine zu bilden, behaftet, weshalb die beschriebenen allgemeinen Metaphylaxe-Empfehlungen meist nicht ausreichen. Da die Löslichkeit von Cystin ab einem pH-Wert von 7,5 stark zunimmt, erfolgt eine Alkalisierung des Urins auf pH-Werte zwischen 7,5 und 8,0 mit Alkalicitrat [44]. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, um die Rezidivsteinbildung zu verhindern, ist ab einer täglichen Cystin-Ausscheidung

von > 3 mmol (= 720 mg) die zusätzliche Gabe von *Mercaptopropionylglycin* (*Tiopronin*; *Captimer*®) indiziert [44]. Diese Substanz kann die Disulfidbrücke des Cystin-Moleküls spalten und führt so zur Bildung von leichter löslichen Metaboliten [45]. Verabreicht wird Tiopronin in einer Startdosis von 2-mal 250 mg, die je nach Therapieerfolg auf eine Tageshöchstdosis von 2 g pro Tag gesteigert werden kann. Unerwünschte Wirkungen treten bei der Gabe von Tiopronin mit bis zu 50 % jedoch häufig auf, was die Patientencompliance und damit den Behandlungserfolg limitiert. Meist sind die Nebenwirkungen leicht und umfassen gastrointestinale Symptome, Geschmacksstörungen, Arthralgien oder Exantheme, selten kann ein nephrotisches Syndrom auftreten.

Captopril (z. B. *Lopirin*®), ein ACE-Hemmer der ersten Generation, enthält freie Sulfhydryl-Gruppen, welche die Sulfidbindung von Cystin aufbrechen können. Einige Studien legen einen positiven Effekt der Captopril-Einnahme nahe, allerdings schränken niedrige Patientenzahlen und damit fehlende statistische Signifikanz die Aussagekraft dieser Studien ein, weshalb ein therapeutischer Nutzen bisher nicht endgültig erwiesen wurde [44].

Ebenfalls umstritten ist der Nutzen einer hoch dosierten *Vitamin-C-Einnahme*. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der reduzierenden Eigenschaft von Ascorbinsäure, die Cystin in das wesentlich besser lösliche Cystein überführt. Empfohlen wird die Einnahme von 5 g Vitamin C täglich. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien sind jedoch uneinheitlich [46, 47]. Möglicherweise ist der beschriebene Therapieerfolg bei Einnahme von Vitamin-C-Brausetabletten auf die gleichzeitige Verabreichung von Hydrogencarbonat und die damit verbundene Harnalkalisierung zurückzuführen [44].

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Prävention der Cystinsteinbildung.

Schlussfolgerung

Trotz der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der interventionellen Steinthera-

Tab. 4. Therapieempfehlungen zur Metaphylaxe von Cystinsteinen [Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie, 2005]

• Harn-dilution (Urinmenge mind. 3 l, Trinkmenge etwa 5 l)
• Diät („Common-Sense“-Diät)
• Urin-alkalisierung mit Alkalicitrat (Ziel pH 7,5–8)
• Zusätzlich Vitamin C
• Zusätzlich Tiopronin ab einer Cystinausscheidung > 3 mmol/24 h

pie besitzt die medikamentöse Behandlung weiterhin einen hohen Stellenwert in der Behandlung der Urolithiasis. Die Steinmetaphylaxe, aufgrund der guten Therapieergebnisse durch ESWL und endourologische Verfahren zwischenzeitlich in den Hintergrund gedrängt, kann bei konsequenter Durchführung das Rezidivsteinrisiko deutlich senken und führt dabei zu einer signifikanten Senkung der Morbidität. Darüber hinaus besitzt eine konsequente, rationell durchgeführte Harnsteinmetaphylaxe enormes volkswirtschaftliches Einsparungspotenzial, was in Zeiten hohen ökonomischen Drucks besonders wichtig erscheint.

Urolithiasis. Therapy and metaphylaxis

This review describes the medical management of urolithiasis with respect to national and international guidelines. Furthermore diagnostic methods and principles of metaphylaxis are presented.

Keywords: Urolithiasis, medical management, metaphylaxis

Literatur

1. Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998;351: 1797–801.
2. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrman KU, et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003;44: 709–13.
3. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, et al. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001;40:362–71.
4. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int* 1978;13:344–60.
5. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111: 607–16.
6. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105:1009.
7. Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, Nguyen T, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:1381–7.
8. Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, Fadilla M, et al. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:455–8.
 9. Hetherington JW, Philp NH. Diclofenac sodium versus pethidine in acute renal colic. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:237–8.
 10. Lundstam SO, Leissner KH, Wahlander LA, Kral JG. Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982;1:1096–7.
 11. Hess B. Pathophysiologie, Diagnostik und konservative Therapie bei Kalzium-Nierensteinen. *Ther Umschau* 2003;60:79–87.
 12. Stankov G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, et al. Double-blind study with dipyron versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol* 1994;12:155–61.
 13. Sivula A, Lehtonen T. Spontaneous passage of artificial concretions applied in the rabbit ureter. *Scand J Urol Nephrol* 1967;1:259–63.
 14. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol* 2005;47:860–4.
 15. Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention. *Curr Opin Urol* 2005;15:119–26.
 16. Weirich W, Frohneberg D, Ackermann D, Alken P. Practical experiences with antegrade local chemolysis of struvite/apatite, uric acid and cystine calculi in the kidney. *Urologe A* 1984;23:95–8.
 17. Vahlensieck W, Hesse A, Nolde A. Urolithiasis: the calculus is gone, what now? Principles of urinary calculus metaphylaxis. *Urologe A* 1993;32:347–57.
 18. Nolde A, Hesse A, Scharrel O, Vahlensieck W. Modellprogramm zur Nachsorge bei rezidivierenden Harnsteinpatienten. *Urologe B* 1993;33:148–54.
 19. Knoll T, Alken P. Urolithiasis: to screen or not to screen. In: Dawson C, Muir G. *The Evidence of Urology*. Shrewsbury, UK: Tfm Publishing Ltd, 2005:263–8.
 20. Esen T, Marshall VR, Rao N, Ettinger B. Medical management of urolithiasis. In: Segura JW, Conort P, Hhourny S, et al. *Stone disease*. Paris: Health Publications, 2003:133–49.
 21. Tiselius HG; Advisory Board of European Urolithiasis Research and EAU Health Care Office Working Party for Lithiasis. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int* 2001;88:158–68.
 22. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996;143:240–7.
 23. Straub M, Hautmann RE. Prävention der Nephrolithiasis. Bewährte Strategien und neue Konzepte. *Urologe A* 2004;43:440–9.
 24. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833–8.
 25. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77–84.
 26. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP Jr, et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996;144:25–33.
 27. Chandhoke PS. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol* 2002;168:937–40.
 28. Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY, et al. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* 2004;172:2275–81.
 29. Strohmaier WL. Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. *Urologe A* 2000;39:166–70.
 30. Rinnab L, Hautmann RE, Straub M. Alkalizitate in der Urologie. Eine Standortbestimmung. *Urologe A* 2004;43:429–39.
 31. Straub M, Befolo-Elo J, Hautmann R, Brändle E. Alkali citrates reduce urinary oxalate excretion – a new quality for metaphylaxis. *Urologe A* 2004;43(Suppl 1):S36.
 32. Pak CY. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991;17:420–5.
 33. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1761–4.
 34. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;158:2069–73.
 35. Pearle MS, Roerhborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999;13:679–85.
 36. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386–9.
 37. Hess B, Ackermann D. Prophylaxe bei Infekt-, Harnsäure- und Zystinsteinen. *Ther Umsch* 1992;49:44–8.
 38. Hochreiter W, Knoll T, Hess B. Pathophysiologie, Diagnostik und konservative Therapie bei nicht-kalziumhaltigen Nierensteinen. *Ther Umsch* 2003;60:89–97.
 39. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168:1307–14.
 40. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17:308–15.
 41. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of natural cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62.
 42. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, et al. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419–23.
 43. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, et al. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986;315:1120–3.
 44. Knoll T, Janitzky V, Michel MS, Alken P, et al. Zystinurie – Zystinsteinleiden: Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Aktuelle Urol* 2003;34:97–101.
 45. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 1986;136:1003–8.
 46. Asper R, Schmucki O. Cystinuria therapy by ascorbic acid. *Urol Int* 1982;37:91–109.
 47. Ragone R. Medical treatment of cystinuria with vitamin C. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1020.
 48. Hesse A. Harnsteine. Teil I: Epidemiologie, Labordiagnostik, Genetik und Infekte. *Urologe A* 2002;41:496–508.

**Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>**

Therapeutische Möglichkeiten bei Fibromyalgie

Dieter Pongratz, München

Der klinische Symptomenkomplex Fibromyalgie ist derzeit ätiologisch und pathogenetisch nur lückenhaft geklärt. Demgemäß gibt es bisher nur symptomatische Behandlungsmaßnahmen. Diese reichen von der Aufklärung über physikalische Behandlungsmethoden und die medikamentöse Therapie bis hin zu psychotherapeutischen Maßnahmen.

In der medikamentösen Therapie gibt es wenig Evidenz-basierte Daten. Die ausführlichsten Studien liegen zu trizyklischen Antidepressiva vor. Neuere Antidepressiva sind in den USA in Studien als teilweise wirksam erkannt. Möglicherweise kündigt sich für die Zukunft eine Differenzialtherapie hinsichtlich der noch besser zu definierenden Untergruppen der Fibromyalgie an.

Arzneimitteltherapie 2006;24:13–6.

Die Fibromyalgie ist ein klinischer Symptomenkomplex bestehend aus

- chronisch polytopen Schmerzen im Bewegungsapparat vorzugsweise im Bereich der Muskulatur und der Muskelsehnenansätze,
- multiplen autonomen Funktionsstörungen sowie
- psychischen Auffälligkeiten.

Ätiologie und Pathogenese sind bisher nur lückenhaft bekannt.

Diagnostische und differenzialdiagnostische Voraussetzungen

Voraussetzung für die *Klassifikation* des Symptomenkomplexes Fibromyalgie sind die vom American College of Rheumatology 1990 formulierten Kriterien (**Tab. 1**) in deren Mittelpunkt 18 definierte *Tenderpunkte* stehen, von welchen mindestens 11 bei der Palpation druckschmerzhaft sein müssen [1].

Die Zahl 18 hat natürlich eine gewisse Willkür an sich, gibt es doch beim individuellen Patienten sehr viel mehr Tenderpunkte. Sie berücksichtigt jedoch die Forderung, dass generalisierte, weitgehend symmetrische Muskelschmerzen vorliegen müssen und ist die Voraussetzung für eine den Patienten nicht allzu

belastende in kurzer Zeit durchführbare und reproduzierbare Befunderhebung.

Die meisten Tenderpunkte sind in der Gegend der Muskelsehnenansätze lokalisiert. Sie haben eine hohe Schmerzhaftigkeit, jedoch keinen abnormen Tastbefund. Das viel häufigere myofasziale Schmerzsyndrom dagegen ist charakterisiert durch *Triggerpunkte*, die den Tastbefund eines verspannten Muskelbündels ähneln. Zusätzlich führt die Palpation dieser Triggerpunkte zu einem fortgeleiteten Schmerz und weiterhin häufig zu einer *Zuckungsreaktion*. Patienten mit Fibromyalgie können neben den Tenderpunkten durchaus auch Triggerpunkte aufweisen. Patienten mit einem lokalisierten myofaszialen Schmerzsyndrom sind durch den aktiven Triggerpunkt charakterisiert, haben jedoch keine Schmerzhaftigkeit an den Tenderpunkten.

Verlässliche *Diagnosekriterien* gibt es bis heute nicht, weshalb der Differenzialdiagnose sowohl aus organischer als auch aus psychiatrischer Sicht eine enorme Bedeutung zukommt. Alle gängigen technischen Untersuchungsverfahren fallen bei der Fibromyalgie regelrecht aus.

