

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
K. Kochsiek  
E. Mutschler  
C. Unger

Therapieoptionen der Endometriose

Medikamentöse Alternativen zu Antipsychotika  
bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen

INTERSTROKE-Studie:  
Weltweite Risikofaktoren für Schlaganfall

Nebenwirkungen: Antipsychotische Therapie  
und Risiko venöser Thromboembolien

Akutes Koronarsyndrom:  
Ticagrelor effektiver als der derzeitige Therapiestandard

Notizen



# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
29. Jahrgang · Heft 2  
Februar 2011

## 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/M.  
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. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)  
Dr. med. Mirjam Tessmer  
Dr. Tanja Liebing  
Birgit Hecht  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Telefon (0711) 25 82-234  
Telefax (0711) 25 82-283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Übersichten

Eva Neunhoeffer und Barbara Lawrenz, Tübingen  
**Therapieoptionen der Endometriose** 35

Lutz M. Drach, Schwerin, und Georg Adler, Mannheim  
**Medikamentöse Alternativen zu Antipsychotika bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen** 42

**Zertifizierte Fortbildung** 51



## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 53

Tuberöse Sklerose: Erweitert Everolimus die therapeutischen Möglichkeiten? –  
Tanezumab: Nervenwachstumsfaktor-Hemmer als Analgetikum – Tasocitinib:  
Oraler JAK-Hemmer zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis –  
Phase-II-Studie: SYK-Inhibitor bei rheumatoider Arthritis

**Therapiehinweise** 57

INTERSTROKE-Studie: Weltweite Risikofaktoren für Schlaganfall – Neben-  
wirkungen: Antipsychotische Therapie und Risiko venöser Thromboembolien –  
Akute Koronarsyndrome: Beeinflussen genetische Polymorphismen das  
Behandlungsergebnis?

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 60

Neue ESC-Leitlinie für die Therapie von Vorhofflimmern: Dronedaron ist eine  
Therapieoption der 1. Wahl – Akutes Koronarsyndrom: Ticagrelor effektiver als  
der derzeitige Therapiestandard – Prasugrel: Thrombozytenfunktionshemmer  
für Patienten mit akutem Koronarsyndrom – Antibiotikatherapie: Komplizierte  
Infektionen effektiv behandelbar

**Notizen** 66

**Impressum** 68

# Therapieoptionen der Endometriose

Eva Neunhoffer und Barbara Lawrenz, Tübingen

Eine kausale Therapie der Endometriose existiert nicht. Die therapeutischen Möglichkeiten der meist chronisch verlaufenden Erkrankung umfassen operative und medikamentöse Behandlungsansätze (Schmerztherapie, hormonelle Therapie) – in vielen Fällen ist eine Kombination erforderlich. Auch komplementäre Therapieformen kommen zur Anwendung. Das therapeutische Vorgehen muss individuell unter Berücksichtigung der Lokalisation und Ausprägung der Endometriose, der damit einhergehenden Symptomatik, der aktuellen Lebenssituation der Patientin (z. B. bestehender Kinderwunsch) sowie der Nebenwirkungen einer medikamentösen und der möglichen Risiken einer operativen Therapie abgewogen und gegebenenfalls im Verlauf angepasst werden.

*Arzneimitteltherapie 2011;29:35–41.*

Als „bunter Hund“ oder „Chamäleon“ der Gynäkologie stellt die Endometriose die behandelnden Ärzte immer wieder vor diagnostische und therapeutische Herausforderungen. Zum einen korreliert der Schweregrad der Erkrankung häufig nicht mit den von den Patientinnen geschilderten Symptomen, weshalb die Diagnose oft erst nach langer Krankheitsdauer gestellt wird. Nach Literaturangaben wird die Endometriose im Mittel nach sechs bis sieben Jahren diagnostiziert [3, 27] und es ist von einer hohen Dunkelziffer an Erkrankungen auszugehen. Zum anderen muss die Therapie der chronischen, in ihrem Verlauf schwer abzuschätzenden Erkrankung an die jeweilige Lebenssituation der Patientin angepasst und in Abhängigkeit von der Verträglichkeit gegebenenfalls variiert werden.

Von interdisziplinärer Seite wurde zur Diagnostik und Therapie der Endometriose eine AWMF-Leitlinie erstellt (letzte Aktualisierung: Mai 2010) [23], außerdem gibt es eine Leitlinie der europäischen Vereinigung für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (ESHRE), die zuletzt 2007 ein Update erhielt [10].

## Definition und Einteilung

Als Endometriose wird das Vorkommen von endometriomähnlichen Zellverbänden außerhalb des Cavum uteri bezeichnet. Dieses Gewebe ist ähnlichen zyklischen Veränderungen unterworfen wie das Endometrium selbst.

Die Endometriose tritt im geschlechtsreifen Alter auf und bildet sich nach der Menopause zurück. Folgeschäden wie Verwachsungen und damit verbundene Schmerzen können über die Wechseljahre hinaus bestehen. Anhand ihrer Lokalisation wird die Endometriose in verschiedene Formen eingeteilt (Tab. 1).

Die verschiedenen Wachstumsformen werden als kleinherdig-peritoneal, zystisch-ovariell oder tief infiltrierend beschrieben. Nach Schweregrad und Infiltrationstiefe gibt es verschiedene weitere Einteilungen, die jedoch alle unzureichend sind. Meist kommt die Stadieneinteilung der

American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM-Stadien, 1997) zur Anwendung [2] (siehe **Kasten**).