Im Rahmen einer subtilen internistischen und neurologischen Untersuchung muss der Frage nach einer so

genannten *sekundären Fibromyalgie* nachgegangen werden. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen aus internistischer Sicht sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Aus neurologisch-myologischer Sicht sind permanente Paresen, eine stärkere Muskeler müdbarkeit oder deutlichere vor allem lokalisierte Atrophien der Muskulatur stets verdächtig auf eine zugrunde liegende andere neuromuskuläre Erkrankung und bedürfen *ergänzender Diagnostik*:

- Bestimmung der Creatinkinase (CK) im Serum
- Neurophysiologische Untersuchung
- Gegebenenfalls Kernspintomographie der Muskulatur
- Muskelbiopsie

Schwierig gestaltet sich, zumindest bei einem Teil der Fälle, die psychiatrische Differenzialdiagnose.

Unter den somatoformen Störungen wird im ICD-10 die anhaltende somatoforme Schmerzstörung beschrieben, wobei bei Schmerzen aufgrund bekannter

Prof. Dr. med. Dieter Pongratz, Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig Maximilians Universität München, Ziemssenstraße 1, 80336 München, E-Mail: dieter.pongratz@med.uni-muenchen.de, Hoehrhein-Institut, Rheumaklinik Bad Säckingen GmbH, Bergseestraße 61, 79713 Bad Säckingen

Tab. 1. Fibromyalgie-Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology [12]

Anamnese generalisierter Schmerzen
Definition: Schmerzen mit der Lokalisation in der linken und rechten Körperhälfte, im Ober- und Unterkörper und im Bereich des Achsenskelettes (Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule oder tief sitzender Kreuzschmerz) werden als generalisiert bezeichnet. Bei dieser Definition wird der Schulter- und Beckengürtelschmerz als Schmerz der jeweiligen Körperhälfte betrachtet.
Schmerzen an 11 von 18 definierten „Tender Points“ auf Fingerdruck
Definition: Bei digitaler Palpation muss Schmerz in mindestens 11 von 18 der folgenden Tender Points (9 auf jeder Körperhälfte) als solcher palpierbar sein:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ansätze der subokzipitalen Muskeln 2. Querfortsätze der Halswirbelsäule C5 bis C7 3. M. trapezius (Mittelpunkt der oberen Begrenzung) 4. M. supraspinatus 5. Knochen-Knorpel-Grenze der 2. Rippe 6. Epicondylus radialis (2 cm distal) 7. Regio glutea lateralis (oberer äußerer Quadrant) 8. Trochanter major 9. Fettpolster des Kniegelenks medial, proximal der Gelenklinie
Bewertung: Für die Klassifikation einer Fibromyalgie müssen beide Kriterien erfüllt sein. Die generalisierten Schmerzen müssen für die Dauer von mindestens 3 Monaten bestanden haben. Der Nachweis einer weiteren klinischen Erkrankung darf die Diagnose einer Fibromyalgie nicht ausschließen.

ter medizinischer Krankheitsfaktoren oder auch nur aufgrund anatomischer Lokalisationen eine Zusatzkodierung durchgeführt werden soll. Damit ist derzeit die Fibromyalgie eine Form der somatoformen Schmerzstörungen mit Zusatzkodierung.

Generell sollte man die Forderung aufstellen, dass bis zum Ablauf eines halben Jahres alle möglichen differenzialdiagnostischen Ursachen abgeklärt werden können, so dass spätestens zu diesem Zeitpunkt die Klassifikation als primäre Fibromyalgie erfolgen sollte. Lässt man die Klassifikation länger im Unklaren, entstehen wieder Probleme in der ärztlichen Führung solcher chronischer Schmerzpatienten.

Therapeutische Möglichkeiten bei Fibromyalgie

Es ist wichtig, den Patienten von vorne herein klarzumachen, dass eine Heilung nicht erwartet werden kann, jedoch eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient üblicherweise zu einer erheblichen und anhaltenden Linderung der Beschwerden führt, welcher in der Regel um so größer ist, je früher die Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Das therapeutische Vorgehen beinhaltet grundsätzlich vier Strategien:

- Aufklärung und Selbsthilfestrategien
- Physikalische Behandlungsmaßnahmen
- Medikamentöse Behandlungsmethoden
- Psychotherapeutische Maßnahmen

Aufklärung und Selbsthilfestrategien

Die Therapie der Fibromyalgie beginnt wie bei vielen chronischen Erkrankungen mit der Aufklärung. Ein Fehler in der Vergangenheit war es, mit Feststellungen wie „weitgehender Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung“ die Art des Beschwerdebildes über Jahre offen zu halten, so dass zahlreiche Untersuchungsmethoden mehrmals wiederholt wurden und beim Kranken der Eindruck entstand, eine große Zahl von Fachleuten wisse nicht, was ihm fehle, mit anderen Worten, es liege eine völlig rätselhafte Störung vor.

Nach sorgfältiger Differenzialdiagnose sollte spätestens ein halbes Jahr nach Generalisation der Muskelschmerzen die richtige Zuordnung möglich sein. Dann folgt ein ausführliches, in der Regel wiederholtes Aufklärungsgespräch aus ärztlicher und möglichst auch aus psychosozialer Sicht unter Einschluss

Tab. 2. Differenzialdiagnose sekundäre Fibromyalgie

- Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen
- Andere entzündliche Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa)
- Infektionskrankheiten
- Endokrine Störungen (insbesondere Hypothyreose, Hypo- und Hyperparathyreoidismus)
- Maligne Tumoren
- Arzneimittelreaktion

einer adäquaten psychologischen Betreuung und Beratung über das berufliche Umfeld. Selbsthilfegruppen können diese zeitaufwändige Beratung tatkräftig unterstützen, wobei auch der Kontakt zu anderen Betroffenen eine große psychologische Bedeutung hat.

Physikalische Behandlung

Von Anfang an sollte der Patient auf die langjährige Notwendigkeit physikalischer Behandlungsmaßnahmen hingewiesen werden. Dabei sind bei starken Schmerzen zunächst analgetisch wirksame Verfahren zu bevorzugen, auch wenn sie meist nur von kurzer Wirkdauer sind. Es geht dabei um die Anwendung von Kälte oder Wärme, Massagen, Lymphdrainagen oder vorsichtige Mobilisierung im warmen Bewegungsbad. So bald wie möglich sollten diese Prinzipien durch eine aktive Krankengymnastik ergänzt werden, um einer sich entwickelnden Inaktivitätsatrophie der Muskulatur so frühzeitig wie möglich entgegenzuwirken. Je länger der Zeitraum zwischen Diagnose und Therapieeinleitung ist, desto vorsichtiger und individueller muss Krankengymnastik erfolgen. So bald wie möglich sollte ein Ausdauertraining beginnen, für das aufgrund randomisierter, kontrollierter Studien die Wirksamkeit weitgehend belegt ist.

Medikamentöse Therapie

Es existiert bis heute kein einziges, speziell für die Behandlung der Fibromyalgie in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien ausreichend getestetes und mit dieser Indikation zugelassenes

nes Medikament. **Tabelle 3** informiert über ältere randomisierte prospektive Therapiestudien [2] mit häufig verwendeten Antidepressiva und Muskelrelaxanzien. Zusätzlich enthält sie Therapiestudien mit Glucocorticoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika, die sich als unwirksam erwiesen haben. Auch für das häufig eingesetzte Amitriptylin ist die Zulassung heute nur unter der Diagnose „somatoforme Schmerzstörung“ – nicht unter der Diagnose „Fibromyalgie“ – gegeben.

Antidepressiva

Die ausführlichsten Daten liegen zu den trizyklischen Antidepressiva vor. Die ersten positiven Erfahrungen reichen in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück [3]. Die trizyklischen Antidepressiva werden in der Vorstellung einer zentralen Dysregulation der Schmerzempfindung gegeben und erhöhen zumindest theoretisch die Bioverfügbarkeit von Serotonin. Im Gegensatz zur Anwendung in der Psychiatrie reichen in der Behandlung der Fibromyalgie deutlich niedrigere Dosierungen mit gleichzeitig rascherem Wirkungseintritt aus. Dies belegen zahlreiche Studien (**Tab. 3**). Allerdings scheint sich nach einem längeren Beobachtungszeitraum der Effekt im Placebo-Bereich zu nivellieren [4], so dass der Anteil der Patienten, die von einer medikamentösen Therapie profitieren, mit zunehmender Behandlungsdauer kleiner wird.

Die Anfangsdosis beispielsweise von Amitriptylin liegt zwischen 10 und 25 mg/Tag (abends verabreicht), welche man bis auf 50 mg/Tag steigern kann. Höhere Dosen sind bei der Fibromyalgie nicht geprüft.

Von den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sind Fluoxetin (Fluctin[®] und andere; 20 mg/Tag) und Citalopram (Septram[®] und andere; 20–40 mg/Tag) in kontrollierten Studien getestet worden, wobei die Unterschiede gegenüber Placebo mehrheitlich nicht bedeutend waren [5]. In einer kleineren Placebo-kontrollierten Studie im Cross-over-Design wirkte Fluoxetin ebenso gut wie Amitriptylin. Am besten half die Kombination der beiden Antidepressiva [6].

Tab. 3. Medikamentös-therapeutische Prinzipien bei der Fibromyalgie nach Ergebnissen ausschließlich randomisierter, prospektiver Therapiestudien [eine Auswahl nach 2]

INN (Handelspräparat)	Autoren	Studien-dauer	Dosierung [mg/Tag]	Besser als Placebo? [§]
Amitriptylin (z. B. Saroten [®])	Carette et al., 1986	9 Wochen	50	Ja
Amitriptylin	Goldenberg et al., 1986	6 Wochen	25	Ja
Amitriptylin	Jaeschke et al., 1991	2 Wochen	10	Ja
Amitriptylin	Carette et al., 1994	24 Wochen	30	Nein
Cyclobenzaprin*	Bennett et al., 1988	12 Wochen	30	Ja
Cyclobenzaprin*	Reynolds et al., 1989	4 Wochen	30	Ja
Cyclobenzaprin*	Carette et al., 1994	24 Wochen	30	Nein
Temazepam (z. B. Planum [®])	Hench et al., 1989	12 Wochen	15/30	Ja
Prednison (z. B. Decortin [®])	Clark et al., 1985	2 Wochen	15	Nein
Naproxen (z. B. Proxen [®])	Goldenberg et al., 1986	6 Wochen	1000	Nein
Ibuprofen (z. B. Aktren [®])	Yunus et al., 1989	3 Wochen	2400	Nein
Fluoxetin (z. B. Fluctin [®])	Wolfe et al., 1993	6 Wochen	20	Nein

[§] Hinsichtlich Schmerzreduktion
* Cyclobenzaprin in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht erhältlich

Neuere Studienergebnisse aus den USA liegen zu Duloxetin (Cymbalta[®]) und Milnacipran vor. Sie zeigen in einem Teil der Fälle ein sehr deutliches Ansprechen. Mehr als 50 % der Patienten reagieren jedoch nicht.

Analgetika

Obgleich die meisten Fibromyalgie-Patienten auf Analgetika angewiesen sind, liegen dazu nur sehr wenige kontrollierte Studien vor. Nichtsteroidale Antirheumatika wirken nicht besser als Placebo. Von anderen Analgetika ist lediglich Tramadol (Tramal[®]) untersucht worden. Die relativ spärlich vorhandenen Daten lassen annehmen, dass Tramadol bei Fibromyalgie die Schmerzen stärker lindert als Placebo [7, 8].

Muskelrelaxanzien

Sie zeigen ebenfalls wenig Effekt [9]. In Bezug auf die Fibromyalgie liegen erstaunlicherweise wenige Studien mit dieser Substanzgruppe vor. In der Praxis werden sie jedoch durchaus großzügig eingesetzt, was auf einen möglicherweise doch beschwerdelindernden Effekt der Muskelentspannung auch bei der Fibromyalgie hinweist.

Begründet durch Befunde im Serotonin-Metabolismus bekommen die Serotonin-Rezeptorantagonisten möglicherweise einen neuen Stellenwert. In einer multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie mit dem oral verabreichten 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron (Navoban[®]) zeigt sich bei einem Teil der Patienten ein dramatisches Ansprechen, während andere Patienten als weitgehend therapieresistent eingestuft werden müssen [10]. Eine gerade abgeschlossene Studie mit Pregabalin (Lyrica[®]) belegt, dass eine Monotherapie mit diesem Wirkstoff eine signifikante Schmerzreduktion gegenüber Placebo bewirkt [11].

Weitere erfolgreiche Therapiestudien liegen vor für 5-Hydroxytryptophan [12] sowie für Äpfelsäure und Magnesiumsalze in relativ hohen Dosierungen (600–1 200 mg 2-mal täglich).

Antikonvulsiva

Seit längerer Zeit gibt es Erfahrungsberichte, dass das im Grunde bei neuropathischen Schmerzen wirksame Gabapentin (z. B. Neurontin) auch bei der Fibromyalgie erfolgreich eingesetzt werden kann. Studienergebnisse liegen jedoch nicht vor. Für das Nachfolge-

Medikament Pregabalin existiert eine erste doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie aus den USA [14], die wiederum bei einem Teil der Patienten eine gute Wirksamkeit erkennen lässt.

Kündigt sich eine Differenzialtherapie der Fibromyalgie an?

Es ist denkbar, dass in früheren Phasen der Fibromyalgie überwiegend peripher wirksame Pharmaka, wie die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, eine gute Wirkung entwickeln, während in Phasen der Chronifizierung des Schmerzes zentral wirksame Medikamente, wie Amitriptylin oder Pregabalin, wesentlich wirksamer sind. Hier müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden. Zusätzlich stellt sich die Frage, inwieweit Subgruppen der Fibromyalgie bestimmende – beispielsweise genetische – Marker [13] erfasst werden können.

Prinzipien der Psychotherapie

In der Psychotherapie werden wiederum die nicht selten iatrogen mitverursachten Chronifizierungsfaktoren für psychoedukative Interventionen besonders wichtig. Es geht um Krankheitsinformation, Aufmerksamkeitslenkung und Schmerzattribuierung.

Beim Nachweis einer erhöhten Stressvulnerabilität aufgrund emotionaler oder physischer Dramatisierungen, beispielsweise in der Kindheit, sollten einfache Schmerzbewältigungsprogramme

überschreitende psychotherapeutische Maßnahmen durchgeführt werden, die auf eine erhöhte Stressresistenz abzielen. Dies kann in Form einer spezifischen kognitiven Stressimmunisierung oder psychodynamisch interaktionellen Gruppenpsychotherapie geschehen [15, 16].

Fibromyalgia – therapeutic possibilities

The etiology and pathogenesis of the fibromyalgia syndrome are not fully understood. Therefore there are only symptomatic therapeutic methods available, for example physical therapy, drug therapy and psychotherapy. For drug therapy most data are available with tricyclic antidepressants.

Keywords: Fibromyalgia, drug therapy, tricyclic antidepressants, psychotherapy

Literatur

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
2. Simms RW. Controlled trials of therapy in fibromyalgia syndrome. *Bailleres Clin Rheumatol* 1994;8:917–34.
3. Balmer R, Bategay R, Labhard F, et al. Weichteilrheumatische Erkrankungen und Depression. Ein Beitrag zur Psychopharmakologie und Psychotherapie. *Akt Rheumatol* 1978;3:97–105.
4. Carette S, McCain GA, Bell DA, et al. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis: a double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655–9.
5. Miller LJ, Kubes KL. Serotonergic agents in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ann Pharmacother* 2002;36:707–12. Review.
6. Goldenberg D, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:1852–9.

7. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;7:131, 850–8. Review.
8. Forseth KO, Gran JT. Management of fibromyalgia: what are the best treatment choices? *Drugs* 2002;62:577–92.
9. Patrick M, Swannell A, Doherty M. Chlorzoxazone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1993;32:55–8.
10. Färber L, Stratz T, et al. Efficacy and tolerability of topisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT₃-receptor antagonist. *Scan J Rheumatol* 2000;29(Suppl 113):49–54.
11. Mease PJ, Crofford LJ, et al. Pregabalin improves pain, sleep and fatigue associated with fibromyalgia syndrome (FMS) in a multicenter, randomised, placebo-controlled, monotherapy trial. *EULAR Congress*, June 2003: Abstracts.
12. Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990;18:201–9.
13. Buscila D. Fibromyalgia: Why is pain referred to the musculoskeletal system? *Annual European Congress of Rheumatology*, June 2003, Lisbon, Portugal. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):43 (Abstracts).
14. Crofford L. Fibromyalgia: Novel drug therapies. *J Musculoskeletal Pain* 2004;12(Suppl 9):6.
15. Nickel R, Egle UT. Therapie der somatoformen Schmerzstörung. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1999.
16. Nickel R, Egle UT. Manualisierte psychodynamisch-interaktionelle Gruppenpsychotherapie. Störungsspezifische Behandlung somatoformer Schmerzstörungen. *Psychotherapeut* 2001;46:11–9.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Therapie der Herzinsuffizienz

Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Zusammenfassung einzelner Schwerpunkte der Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz, herausgegeben von der Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology (ESC)

Neben einer effektiven symptomatischen Behandlung aller Stadien der Herzinsuffizienz ist heute auch die Prognoseverbesserung für die Patienten bereits schon in asymptomatischen Stadien ein wichtiges Ziel der medikamentösen Behandlung. Evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz verschiedener Medikamentengruppen bietet die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC). Die ausführliche Version befindet sich im Internet unter http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm.

Arzneimitteltherapie 2006;24:17–22.

Die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in der letzten Dekade gewandelt. Nicht mehr nur die symptomatische Verbesserung, sondern vor allem die Verhinderung von Krankheitsprogression oder Symptomverschlechterung sind heute die wichtigsten Ziele. Die Beurteilung der Therapieeffekte erfolgt im ersten Fall nach relativ kurzer Zeit, die Bewertung der Präventiveffekte kann erst nach längeren Zeitabschnitten erfolgen (**Tab. 1**).

Aufgrund der heterogenen Ätiologie der Herzinsuffizienz und der (auch innerhalb der einzelnen Länder Europas) teilweise etwas unterschiedlichen Krankheitskonzepte gibt es allerdings kein einheitliches Schema für den Einsatz der Medikamente bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion

Tab. 1. Behandlungsziele

Prävention
Prävention und Kontrolle von Erkrankungen, die zu einer kardialen Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz geführt haben
Prävention der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Manifestwerden einer kardialen Dysfunktion
Morbidität
Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität
Vermeiden von wiederholten Krankenhauseinweisungen
Mortalität
Verlängerung der Lebensspanne

oder einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz.

Wie bei anderen Leitlinien der European Society of Cardiology wurden auch die vorliegenden Empfehlungen aufgrund der aus der Literatur zugänglichen Evidenz für einen therapeutischen Nutzen kategorisiert. Die Wertigkeit der Empfehlungen sowie die Evidenzebenen sind in den **Tabellen 2 und 3** zusammengefasst.

ACE-Hemmer

- ACE-Hemmer werden als First-Line-Therapie für alle symptomatischen und asymptomatischen Patienten empfohlen, die eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) von weniger als 40 bis 45 % haben. Therapieziele sind eine Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung von Symptomen und Funktionskapazität sowie eine Verminderung der Hospitalisierungsrate (Empfehlungsklasse I, Evidenzebene A).
- ACE-Hemmer stellen im Normalfall die Initialtherapie dar, der Patient sollte aber keine Ödeme haben. Bei Patienten mit einer Flüssigkeitsretention werden ACE-Hemmer zusammen mit Diuretika appliziert (IB).
- ACE-Hemmer sollten bereits bei Auftreten von ersten Symptomen einer

Tab. 2. Empfehlungsklassen der ESC-Leitlinien

Klasse I	Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass die empfohlene Maßnahme vorteilhaft, nützlich und effektiv ist
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz oder divergierende Meinungen über die Nützlichkeit oder Effektivität der Maßnahme
Klasse IIa	Der Trend der divergierenden Evidenzen bzw. Meinungen geht in Richtung Nützlichkeit/Effektivität
Klasse IIb	Die Eignung der Methode ist nicht sehr stark durch Evidenz oder übereinstimmende Meinungen abgedeckt

Tab. 3. Evidenzebenen der ESC-Leitlinien

Evidenzebene A	Daten stammen aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
Evidenzebene B	Daten stammen aus einer einzelnen randomisierten klinischen Studie oder einer großen nicht-randomisierten Studie
Evidenzebene C	Konsensus unter Experten und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Registaturen

Bericht:

Dr. rer. nat. Barbara Kreutzkamp, Stefan-George-Ring 57, 81929 München

Tab. 4. Vorgehen bei Behandlungsbeginn mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Überprüfung von Dosierung/Notwendigkeit von Diuretika oder Vasodilatoren vor Behandlungsbeginn. Reduktion oder Absetzung von Diuretika 24 Stunden vor Beginn der ACE-Hemmer-/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Therapie
Gabe der ersten Dosis am besten abends, wenn der Patient schon liegt, um mögliche negative Effekte auf den Blutdruck zu minimieren. Wenn die Therapie am Morgen begonnen wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder niedrigem Blutdruck über einige Stunden der Blutdruck kontrolliert werden.
Behandlungsbeginn mit einer niedrigen Dosis und Auftitration bis zur Erhaltungsdosis
Bei deutlicher Verschlechterung der Nierenfunktion Therapie abbrechen
Vermeiden von Kalium-sparenden Diuretika zu Beginn der Behandlung
Vermeiden von nichtsteroidalen Antiphlogistika und COX-2-Hemmern
Überprüfung von Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolyten ein bis zwei Wochen nach jeder Dosissteigerung, nach drei Monaten und dann regelmäßig alle sechs Monate.

Herzinsuffizienz gegeben werden, auch wenn diese nur vorübergehend sind. Weitere Indikationen sind Zustand nach der akuten Phase eines Herzinfarkts mit den Therapiezielen Lebensverlängerung, Verminderung der Reinfarkt- und Hospitalisierungsraten (IA).

- Die Auftitration der ACE-Hemmer sollte möglichst bis in die Dosierungsbereiche erfolgen, die sich in den großen kontrollierten Studien zur Herzinsuffizienz als wirksam erwiesen haben (IA) und sich nicht alleine an der Verbesserung von Symptomen orientieren (IC).

Die Empfehlung für die *Initialbehandlung* und die *Dosisauftitration* finden sich in **Tabelle 4**.

ACE-Hemmer bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

Asymptomatische Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion profitieren von einer langfristig angelegten ACE-Hemmer-Therapie (IA). Die Daten der SOLVD-Prevention-Studie, der SAVE-Studie und der TRACE-Studie haben übereinstimmend gezeigt, dass asymptomatische Patienten mit einer

linksventrikulären Dysfunktion bei Therapie mit ACE-Hemmern weniger häufig eine manifeste Herzinsuffizienz entwickeln und weniger häufig hospitalisiert werden müssen als Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie.

ACE-Hemmer bei symptomatischer Herzinsuffizienz

Eine ACE-Hemmung bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienz reduziert signifikant Letalität, Krankenhausweisungen wegen Herzinfarkt oder Reinfarkten unabhängig von Alter, Geschlecht und Einnahme von Diuretika, Acetylsalicylsäure oder Betablockern. Den größten Nutzen von einer ACE-Hemmer-Behandlung haben Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz. Auch bei diesen Patienten sollten ACE-Hemmer immer in die Dosisbereiche hoch titriert werden, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben.

Unerwünschte Wirkungen/ Kontraindikationen der ACE-Hemmer

Die häufigsten Nebenwirkungen von ACE-Hemmern sind Husten, Hypotension, Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Angioödem und Synkopen. Schwerer Husten kann zum Therapieabbruch führen, einige Patienten tolerieren die Nebenwirkung nach einer medikationsfreien Pause. Als Ausweichmedikamente dienen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Nicht eingesetzt werden dürfen ACE-Hemmer bei einer bilateralen Nierenarterienstenose und Angioödem unter einer vorangegangenen ACE-Hemmer-Behandlung (IIIA).

Diuretika

Schleifendiuretika und Thiazide

- Diuretika sind essenzielle Medikamente für Patienten mit einer Flüssigkeitsretention, die sich beispielsweise als Ödeme in den Lungen oder in der Peripherie manifestiert. Diuretika bessern rasch die Dyspnoe und erhöhen die Belastungsfähigkeit (IA).

- Es gibt keine kontrollierten randomisierten Studien mit Diuretika, in denen ihr Effekt auf Symptome oder die Überlebensrate überprüft wurde. Diuretika sollten stets in Kombination mit ACE-Hemmern oder Betablockern gegeben werden (IC).