Die Endometriose per se ist eine gutartige Erkrankung. In der Literatur wird über Fälle von maligner Transformation berichtet. Das Risiko hierzu liegt jedoch im Promillebereich [6, 8]. Aufgrund von Manifestationsort und Ausdehnung kann es zu Organdestruktion und Folgeschäden kommen. Beispielsweise kann eine Endometriose, die im Bereich der Ureteren stenosierend wächst, zu einer Hydronephrose führen. Bei ausgedehnten Befunden sind Darmteilresektionen häufig nicht zu vermeiden. Vor allem die schweren Formen der Endometriose weisen einen chronischen Verlauf auf.

Tab. 1. Einteilung der Endometriose nach ihrer Lokalisation

Einteilung	Lokalisation
Endometriosis genitalis interna	Uterusmuskulatur („Adenomyosis uteri“) und Tuben interna
Endometriosis genitalis externa	Vor allem im Bereich von Ovarien ( <b>Abb. 1a</b> ), Douglas-Raum und Ligg. sacrouterina
Endometriosis extragenitalis	Im Bereich von Bauchdecken, Peritoneum ( <b>Abb. 1b</b> ), Harnblase und Darm, sehr selten auch andere Manifestationsorte wie Lunge oder Haut

## Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 10 bis 15% aller Frauen im geschlechtsreifen Alter ist die Endometriose eine häufige Erkrankung. In verschiedenen Subgruppen, beispielsweise bei Patientinnen mit Unterbauchschmerzen oder Sterilität, steigt die Prävalenz der Erkrankung auf 50 bis 70%. Nur

Dr. med. Eva Neunhoffer, Dr. med. Barbara Lawrenz, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, E-Mail: Eva.Neunhoffer@med.uni-tuebingen.de

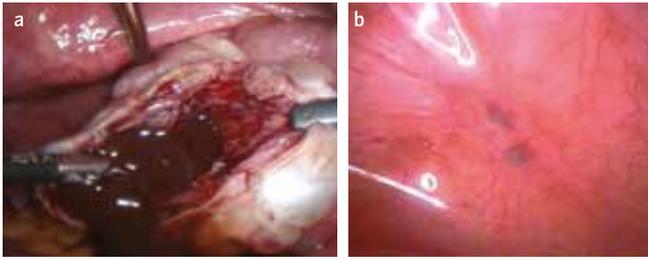


Abb. 1. Laparoskopischer Befund bei Endometriose  
a) eröffnetes Endometrium; b) peritonealer Endometrioseherd

etwa 40 bis 50% aller Patientinnen mit Endometriose bedürfen einer Behandlung. Die Rezidivraten nach Therapie betragen stadienabhängig 20 bis 80% [33].

Als Risikofaktoren gelten beispielsweise eine frühe Menarche, starke Blutungen, kurze Zyklen sowie erkrankte Familienangehörige ersten Grades. Außerdem steht die Endometriose in Zusammenhang mit einer späten ersten Graviddität, spontanen oder induzierten Aborten oder der erst spät begonnenen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums.

## Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist nach wie vor unklar. Es gibt verschiedene Hypothesen, darunter:

- die *Transplantationstheorie* (Sampson, 1927), nach der menstruell abgestoßenes Endometrium durch retrograde Menstruation verschleppt wird, am Peritoneum adhärert und dort Endometrioseherde ausbildet,
- die *Metaplasietheorie* (Meyer, 1919), wonach die Endometriose Folge von metaplastischen Veränderungen embryonaler Zölomzellen ist, ausgelöst durch infektiöse Einflüsse, hormonelle Dysbalance oder immunologische Störungen, und
- das *Archimettrakonzept* (Leyendecker, 1997), wonach es durch Hyperperistaltik des Uterus zur Lösung und Dissemination von Zellen mit Stammzellcharakter aus der Basalis des Endometriums mit nachfolgender Differenzierung zu Endometriosezellen kommt [20].

## Klinik

Leitsymptome der Endometriose sind Schmerzen und Sterilität [8]. Je nach Lokalisation kann es in fortgeschrittenen Stadien auch zu Funktionseinschränkungen von Organen mit entsprechenden Symptomen kommen.

### r-ASRM-Score

Beim „revised American Society for Reproductive Medicine-Score“ handelt es sich um einen Punktescore zur Einteilung der Endometriose. Beurteilt werden Größe und Infiltrationstiefe von Endometrioseherden im Bereich von Peritoneum und Ovarien sowie Ausdehnung und Beschaffenheit von Adhäsionen. Anhand der Gesamtpunktzahl erfolgt die Einteilung in die Stadien r-ASRM-I bis -IV. Extragenitale Befunde gehen nicht in den Score ein und auch eine tiefe infiltrierende Endometriose wird in dieser Einteilung nicht berücksichtigt.

## Schmerzen

Im Vordergrund steht meist die Dysmenorrhö, häufig auch die Dyspareunie. Die Schmerzen setzen oft schon ein bis zwei Tage vor Periodenbeginn ein und klingen meist mit nachlassender Blutung aus. Häufig strahlen die Schmerzen in Rücken oder Beine aus. Die Schmerzintensität variiert stark. Viele Patientinnen sind deutlich in ihrer Leistungsfähigkeit und im normalen Alltag eingeschränkt. Einige Patientinnen sind regelmäßig ein bis mehrere Tage pro Monat arbeitsunfähig.

Die Dyspareunie besteht entweder im selben Zeitfenster wie das Auftreten der Dysmenorrhö oder – je nach Lokalisation der Endometriose – auch über den gesamten Zyklus. Defäkationsbeschwerden oder Dysurie können zyklusabhängig oder -unabhängig auftreten und stehen in der Regel in direktem Zusammenhang mit der Lokalisation der Endometriose. Weiterhin werden unspezifische Unterbauch- und Verdauungsbeschwerden angegeben.

## Sterilität

Ebenso wie die Ätiologie der Erkrankung selbst, ist in vielen