Eine leichte Herzinsuffizienz kann mit einem *Thiazid-Diuretikum* behandelt werden, bei schwerer Symptomatik ist aber meist ein *Schleifendiuretikum* notwendig. Bei schwerer Symptomatik muss oft die Dosierung der Schleifendiuretika gesteigert werden – sei es aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder der Abnahme der gastrointestinalen Resorption von Furosemid. Als Ersatz bietet sich in diesen Fällen das besser resorbierbare Torasemid an. Die intravenöse Gabe eines Schleifendiuretikums ist ebenfalls zur Überwindung einer Diuretika-Resistenz indiziert.

Nicht mehr gut wirksam sind Thiazide bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min – einer Situation, wie sie häufig bei älteren Patienten mit einer Herzinsuffizienz angetroffen wird. In Kombination mit Schleifendiuretika haben Thiazide einen synergistischen Effekt. Die kombinierte Gabe beider Wirkungsprinzipien ist deshalb in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer alleinigen Dosissteigerung von Schleifendiuretika überlegen.

Kalium-sparende Diuretika

- Kalium-sparende Diuretika sollten nur dann verordnet werden, wenn trotz ACE-Hemmer-Einnahme eine Hypokaliämie besteht oder wenn sich eine schwere Symptomatik trotz ACE-Hemmer-Kombinationen oder niedrig dosiertem Spironolacton nicht bessert (IC).
- Die Gabe von Kalium-Supplementen hat bei diesen Patienten keine Wirkung (IIIC).

Die gleichzeitige Gabe von Kalium-sparenden Diuretika und ACE-Hemmern galt bis vor kurzem als potenziell gefährlich. In einer kleinen kontrollierten Studie ergaben sich aber Hinweise, dass Spironolacton in diuretisch oder natriuretisch wirksamen Dosierungen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(50 bis 100 mg) zu einem raschen Gewichtsverlust ohne Hyperkaliämie-Entwicklung bei Patienten führt, die nicht auf Schleifendiuretika und ACE-Hemmer ansprechen.

Grundsätzlich sollte bei Verordnung von Kalium-sparenden Diuretika wie Triamteren, Amilorid oder höher dosiertem Spironolacton der Serum-Creatinin- und -Kalium-Spiegel engmaschig überwacht werden, das heißt zu Behandlungsbeginn alle 5 bis 7 Tage bis zur Stabilisierung der Werte und dann routinemäßig alle 3 bis 6 Monate.

Betablocker

- Betablocker werden für die Behandlung von allen Patienten in den NYHA-Klassen II bis IV empfohlen, bei denen die Herzinsuffizienz auf ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathien beruht und die eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion unter einer Standardbehandlung beispielsweise mit Diuretika und ACE-Hemmern haben (IA).
- Die Einnahme von Betablockern senkt die Hospitalisierungsrate, verbessert die Funktionsklasse und hält den Zustand der Patienten stabiler. Dieser Effekt ist konsistent bei allen Patientensubpopulationen zu beobachten (z. B. verschiedene Funktionsklassen, ischämische oder nicht-ischämische Grunderkrankung) (IA).
- Bei Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion, mit oder ohne symptomatischer Herzinsuffizienz, sollte nach einem Myokardinfarkt zur Verminderung der Letalität zusätzlich zu einem ACE-Hemmer langfristig ein Betablocker verordnet werden (IA).
- Die verschiedenen Betablocker haben möglicherweise bei Herzinsuffizienz-Patienten unterschiedliche klinische Effekte. Deshalb wird bei diesen Patienten nur der Einsatz von Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol empfohlen (IA).

Betablocker sind die einzigen Medikamente bei Herzinsuffizienz, die die eingeschränkte linksventrikuläre Aus-

wurfraction ischämischer und nicht-ischämischer Ursache signifikant verbessern können. Allerdings ist die Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion nicht immer mit einer besseren körperlichen Belastbarkeit verbunden, da die Betablocker einen negativ chronotropen Effekt aufweisen.

Für einen noch konsequenteren Einsatz von Betablockern bei Herzinsuffizienz spricht die Beobachtung, dass sie einen additiven Effekt zu ACE-Hemmern haben und dass die Kombination die kardiovaskuläre Letalität und die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz stärker reduziert als die Gabe von ACE-Hemmern allein.

Behandlungsbeginn mit Betablockern

Betablocker wirken wahrscheinlich biphasisch mit einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik, der möglicherweise eine initiale Verschlechterung vorausgeht. Deshalb sollte der Patient zu Behandlungsbeginn sorgfältig kontrolliert werden. Die Initialdosierungen werden niedrig gewählt und in kleinen Schritten hochdosiert, bis die in Studien verwendete Zieldosis erreicht ist. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Letalität aber vor allem unter den etwas niedrigeren Dosierungen reduziert ist.

Da Betablocker die Herzfrequenz stark reduzieren können, kann sich die Senkung der myokardialen Arbeitsleistung auch auf die Herzinsuffizienz-Symptomatik auswirken. Außerdem kann sich unter Betablockern ein Asthma bronchiale verschlechtern oder neu auftreten. Auch mit einer peripheren Vasokonstriktion muss gerechnet werden.

Aldosteron-Rezeptorantagonisten

- Aldosteron-Antagonisten werden zusätzlich zur Behandlung mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) empfohlen. Therapieziele

sind die Verbesserung der Überlebensraten und der Morbidität (IB).

- Aldosteron-Antagonisten werden zusätzlich zu ACE-Hemmern und Betablockern für Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt empfohlen, die eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion sowie Anzeichen für eine Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus aufweisen. Behandlungsziele sind die Reduktion von Letalität und Morbidität (IC).

Der Aldosteron-Antagonist Spironolacton wurde ursprünglich als Diuretikum entwickelt, die Wirkungen treten bei höherer Dosierung auf. Erst heute weiß man um die wichtige Rolle, die Aldosteron in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz spielt: Aldosteron fördert die vaskuläre und myokardiale Fibrose, den zunehmenden Kalium- und Magnesiummangel, die Aktivierung des Sympathikus und die Hemmung des Parasympathikus sowie eine Dysfunktion der Barorezeptoren. Durch ACE-Hemmer lassen sich die Aldosteron-Spiegel nur ungenügend senken.

Zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, einem Schleifendiuretikum und Digoxin gegeben, verbesserte Spironolacton in niedriger Dosierung (12,5 bis 50 mg) die Überlebensraten von Herzinsuffizienz-Patienten in den NYHA-Klassen III bis IV. In diesen niedrigen Dosierungen wirkt Spironolacton als Antagonist auf die negativen Aldosteron-Effekte bei chronischer Herzinsuffizienz, nicht aber diuretisch.

Der Aldosteron-Antagonist Eplerenon hat im Vergleich zu Spironolacton eine höhere Selektivität zum Mineralocorticoid-Rezeptor im Vergleich zum Glucocorticoid-, Progesteron- und Androgen-Rezeptor. In einer Dosierung von 25 bis 50 mg täglich reduzierte sich bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung nach frischem Herzinfarkt durch Eplerenon die Letalität signifikant um 15 % (EPHESUS-Studie).

Nebenwirkungen von Spironolacton und Eplerenon

Etwa 10 % der Patienten entwickeln unter Spironolacton eine schmerzhafte Gynäkomastie. In diesen Fällen sollte

die Behandlung abgebrochen werden. Sowohl Spironolacton als auch Eplerenon erhöhen das Risiko für eine schwere Hyperkaliämie, reduzieren aber auch das Risiko für eine Hypokaliämie. Eine entsprechende Überwachung wird deshalb empfohlen. In Studien mit den beiden Aldosteron-Antagonisten wurden Patienten mit einem Serumcreatinin > 221 µmol/l (2,5 mg/dl) und einem Serum-Kalium von > 5 mmol/l ausgeschlossen.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Für Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion gilt:

- Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten können bei symptomatischen Patienten als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit gegeben werden, Morbidität und Letalität verbessern sich (IB).
- Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmer haben offensichtlich einen vergleichbaren Effekt auf Letalität und Morbidität (IIaB).
- Bei Patienten mit einem Myokardinfarkt und Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion haben Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmer ebenfalls äquivalente Effekte auf die Letalität (IA).
- Bei Patienten, die unter ACE-Hemmern symptomatisch bleiben, können Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern kombiniert werden. Dies reduziert die Letalität (IIaB) und die Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (IA).

Bei Patienten der NYHA-Klasse III, die trotz Diuretika, ACE-Hemmern

Tab. 5. Tagesdosierungen von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

INN	Tagesdosis [mg]
Candesartan	4–32
Valsartan	80–320
Eprosartan	400–800
Losartan	50–100
Irbesartan	150–300
Telmisartan	40–80

und Betablockern weiter symptomatisch bleiben, ist nicht gesichert, ob die zusätzliche Gabe eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder eines Aldosteron-Antagonisten die Hospitalisierungsrate und die Letalität senkt. Ursprünglich aufgrund von ersten Studienergebnissen befürchtete Interaktionen zwischen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Betablockern konnten in neueren Studien mit Patienten nach Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz nicht bestätigt werden.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten vs. ACE-Hemmer

Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Arzneimittelgruppen wurde in der Elite-II-Studie an Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz durchgeführt. Dabei erwies sich Losartan als nicht so wirksam wie Captopril, obwohl die Abbruchrate aufgrund der besseren Verträglichkeit erniedrigt war. In Letalität und Morbidität ergaben sich einer Metaanalyse zufolge vergleichbare Effekte. In zwei weiteren Studien bei Patienten nach Myokardinfarkt, mit linksventrikulärer Dysfunktion und Zeichen einer Herzinsuffizienz war Losartan nicht so wirksam wie Captopril beim Zielparamester Gesamtsterblichkeit. Dagegen war Valsartan dem Vergleichsmedikament Captopril bei der gleichen Zielgröße zumindest ebenbürtig. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen auch, dass zur Erzielung eines vergleichbaren Effekts eine möglichst hohe Zieldosis für die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten angestrebt werden sollte (Tab. 5).

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zusätzlich zu ACE-Hemmern

In mehreren Studien ergab sich ein zusätzlicher Nutzen für Patienten, die nur ungenügend auf ACE-Hemmer alleine ansprechen, durch die zusätzliche Gabe von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Dies deutet auf eine Wirkungsverstärkung durch die duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch die Hemmung von ACE und der Angiotensin-II-Rezeptorblockade. Allerdings

treten auch vermehrt Nebenwirkungen wie Schwindel und Hypotension, Nierenfunktionsstörungen und Hyperkaliämie auf, so dass bei einer Kombination entsprechend sorgfältig überwacht werden sollte.

Herzglykoside

- Herzglykoside sind indiziert bei Vorhofflimmern und in jedem Stadium einer symptomatischen Herzinsuffizienz unabhängig davon, ob eine linksventrikuläre Dysfunktion als Ursache in Frage kommt oder nicht (IB).
- Bei Patienten mit Vorhofflimmern scheint eine Kombination von Digoxin und Betablockern gegenüber der alleinigen Gabe einer der Substanzen überlegen zu sein (IIaB).
- Digoxin hat zwar keinen Einfluss auf die Letalität, reduziert aber die Hospitalisierungsrate – insbesondere bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion und Sinusrhythmus, die mit ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und, in schweren Fällen, mit Spironolacton behandelt werden (IIaA).

Digoxin und Digitoxin sind die am häufigsten verwendeten Herzglykoside. Sie gleichen sich in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften, haben aber unterschiedliche pharmakokinetische Profile. So wird Digoxin renal ausgeschieden, während Digitoxin in der Leber metabolisiert und kaum über die Nieren ausgeschieden wird. Digitoxin stellt deshalb eine gute Alternative bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder für ältere Patienten dar. Die meisten der relevanten Studien zu Herzglykosiden wurden mit Digoxin durchgeführt.

Kontraindikationen für Herzglykoside sind Bradykardien, AV-Blocks zweiten und dritten Grades, Sick-Sinus-Syndrom, Karotis-Sinus-Syndrom, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, heterotrophe obstruktive Kardiomyopathien, Hypo- und Hyperkaliämie. Bei allen Erkrankungen könnten die Herzglykoside die malignen Arrhythmien verschlechtern.

Tab. 6. Modifizierte Creatinin-Clearance-Kalkulation

Cockcroft und Gault
$\text{Creatinin-Clearance [ml/min]} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht [kg]} \times 1,22 / \text{Serumcreatinin [\mu mol/l]}$
Die Werte für Frauen sollten um 15 % reduziert werden
sMDRD-Methode
$\text{Creatinin-Clearance [ml/min]} / 1,73 \text{ m}^2 = 186,3 \times \text{Serumcreatinin [\mu mol/l]}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$
Frauen: Adjustieren durch Multiplikation mit 0,742 (Reduktion um 25 %)

Die übliche Dosis für Digoxin oral liegt bei normalem Serumcreatinin zwischen 0,125 bis 0,25 mg, bei älteren Patienten zwischen 0,0625 und 0,125 mg, gegebenenfalls bei 0,25 mg. In der Behandlung chronischer Zustände wird keine „Loading Dose“ benötigt. Die Behandlung kann mit 0,25 mg zweimal täglich über zwei Tage begonnen werden. Bestimmung der Nierenfunktion und des Serum-Kalium-Werts vor Behandlungsbeginn sind obligat. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Tagesdosen entsprechend reduziert werden. Da die Digoxin-Clearance der Creatinin-Clearance stark ähnelt, kann die Creatinin-Clearance-Kalkulation für die Dosisfindung herangezogen werden (Tab. 6).

Vasodilanzien

Vasodilanzien spielen in der Behandlung der Herzinsuffizienz keine Rolle (IIIa).

Hydralazin plus Isosorbiddinitrat

- Vasodilatoren sind gegebenenfalls als Zusatztherapie geeignet. Bei Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kann die Kombination Hydralazin plus Nitrate versucht werden (IB).

Relativ hohe Dosierungen von Hydralazin (bis zu 300 mg) zusammen mit hoch dosiertem Isosorbiddinitrat (bis zu 160 mg) ohne ACE-Hemmer können die Sterblichkeit etwas verringern, nicht aber die Hospitalisierungsraten. Die körperliche Leistungsfähigkeit steigt mit dieser Kombination stärker als mit Enalapril.

Nitrate

- Nitrate können als Zusatztherapie bei Vorliegen von pektanginösen Zuständen und bei Dyspnoe eingesetzt werden (IIaC). Eine Symptomverbessernde Wirkung bei akuten und chronischen Zuständen einer Herzinsuffizienz durch Nitrate wurde bisher nicht überprüft.

Eine Nitrat-Toleranz (Tachyphylaxie) tritt in der Regel bei Applikation alle vier bis sechs Stunden auf. Bei Verlängerung des Intervalls auf acht bis zwölf Stunden oder bei kombinierter Gabe mit ACE-Hemmern oder Hydralazin ist die Toleranzbildung nicht so stark ausgeprägt.

Calciumkanalblocker

- Beruht die Herzinsuffizienz auf einer systolischen Dysfunktion, sollten keine Calciumkanalblocker, speziell keine Calciumkanalblocker vom Diltiazem- und Verpamil-Typ, eingesetzt werden. Die Substanzen sind kontraindiziert bei Betablocker-Therapie (IIIC).
- Neuere Calciumkanalblocker wie Felodipin und Amlodipin haben keinen Effekt auf die Überlebenszeit, wenn sie zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden (IIIA).

Die neueren Substanzen sind als zusätzliche Behandlung bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie oder einer Angina pectoris, die sich nicht mit Nitraten oder Betablockern einstellen lässt, in Betracht zu ziehen.

Positiv inotrop wirkenden Substanzen

- Eine Gabe von oralen inotropen Substanzen über einen längeren Zeitraum steigert die Letalität bei den Herzinsuffizienz-Patienten und kann daher nicht empfohlen werden (IIIA).
- Die intravenöse Gabe von inotrop wirksamen Substanzen wird bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und Zeichen eines pulmonalen Hochdrucks sowie einer periphe-

ren Minderdurchblutung praktiziert. Komplikationen und Verbesserung der Prognose sind aber unklar.

Die am häufigsten verwendete inotrop wirksame Substanz ist Dobutamin. Kontrollierte Studien zur Untersuchung der unterstellten Verbesserung der hämodynamischen Störungen bei schweren Herzinsuffizienz-Zuständen fehlen aber. Einschätzungen über die Prognose können nicht abgegeben werden (IIbC). Phosphodiesterase-Hemmer wie Milrinon oder Enoximon sind möglicherweise wirksamer, vor allem bei Patienten mit Betablocker-Therapie. Valide Daten fehlen jedoch.

Antithrombotische Therapie

- Bei Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern, einem vorangegangenen thromboembolischen Ereignis oder einem mobilen linksventrikulären Thrombus besteht eine dringende Indikation für eine Antikoagulationstherapie (IA).
 - Eine Verminderung der Sterblichkeit oder vaskulärer Ereignisse ist durch Antikoagulation nicht zu erwarten.
 - Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit als Grunderkrankung werden Plättchen-Aggregationshemmer zur Prävention eines Myokardinfarkts und zur Verringerung der Sterblichkeit empfohlen (IIaB).
 - Orale Antikoagulationen sollten bei Patienten mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt und einem linksventrikulären muralen Thrombus gegeben werden (IIaC).
 - Nach einem vorangegangenen Myokardinfarkt sind für die Sekundärprophylaxe Acetylsalicylsäure oder orale Antikoagulationen indiziert (IIaC).
 - Acetylsalicylsäure sollte vermieden werden bei Patienten mit wiederholten Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (IIbB).
- Herzinsuffizienz-Patienten haben ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkt, aber auch Schlaganfall.

Antiarrhythmika

Im Gegensatz zu Betablockern sind Antiarrhythmika bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz nicht generell indiziert. Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer vorübergehenden oder persistierenden ventrikulären Tachykardie kann eine antiarrhythmische Therapie indiziert sein.

- Klasse-I-Antiarrhythmika sollten wegen ihrer proarrhythmischen Wirkung vor allem auf Kammerarrhythmien und aufgrund negativer hämodynamischer Effekte vermieden werden (IIIB).
- Klasse-II-Antiarrhythmika (Betablocker) können das Risiko des plötzlichen Herztods reduzieren (IA).

- Betablocker können als Monotherapie oder in Kombination mit Amiodaron oder einer nicht-medikamentösen Behandlung für die Therapie von paroxysmalen oder persistierenden ventrikulären Tachyarrhythmien indiziert sein (IIaC).
- Amiodaron als Klasse-III-Antiarrhythmikum ist bei den meisten supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien wirksam. Es führt einen Sinusrhythmus bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern selbst bei einem erweiterten linken Vorhof herbei. Amiodaron ist das einzige Antiarrhythmikum, das keinen negativ inotropen Effekt besitzt.

- Eine Routinegabe von Amiodaron generell bei Herzinsuffizienz-Patienten ist aber nicht gerechtfertigt (II-IA).

Beim Einsatz von Amiodaron sollte aber dessen organ-schädigende Wirkung, beispielsweise auf Schilddrüse, Leber und Lunge gegen einen möglichen Nutzen abgewogen werden. Niedrigere Dosen (100–200 mg/Tag) können die Nebenwirkungen möglicherweise minimieren.

AMT – Bücherforum

Orthopädie und Unfallchirurgie

Von Helmut Rössler und Wolfgang Rütter. Urban & Fischer bei Elsevier, München 2005. 19., aktualisierte und erweiterte Auflage. XII, 436 Seiten mit zahlreichen Abbildungen. Kart. € 34,95.

Der Orthopädie kommt in der heutigen Zeit eine immer größere Bedeutung zu. Da gibt es auf der einen Seite die Sportfanatiker, die am liebsten jeden zweiten Tag einen Marathon laufen würden und sich körperlich vollkommen überfordern, und auf der anderen Seite gibt es immer mehr Kinder, die schon im jungen Alter Verschleißerscheinungen des Skelettsystems aufweisen, weil sie zwanzig Kilo zuviel auf den Hüften haben. Beide Gruppen brauchen einen guten Orthopäden, der sie betreut. Und um ein guter Orthopäde zu werden, bedarf es zunächst eines guten Buchs.

Ein gelungenes Beispiel hierfür ist „Orthopädie und Unfallchirurgie“ von Helmut

Rössler und Wolfgang Rütter. Die Autoren möchten in erster Linie einen Überblick verschaffen über die gesamte Orthopädie sowie die eng verwandte Unfallchirurgie. So widmen sich die ersten drei Kapitel erst einmal den Grundlagen wie Knochen und Gelenken, allgemeiner Diagnostik und der allgemeinen Therapie. Hierauf folgen Kapitel über angeborene Störungen des Knochen- und Bindegewebes, Infektionen des Knochens, Tumoren, Erkrankungen der Muskeln, Sehnen und Blutgefäße, des Nervensystems, sowie weitere eigene Kapitel über Traumatologie, obere und untere Extremität als auch der Wirbelsäule. Die Besprechungen der einzelnen Krankheitsbilder werden jeweils gegliedert in Definition, Ätiologie, Pathogenese, Klinik, Differenzialdiagnose und Therapie vorgestellt. Diese Einteilung wird durch farbliche Kennzeichnung unterstützt, was die schnelle Orientierung erleichtert. Besonders hervorzuheben sind auch die zahlreichen CT-, MRT- und Röntgenbilder sowie über 170 farbige Zeichnungen, die komplexe Sachverhalte anschaulich darstellen.

Orientiert an der neuen Approbationsordnung sind auch einige Fallbeispiele im Buch zu finden, die die Brücke zwischen Theorie und Praxis schlagen und die Überprüfung des gerade Gelernten ermöglichen. Zur weiteren Übung ist im Anschluss an jedes Kapitel eine Zusammenfassung zu finden, mit der man überprüfen kann, ob man die wichtigsten Fakten bereits im Kopf hat. Geschickt für die Kitteltasche liegt dem Buch zusätzlich eine Untersuchungskarte bei, die die orthopädische Untersuchung nach der Neutral-Null-Methode zeigt.

„Orthopädie und Unfallchirurgie“ ist ein ideales Buch für Einsteiger in die Orthopädie, Studenten oder auch Ärzte anderer Fachrichtungen, die teilweise ebenso mit orthopädischen Belangen konfrontiert werden. Aufgelockert durch umfassendes Bildmaterial, durch eine gute Strukturierung und eine klare und leicht verständliche Schreibweise lädt das Buch dazu ein, auch ganz ohne Prüfungsdruck in ihm zu stöbern.

Christina Breitbach,
Wankheim

Klinische Studien

Schlaganfall

Antihypertensive Therapie nach Schlaganfall

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und zerebrovaskulären Ereignissen war eine Behandlung mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Eprosartan besser wirksam als eine Behandlung mit dem Calciumkanalblocker Nitrendipin, so das Ergebnis der prospektiven, randomisierten MOSES-Studie.

Die arterielle Hypertonie ist nicht nur der wichtigste und häufigste Risikofaktor für einen ersten Schlaganfall, sondern auch ein bedeutsamer Risikofaktor für ein Schlaganfallrezidiv. Daher ist eine antihypertensive Therapie bei Patienten mit hohem Blutdruck und transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder Schlaganfall von besonders großer Bedeutung. Ähnlich wie in der Primärprävention des Schlaganfalls ist aber nicht klar, ob alle Antihypertensiva gleich wirksam sind. Einige Substanzgruppen wie ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten haben biologische Effekte, die über die der reinen Antihypertensiva hinausgehen und potenziell zu einer besseren Wirksamkeit führen könnten.

In eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, in der die Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Eprosartan (Emestar® oder Teveten®) und des Calciumkanalblockers Nitrendipin (z. B. Bayotensin®) in der Sekundärprävention nach einem Schlaganfall verglichen werden sollte, wurden 1 405 Patienten innerhalb von 24 Monaten nach einem Schlaganfall oder einer TIA eingeschlossen. Sowohl Patienten mit ischämischem Insult als auch Patienten mit einer zerebralen Blutung sollten randomisiert werden. Einschlusskriterium war unter anderem der Nachweis einer arteriellen Hypertonie mit 24-Stunden-Blutdruckmessung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen der A. carotis, einer manifesten Herzinsuffizienz, Patienten im Alter

über 85 Jahre und Patienten mit kardialer Emboliequelle, die mit Antikoagulanzen behandelt werden mussten.

Der primäre Endpunkt war die *Zahl rezidivierender vaskulärer Ereignisse* und die *Sterblichkeit* in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren.

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen.

Der initiale *mittlere Blutdruck* betrug zu Beginn unter Eprosartan 150/84 mmHg und unter Nitrendipin 152/87 mmHg und sank im Lauf der Studie auf 137/81 mmHg (Eprosartan) beziehungsweise 136/80 mmHg (Nitrendipin). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Über den gesamten Studienverlauf hinweg gelang es bei über 75 % der Patienten *normotensive Blutdruckwerte* zu erreichen. Bei 34 % der Patienten gelang dies mit einer Monotherapie, bei den übrigen mussten weitere Antihypertensiva wie Diuretika, Betablocker oder ACE-Hemmer zusätzlich gegeben werden.

Im Lauf der Studie traten 461 *vaskuläre Ereignisse* auf, 206 in der Eprosartan- und 255 in der Nitrendipin-Gruppe. Dies entspricht einer Inzidenz von 13,3 versus 16,7/100 Patientenjahre. Der Unterschied war signifikant ($p=0,014$).

Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Eprosartan ergab sich auch für die *Zahl kardiovaskulärer Ereignisse* und *zerebrovaskulärer Ereignisse*. Letztere traten bei 102 Patienten in der Eprosartan- und bei 134 Patienten in der Nitrendipin-Gruppe auf.

Für die Sterblichkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die Ausprägung und Häufigkeit von Nebenwirkungen war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Kommentar

Die MOSES-Studie ist erst die zweite große Sekundärpräventionsstudie mit Antihypertensiva bei Patienten nach TIA oder Schlaganfall.

Die Studie wurde von den Organisatoren selbst geplant und durchgeführt, was auch erklärt, dass die Zahl der eingeschlossenen Patienten begrenzt war. Aus diesem Grund wurden alle vaskulären Ereignisse, auch rezidivierende Ereignisse, ausgewertet. Dies war notwendig, um eine entsprechende Power für die Auswertung zu erhalten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es möglich ist, bei einem Großteil von Patienten mit arterieller Hypertonie den Blutdruck in normotensive Bereiche zu senken. Sie zeigen aber ebenfalls, dass *Eprosartan signifikant wirksamer* war als Nitrendipin. Dies deutet darauf hin, dass Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten *neurobiologische Effekte*, unter anderem an den Gefäßendothelien haben, die über den reinen blutdrucksenkenden Effekt hinausgehen. Für den Endpunkt Entwicklung einer Demenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was daran liegen mag, dass zu wenige Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits kognitive Störungen hatten.

Quelle

Schrader J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–26.

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

Schlaganfallprävention

Prävention von Mikroembolien bei hochgradiger Stenose der A. carotis interna

Bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose der A. carotis ist die Kombinationstherapie von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure wirksamer als eine Acetylsalicylsäure-Monotherapie, um asymptomatische Mikroembolien zu reduzieren.

Viele Patienten mit einer hochgradigen Stenose der A. carotis müssen einen Zeitraum bis zur Operation oder zum Stenting überbrücken. Bisher ist völlig ungeklärt, wie der Zeitraum zwischen dem initialen Ereignis und der dann durchzuführenden Therapie überbrückt werden soll. In den meisten deutschen Schlaganfallstationen (Stroke-Units) wurde zu diesem Zweck bisher Heparin in PTT-wirksamer Dosierung eingesetzt (PTT=partielle Thromboplastinzeit). In der Kardiologie hat sich bei instabiler Angina pectoris, aber auch beim Myokardinfarkt gezeigt, dass die Therapie mit der Kombination von Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) und Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) wirksamer ist als die Therapie mit Acetylsalicylsäure allein.

In eine randomisierte, doppelblinde Studie wurden Patienten mit einer symptomatischen Stenose der A. carotis mit einem Stenosegrad von >50% eingeschlossen. Die Patienten wurden zunächst mit Hilfe von transkranieller Dopplersonographie untersucht und wurden dann randomisiert, wenn sich Mikroembolien identifizieren ließen. 230 Patienten wurden gescreent. Von diesen Patienten hatten 110 Mikroembolien, 107 dieser Patienten wurden randomisiert, sie erhielten entweder

- Clopidogrel als Bolus von 300 mg am Tag 1, gefolgt von 75 mg Clopidogrel in Kombination mit 75 mg Acetylsalicylsäure (n=51) oder
- Acetylsalicylsäure 75 mg (n=56).

Beide Gruppen hatten vergleichbare Ausgangsparameter.

Die Studie erstreckte sich über 7 Tage. Am Tag 2 und Tag 7 wurde erneut eine transkranielle Dopplersonographie durchgeführt. Die transkraniellen Dopp-

lersignale wurden über 1 Stunde aufgezeichnet und von einem unabhängigen Untersucher ausgewertet.

Nach 7 Tagen hatten in der Gruppe mit Kombinationstherapie noch 43,8% asymptomatische Mikroembolien verglichen mit 72,7% in der Acetylsalicylsäure-Gruppe. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion zugunsten der Kombinationstherapie von 39,8% (p=0,0046). Die Zahl der Mikroembolien pro Stunde reduzierte sich unter Kombinationstherapie um 61% verglichen mit der Ausgangssituation. Auch dieser Unterschied war signifikant.

Klinisch traten 4 Schlaganfälle und 7 transitorische ischämische Attacken (TIA) in der Monotherapie-Gruppe auf und kein Schlaganfall und 4 TIA in der Kombinationstherapie-Gruppe.

Kommentar

In dieser Studie wurde ein Surrogatparameter benutzt, nämlich die Entdeckung von Mikroembolien mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie, um die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von zwei Thrombozytenfunktionshemmern mit einer Monotherapie zu vergleichen. Die Studie war primär nicht ausgelegt, um auch einen signifikanten Unterschied in den klinischen Endpunkten wie Schlaganfall oder ipsilaterale TIA zu entdecken. Dazu hätte die Zahl der eingeschlossenen Patienten vierfach höher sein müssen. In der Studie wurde nicht nur eine signifikante Reduktion von asymptomatischen Mikroembolien unter Kombinationstherapie gezeigt, sondern auch belegt, dass bei diesen Patienten die Bolusgabe von Clopidogrel gefolgt von einer täglichen

Dosis von 75 mg offenbar sicher durchgeführt werden kann. Der Beobachtungszeitraum war allerdings viel zu kurz, um Aussagen zu Blutungskomplikationen zu machen.

Für die praktische Anwendung bedeutet dies, dass Patienten mit hochgradigen Stenosen der A. carotis bis zum Stenting mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure behandelt werden sollten. Bei Patienten, die zu einer Operation an der A. carotis anstehen, sollte der Clopidogrel-Anteil der Kombinationstherapie allerdings spätestens 5 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Quelle

Markus HS, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111: 2233–40.

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

Myokardinfarkt

Reviparin-Natrium reduziert Sterblichkeit und Reinfarktrate

Patienten mit Myokardinfarkt profitieren von dem zusätzlich zur Standardtherapie gegebenen niedermolekularen Heparin Reviparin-Natrium. Beim kombinierten Endpunkt Tod, Reinfarkt und Schlaganfall erwies sich das Antikoagulans einer Placebo-Gabe als signifikant überlegen.

Patienten mit Myokardinfarkt haben heute zwar eine bessere Überlebenschance als vor 20 Jahren. Dennoch sind Sterblichkeit und Morbidität immer noch zu hoch. In bisher durchgeführten Studien reduzierten Thrombozytenfunktionshemmer oder direkte Thrombin-Inhibitoren die Reinfarktrate, blieben aber ohne Effekt auf die Sterblichkeit. Dies gilt beispielsweise auch für die intravenöse oder subkutane Gabe von unfraktioniertem Heparin. Vielversprechende Ergebnisse ergaben sich in kleineren Studien aber mit *niedermolekularen Heparinen* (LMWH) bei Patienten nach Myokardinfarkt mit ST-Hebung. Diese Ergebnisse sollten nun in einer großen prospektiven Studie bestätigt werden. Für die CREATE-Studie (Clinical trial of Reviparin and metabolic modulation in acute myocardial infarction treatment evaluation) wurde als Intervention Reviparin-Natrium (Clivarin®) ausgewählt. Reviparin-Natrium hat eine relativ geringe Molekülmasse (3900 Dalton) und eine hohe Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Das Medikament ist relativ problemlos in der Handhabung und kann auch in Schwellenländern wie Indien und China eingesetzt werden.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie waren 15 570 Patienten mit einem Myokardinfarkt (mit ST-Hebung oder Linkschenkelblock) einbezogen, die innerhalb von 12 Stunden nach den ersten Symptomen in ein Krankenhaus in Indien oder China eingeliefert wurden. Neben der Myokardinfarkt-Standardbehandlung erhielten die Patienten gewichtsabhängig Reviparin-Natrium subkutan oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Kombination aus *Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall* an Tag 7 und Tag 30. Gegenüber den Patienten des Placebo-Arms reduzierte sich der Prozentsatz für den kombinierten Endpunkt Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall unter der Reviparin-Natrium-Gabe *signifikant* (Tab. 1). Der Vorteil blieb bis zum Abschluss der Beobachtung an Tag 30 konstant mit einer *signifikanten Reduktion* der *30-Tages-Sterblichkeit* und der *Reinfarktrate* und keinem signifikanten Unterschied bei den Schlaganfällen (Tab. 1). Der Therapieerfolg an Tag 7 war signifikant besser, wenn das niedermolekulare Heparin *sehr früh* (am besten innerhalb der ersten beiden Stunden) nach Auftreten der Symptome gegeben wurde.

In weiteren Subgruppenanalysen ergab sich kein Unterschied im Behandlungsergebnis unter Reviparin-Natrium bei Patienten mit einer Alteplase-Reperfusionstherapie oder primärer perkutaner Intervention zur Reperfusion.

Lebensbedrohliche *Blutungen* (vor allem gastrointestinal oder intrakranial) an Tag 7 traten unter Reviparin-Natrium und Placebo gleichermaßen auf (0,2 vs. 0,1 %, p=0,07), wobei Patienten mit einer Reperusionsbehandlung etwas gefährdeter waren. Pro 1000 behandelte Patienten muss durch die Intervention eine zusätzliche schwere Blutung mehr in Kauf genommen werden, während 18 von 1000 Patienten beim primären Endpunkt von der Intervention profitieren und 15 von 1000 Patienten beim Zielparamester Sterblichkeit.

Durch die zusätzliche und möglichst frühe Gabe von Reviparin-Natrium kann also der kombinierte Endpunkt von Tod, Reinfarkt und Schlaganfall an Tag 7 und Tag 30 bei ST-Hebungsinfarkt oder Schenkelblockinfarkt signifikant gegenüber Placebo vermindert werden. Die Schlaganfallrate wird nicht erhöht, das *Risiko* von lebensbedrohlichen *Blutungen* ist *klein im Vergleich* zum Nutzen der Behandlung.

Die in Indien und China gewonnenen Ergebnisse können auf die Bedingungen in westlichen Krankenhäusern übertragen werden, da die übliche Standardtherapie (Acetylsalicylsäure, Betablocker, ACE-Hemmer, Lipidsenker, gegebenenfalls Reperfusion) in vergleichbarem Umfang gegeben wurde.

Damit bestätigen sich die Ergebnisse anderer Studien, in denen eine Reduktion von Reinfarkten unter LMWH (z. B. Enoxaparin-Natrium, Clexane®) festgestellt wurde. Zusätzlich hat die CREATE-Studie nun auch eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit gezeigt.

Quelle

The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA 2005;293:427–36.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Tab. 1. Wirksamkeit von Reviparin-Natrium im Vergleich zu Placebo bei Patienten nach Myokardinfarkt [nach The CREATE Trial Group Investigators 2005]

Endpunkte	Reviparin-Natrium (7 780 Patienten) [n (%)]	Placebo (7 790 Patienten) [n (%)]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenz- intervall)	p-Wert
Nach 7 Tagen				
Primärer Endpunkt (Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall)	745 (9,6)	854 (11,0)	0,87 (0,79–0,96)	0,005
Nach 30 Tagen				
Primärer Endpunkt (Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall)	921 (11,8)	1 056 (13,6)	0,87 (0,79–0,95)	0,001
Tod	766 (9,8)	877 (11,3)	0,87 (0,79–0,96)	0,005
Reinfarkt	154 (2,0)	199 (2,6)	0,77 (0,62–0,95)	0,01
Schlaganfall	80 (1,0)	64 (0,8)	1,24 (0,89–1,73)	0,19

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Perkutane Koronarintervention

Tirofiban verhindert endotheliale Dysfunktion

Eine perkutane Koronarintervention verschlechtert die Endothelfunktion in peripheren arteriellen Gefäßen. Mit dem thrombozytenaggregationshemmenden Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban kann dieser negative Effekt in der Peripherie wieder aufgehoben werden.

Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten binden an die GP-IIb/IIIa-Rezeptoren von aktivierten Thrombozyten und verhindern dadurch deren Fibrin-induzierte Aggregation. Neben einer potenten direkten Thrombozytenaggregationshemmung wurde für GP-IIb/IIIa-Antagonisten wie Tirofiban (Aggrastat®) auch eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion in den Widerstandsgefäßen des Unterarms nachgewiesen.

In einer neuen Studie sollte nun untersucht werden, ob Tirofiban auch an peripheren Funktionsgefäßen auf die Endothelfunktion wirkt. Gleichzeitig wurden in dieser Studie die Auswirkungen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) auf das periphere Gefäßsystem überprüft.

Einbezogen in die Studie waren 66 Patienten mit einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung, die sich einer elektiven PCI unterzogen. Die PCI wurde nach einem Standardschema durchgeführt, alle Patienten erhielten intraarteriell einen Bolus unfraktio-

niertes Heparin, bei Stentimplantation außerdem oral Clopidogrel (Iscover®, Plavix®). Zusätzlich erhielt die Hälfte der Patienten einen intravenösen Bolus Tirofiban (10 µg/kg Körpergewicht), 33 Patienten ohne eine solche Zusatzmedikation dienten als Kontrolle. Die endothelabhängige, flussvermittelte Vasodilatation an der Arteria brachialis wurde zwei Stunden vor und innerhalb von 30 Minuten nach dem Eingriff mit der zweidimensionalen hoch auflösenden Dopplersonographie gemessen.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe *verschlechterte* sich durch die PCI die Endothelfunktion mit einer signifikanten Abnahme der flussvermittelten Vasodilatation (6,1 % vor, 4,7 % nach PCI; $p < 0,006$).

Unter Tirofiban *verbesserte* sich dagegen die flussabhängige Vasodilatation der Armarterien signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten (6,0 vor, 7,8 % nach PCI; $p < 0,0001$). Die (Glyceroltrinitrat-induzierte) endothelunabhängige Vasodilatation wurde durch die PCI nicht beeinträchtigt.

In einer weiteren Untersuchung wurde zur Kontrolle die Endothelfunktion der Arteria brachialis bei elf KHK-Patienten im Rahmen einer diagnostischen Koronarangiographie gemessen. Bei diesem Eingriff zeigte sich keine Veränderung der Endothelfunktion an den peripheren Gefäßen.

Damit liefert die Studie zwei wichtige Erkenntnisse: Zum einen weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine PCI nicht nur lokal in den Koronararterien die Endothelfunktion beeinträchtigt, sondern dass dieser Eingriff offensichtlich einen systemischen Effekt auf die Blutgefäße hat, der sich noch am Endothel der peripheren Funktionsgefäße nachweisen lässt. Eine diagnostische Koronarangiographie beeinflusst die periphere Endothelfunktion dagegen nicht.

Das zweite Ergebnis ist der Nachweis, dass der GP-IIb/IIIa-Antagonist Tirofiban die Verschlechterung der Endothelfunktion verhindern kann. Die systemische Endotheldysfunktion durch die PCI scheint demnach zumindest partiell durch Thrombozyten vermittelt zu werden. Allerdings ist der Mechanismus der Interaktion der GP-IIb/IIIa-Blockade mit dem Endothel noch unklar.

Quelle

Warnholtz A, et al. Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:20–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Tirofiban mit höherer Bolusdosis?

Tirofiban (Aggrastat®) in einer erhöhten Bolusdosierung von 25 µg/kg Körpergewicht ist bei Hochrisiko-Patienten, die sich einer Stentimplantation nach Infarkt unterziehen, eine wirksame und sichere Therapie. Dies zeigen fünf randomisierte kontrollierte Studien mit 682 Patienten.

Dosisfindungsstudien haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Tirofiban-Bolusdosis von 10 auf 25 µg/kg Körpergewicht zu einer frühen und optimalen Hemmung der Thrombozytenfunktion führt. In den vergangenen drei Jahren ergaben zudem verschiedene Phase-II-Studien, dass diese erhöhte Bolus-

dosis von Tirofiban keine verstärkten Blutungen auslöst und im Vergleich zu Abciximab weniger Risiken für eine Thrombozytopenie beinhaltet. Das neue Regime wurde unter anderem in der ADVANCE-Studie untersucht, in der die Überlebenschancen von Hochrisiko-Patienten nach perku-

taner Intervention durch Hochdosis-Tirofiban auf 35 % erhöht wurde im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,01$). In der STRATEGY-Studie ergab sich ebenfalls für Hochdosis-Tirofiban im Vergleich zu Abciximab bei Patienten nach Infarkt und Stenting eine verringerte Komplikationsrate. In weiteren Studien mit insgesamt 2 880 Patienten soll diese Strategie nun weiter untersucht werden.

Quelle

Marco Valgimigli, Satellitensymposium „The role of tirofiban in anti-thrombotic therapy“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen des ESC 2005, Stockholm, 3. September 2005.

sh

Therapiehinweise

Restless-Legs-Syndrom

Niedrig dosiertes Pramipexol lindert Symptome

Patienten mit stark ausgeprägtem Restless-Legs-Syndrom erfuhren bei abendlicher Einnahme von durchschnittlich 0,34 mg Pramipexolhydrochlorid (= 0,24 mg Pramipexol-Base) im Vergleich zu Placebo eine deutliche Besserung der Symptome. Die Ergebnisse der randomisierten Doppelblindstudie wurden beim deutschen Neurologenkongress im September 2005 vorgestellt.

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist gekennzeichnet durch einen mit Parästhesien oder Dysästhesien gekoppelten Bewegungsdrang der Beine, der vor allem nachts auftritt; die unangenehmen Empfindungen werden durch Bewegung gebessert (Tab. 1). Da die Beschwerden vor allem nachts auftreten, bestehen Ein- und Durchschlafstörungen mit entsprechenden Auswirkungen auf das Befinden und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen tagsüber. Die Prävalenz des RLS wird mit bis zu 10% angegeben. Das Syndrom tritt im Alter häufiger auf und ist bei Frauen verbreiteter als bei Männern.

Durch *dopaminerge Stimulation* können die Beschwerden bei vielen Patienten gelindert werden. Als erster Wirkstoff zur Therapie des RLS war in Deutschland Levodopa (+ Benserazid; Restex®) zugelassen. Daneben gibt es Erfahrungen mit dem Off-Label-Einsatz von

Dopamin-Agonisten. Die Wirkung des Dopamin-Agonisten *Pramipexol* (Sifrol®) wurde nun zur Vorbereitung eines Zulassungsantrags in einer multizentrischen randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Die Patienten – durchschnittlich 55 Jahre alt und seit etwa fünf Jahren erkrankt, knapp 70% ohne medikamentöse Vorbehandlung – erhielten sechs Wochen lang etwa zwei Stunden vor dem Schlafengehen

- Placebo (n=115, Intention-to-treat-[ITT]-Gruppe n=114) oder
- Pramipexol; die Dosis war anfangs 0,125 mg Pramipexolhydrochlorid (entspr. 0,088 mg Pramipexol), sie konnte in wöchentlichen Abständen auf 0,25 mg, 0,5 mg bzw. 0,75 mg erhöht werden (n=230, ITT-Gruppe n=224)

Primäre Endpunkte waren der IRLS (International restless legs scale)-Score und der klinische Gesamteindruck (CGI-I). Die Patienten hatten zu Beginn einen IRLS-Score von durchschnittlich 24,7 (Pramipexol) bzw. 24,9 (Placebo), das entspricht einem stark ausgeprägten RLS (die maximale Punktzahl ist 40).

Nach sechs Wochen war der *IRLS-Score* in der Placebo-Gruppe um 5,7 Punkte gefallen, in der Pramipexol-Gruppe bei einer Dosis von durchschnittlich 0,34 mg/Tag um 12,3 Punkte ($p < 0,0001$). Die *Ansprechrate*, definiert anhand einer mindestens 50%igen Reduktion des IRLS-Scores, betrug 28,9% bzw. 52,2% ($p < 0,0001$). Eine starke oder sehr starke Verbesserung laut *CGI-I* erreichten 32,5% bzw. 62,9% der Patienten ($p < 0,0001$).

Im *Patientenurteil* war eine starke oder sehr starke Besserung bei 30% der Verum-Patienten bereits nach einer Woche, also noch mit der niedrigsten Tagesdosis, festzustellen, aber nur bei 7% der Placebo-Patienten. In Woche 6 gaben 62% bzw. 32% der Patienten dieses Urteil ab. Die Patienten empfanden eine deutliche Besserung der RLS-Symptome während des Einschlafens und in der Nacht, aber auch tagsüber, und eine verbesserte Schlafzufriedenheit (Tab. 2). Unter der Pramipexol-Behandlung traten keine schwerwiegenden *unerwünschten Wirkungen* auf. Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit waren etwas häufiger als mit Placebo (Tab. 3). Die Tagesmüdigkeit war laut der Epworth-Schlafmüdigkeitsskala nicht erhöht. Sieben Patienten der Placebo-Gruppe und sechs Patienten der Pramipexol-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig.

Langzeitbehandlung

Patienten, die nach sechs Wochen nach eigenem Bekunden auf die Therapie angesprochen hatten, erhielten für weitere 46 Wochen doppelblind ihre Studienme-

Tab. 1. Essenzielle Kriterien der International RLS Study Group zur Diagnose eines Restless-Legs-Syndroms [nach Trenkwalder]

Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von einem unangenehmen Gefühl in den Beinen (manchmal sind zusätzlich auch die Arme oder andere Körperregionen betroffen)
Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle beginnen oder verschlechtern sich bei Ruhe oder Inaktivität
Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle werden durch Bewegung teilweise oder vollständig gebessert, zumindest so lange, wie die Aktivität andauert
Die Beschwerden sind am Abend oder nachts schlimmer als tagsüber

Tab. 2. Besserung der RLS-Symptome und der Schlafzufriedenheit nach sechs Wochen, erhoben mit einer visuellen Analogskala (Mittelwerte, Angaben in mm); * $p < 0,0001$

	Placebo (n = 114)		Pramipexol (n = 224)	
	Studienbeginn	Veränderung nach 6 Wochen	Studienbeginn	Veränderung nach 6 Wochen
RLS-Symptome				
– während des Einschlafens	52,6	-13,8	56,8	-30,6*
– während der Nacht	60,7	-12,4	57,2	-32,3*
– tagsüber	32,5	-1,5	32,1	-12,1*
Schlafzufriedenheit	60,4	-13,8	63,0	-29,9*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen (UAW; > 5 % in einer Behandlungsgruppe)

UAW	Plazebo (n = 115)	Pramipexol (n = 230)
Kopfschmerzen	9,6 %	13,0 %
Übelkeit	6,1 %	12,2 %
Müdigkeit	6,1 %	9,1 %
Nasopharyngitis	7,8 %	4,3 %
Benommenheit	5,2 %	3,5 %

dikation. Die anderen Patienten wurden 46 Wochen lang offen mit Pramipexol weiterbehandelt. Unter der fortgesetzten Doppelblindbehandlung zeigte sich eine weitere Verbesserung des IRLS-Scores und des klinischen Gesamteindrucks mit Pramipexol. Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit traten unter der doppelblinden Behandlung mit Pramipexol bei 10,6 %, 8,5 % bzw. 4,9 % der Patienten auf, unter offener Behandlung bei

10,6 %, 10,6 % bzw. 14,1 %. Eine Verstärkung der RLS-Symptome im Sinne eines früheren Auftretens im Tagesverlauf („Augmentation“) – wie unter der Therapie mit Levodopa beschrieben – wurde lediglich in einem Fall bei offener Pramipexol-Behandlung beobachtet.

Die Wirksamkeit von Pramipexol bei stark ausgeprägtem Restless-Legs-Syndrom wurde unter Doppelblindbedingungen nachgewiesen. Ein beträchtlicher Teil der Patienten sprach bereits auf die niedrigste Dosis (0,088 mg Pramipexol-Basis abends) an. Anwender empfehlen bei Bedarf eine Dosissteigerung in dreitägigen Abständen bis auf die subjektiv wirksame Dosis zwischen 0,088 und 0,35 mg.

Quellen

Oertel W. Erfolgreiche Behandlung von RLS (Restless Legs Syndrome) mit Pramipexole (PPX) – Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten 6-wöchigen Studie im Parallelgruppen-Design. 78. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 22. September 2005.
 Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder, Kassel, Dr. med. Karin Stiasny-Kolster, Marburg, Satellitensymposium „Bewegung in der RLS-Therapie“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des 78. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 23. September 2005.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

HBV/HCV-HIV-Koinfektion

Therapieempfehlungen der EASL

Durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist die HIV-assoziierte Morbidität und Letalität stark gesunken. Parallel dazu kommt es aber zu einer deutlichen Zunahme an hepatischen Komplikationen, da ein Großteil der HIV-Patienten an einer Hepatitis-Koinfektion leidet. Im Rahmen einer Europäischen Konsensus-Konferenz wurden nun Therapieempfehlungen für die Therapie dieser Koinfektionen erarbeitet.

Die Prävalenz einer Hepatitis B oder C bei HIV-Infizierten ist relativ hoch: Nach neueren Schätzungen dürften etwa 40 % an einer chronischen Hepatitis C und etwa 8 % an einer chronischen Hepatitis B leiden. In Deutschland geht man so von etwa 3 000 bis 4 000 Hepatitis-B-Virus-(HBV-)HIV- und etwa 5 000 bis 6 000 Hepatitis-C-Virus-(HCV-) HIV-Koinfizierten aus. Die hohe Rate an Koinfektionen ergibt sich daraus, dass sich die Übertragungswege der HIV-Infektion und der Hepatitiden sehr ähneln, wobei für die Hepatitis C vor allem der intravenöse Drogenmissbrauch, für die Hepatitis B die sexuelle Übertragung die zentrale Rolle spielt. Bei HIV-infizierten Patienten besteht ein höheres Risiko für eine Chronizität der HBV-Infektion, bei einer Hepatitis C ist

insbesondere die Mutter-Kind-Übertragungsrate höher. Die Koinfektion mit HBV oder HCV bedeutet durch die damit verbundene *Schädigung der Leber* ein erhöhtes Morbiditäts- und Sterblichkeitsrisiko für HIV-Infizierte. Der schlechte *Immunstatus* durch die HIV-Infektion begünstigt zusätzlich das Fortschreiten der Lebererkrankung. Die Behandlungsstrategie solcher koinfizierten Patienten muss deshalb beide Krankheitsaspekte berücksichtigen und außerdem die möglichen hepatotoxischen Nebenwirkungen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sowie die potenziellen Arzneimittelinteraktionen berücksichtigen. Die wesentlichen Therapieaspekte sind im März 2005 in einer Konsensus-Empfehlung der Europäischen Lebergesell-

schaft (EASL) vorgestellt worden. In den allgemein akzeptierten Empfehlungen wird eine HCV-spezifische Therapie empfohlen, wenn der mögliche Therapienutzen gegenüber den mit der HCV-Therapie verbundenen Risiken überwiegt. Standard ist die Behandlung mit einer Kombination aus pegyliertem Interferon alfa (Pegasys®) und Ribavirin. Bei frühem Therapieansprechen nach 12 Wochen (definiert als <2 log-Stufen Abnahme der HCV-Virusmenge) sollten alle koinfizierten Patienten unabhängig von Genotyp über 48 Wochen behandelt werden. Dabei muss mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei anderen Patienten gerechnet werden. In großen Studien konnten anhaltende Therapieerfolge von 30 bis 40 % für Genotyp 1 und 40 bis 60 % für Genotyp 2 und 3 dokumentiert werden. Somit sind die Erfolge zwar schlechter als bei Monoinfizierten, aber durchaus eindrucksvoll. Doch müssen einige Interaktionen mit HAART-Regimen berücksichtigt werden. So ist die gleichzeitige Gabe von *Didanosin* (Videx®) und Ribavirin (Copegus®) kontraindiziert, da mit dieser Kombination vermehrt schwere Nebenwirkungen auftreten. Auch Zidovudin (Retrovir®) und Stavudin (Zerit®) sollten möglichst gar nicht oder nur mit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

entsprechender Vorsicht bei gleichzeitiger HCV-Therapie eingesetzt werden. In die Entscheidung über eine Therapie bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis B sollten die *Menge der HBV-DNS*, die *Aktivität der Entzündung* und die *Schwere der Erkrankung* einbezogen werden. Als Parameter für einen Behandlungsstart gilt bei HBeAg-positiven Patienten eine HBV-Virämie von >20000 IU/ml, bei HBeAg-negativen Patienten bereits eine Virämie >2000 IU/ml. Zusätzlicher wesentlicher Faktor für oder gegen eine Therapie ist die *Schwere der HIV-Erkrankung*. Sollte keine Indikation für ein HAART-Regime vorliegen, wird eine Entschei-

dung für eine Therapie bei Vorliegen der oben beschriebenen Virämie zurückhaltender getroffen und erst bei Vorliegen einer histologisch aktiven Erkrankung empfohlen. Doch sollten Patienten mit erhöhten Transaminasen, aktiver Erkrankung und HBeAg-Positivität mit pegyliertem Interferon alfa (Pegasys®), und zwar über ein Jahr behandelt werden. Die Erfolgsraten liegen jedoch nur bei 20 bis 25 %. Der Einsatz von Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga (z. B. Adefovir, Hepsera®) ist möglich, aber wegen möglicher Resistenzentwicklung umstritten. Eventuell sollte bei diesen Patienten eine Kombinationstherapie gegen HIV mit einem HBV-wirksamen

Medikament vorgezogen werden. Bei Patienten, die mit einem HAART-Regime behandelt werden, sollte immer eine Kombination gewählt werden, die *Tenofovir* (Viread®) und gegebenenfalls *Lamivudin* (Zeffix®) enthält. Bei guter Verträglichkeit besteht eine hohe Ansprechrate. Allerdings handelt es sich um eine Dauertherapie.

Quelle

Statement Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh (Bonn) im Rahmen einer Pressekonferenz anlässlich des 10. Deutschen und 16. Österreichischen AIDS-Kongresses in Wien, 3. Juni 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Diabetes mellitus

Bessere Stoffwechseleinstellung durch Basalinsulin und orale Therapie

Allein mit oralen Antidiabetika lassen sich bei einem Großteil der Typ-2-Diabetiker die gewünschten Therapieziele nicht erreichen. Dann, insbesondere bei Erhöhung des Nüchternblutzuckerspiegels, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines Basalinsulins. Mit Insulin glargin (Lantus®) steht ein Basalinsulin zur Verfügung, das auf einfache und sichere Art den Einstieg in eine Insulintherapie erleichtert, wie auf einer Pressekonferenz von Sanofi-Aventis Ende Juni 2005 mitgeteilt wurde.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Typ-2-Diabetiker wird die Behandlung primär mit einem oralen Antidiabetikum begonnen. Bei unzureichender Wirkung können im zweiten Schritt zwei verschiedene orale Antidiabetika mit unterschiedlichem Wirkungsprofil miteinander kombiniert werden. Werden jedoch auch durch eine solche Kombinationstherapie die strengen *Therapieziele* (z. B. HbA_{1c}-Wert < 6,5 %) nicht erreicht, so ist die zusätzliche Gabe eines Basalinsulins sinnvoll. Dies gilt insbesondere für solche Typ-2-Diabetiker, bei denen unter einer oralen Medikation weiterhin die Nüchternblutzuckerwerte erhöht sind.

Mit Insulin glargin (Lantus®) steht seit einigen Jahren ein Basalinsulin zur Verfügung, welches ein flaches *Wirkungsprofil* ohne ausgeprägten Wirkungsgipfel zeigt und somit eine gleichmäßige,

über 24 Stunden anhaltende Wirkung garantiert. Damit unterscheidet es sich vom konventionellen NPH-Insulin. Insulin glargin muss aufgrund dieser pharmakokinetischen Eigenschaft nicht abends injiziert werden, der Injektionszeitpunkt kann vielmehr frei gewählt werden.

In einer Reihe von klinischen Studien konnte die gute *Wirkung* von Insulin glargin anhand der Senkung des HbA_{1c}-Werts dokumentiert werden: Im Vergleich zu NPH-Insulin konnte durch Insulin glargin der HbA_{1c}-Wert um 0,9 % stärker gesenkt werden, ohne das *Hypoglykämie-Risiko* zu erhöhen.

In der jüngst publizierten LAPTOP-Studie (Lantus® + Amaryl® + metformin versus premixed insulin in patients with type-2 diabetes after failing oral treatment pathways) konnte gezeigt werden, dass der Einstieg in die Insulintherapie

bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer einmal täglichen Gabe von Insulin glargin zusätzlich zur oralen Therapie einfacher und wirksamer ist als die Therapie mit zweimal täglich Kombinationsinsulin. Auch in dieser Studie führte die mit Basalinsulin unterstützte orale Therapie zu einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Werts, so dass mehr Patienten die Zielwerte – einen HbA_{1c}-Wert < 7 % und einen Nüchternblutzuckerwert < 100 mg/dl – erreichten. In dieser Studie traten signifikant weniger Hypoglykämien auf (durchschnittlich 4,0 versus 9,9/Patientenjahr, p < 0,0001). Auch war in der Gruppe mit der Basalinsulin unterstützten oralen Therapie die *Gewichtszunahme* geringer als bei den mit Kombinationsinsulin behandelten Patienten.

Zwischenzeitlich wurde auch eine Langzeitstudie mit Insulin glargin initiiert. Bei dieser ORIGIN-Studie (Outcome reduction with an initial glargine intervention) handelt es sich um die erste Langzeitstudie mit Typ-2-Diabetikern seit der UKPD-Studie (UK prospective diabetes study). Sie ist auch die erste Langzeitstudie mit einem Insulinanalogon. Im Rahmen dieser multinationalen, multizentrischen randomisierten Studie, an der 10000 Patienten teilnehmen, wird die Wirkung von Insulin glargin bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und gleichzeitig leicht erhöhten Plasmaglukosewerten,

einer gestörten Glucosetoleranz oder einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 auf kardiale Endpunkte, nämlich Herzinfarkt oder Tod durch Herzinfarkt untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2008 erwartet.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann, Bad Nauheim, Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Jürgen Ruhnau, Berlin, Pressekonferenz „5 Jahre Lantus® in der Diabetestherapie – ein Jubiläum mit Zukunft“, Niederpöcking, 29. Juni 2005, veranstaltet von Sanofi-Aventis.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

**Multiresistente Krankheitserreger
Schneller Nachweis von
MRSA**

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA) gehören zu den Antibiotika-resistenten Erregern in Krankenhäusern. Zur Prävention und Kontrolle der weiteren Zunahme von MRSA empfiehlt die Kommission Krankenhaus und Hygiene des Robert Koch-Instituts in Richtlinien beispielsweise, Patienten mit bestimmten Risikofaktoren bei Aufnahme ins Krankenhaus systematisch auf MRSA zu testen. Zu diesen Risikofaktoren zählen z. B. Brandverletzungen, Wunden, Dialysepflicht und liegende Katheter bei den Patienten. Ein neues patentiertes Verfahren – GenoTyp® MRSA-Direkt-Test – ermöglicht einen schnelleren spezi-

fischen Nachweis von MRSA mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und somit ein effektiveres Screening der Patienten auf MRSA. Als Probenmaterial wird ein Abstrich der Haut oder Schleimhaut der Patienten benötigt; in einem Schritt können dann sowohl die für Staphylococcus aureus spezifische chromosomale Region als auch die Region, in der sich das Antibiotika-Resistenzgen befindet, nachgewiesen werden. Bislang mussten beide Regionen getrennt voneinander mit der PCR nachgewiesen werden. Noch zeitaufwändiger im Vergleich zu diesen molekularbiologischen sind die klassischen mikrobiologischen Methoden.

Weitere Informationen finden sich unter www.rki.de > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene.

Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts vom 17. Juni 2005.

am

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

€ 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

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

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart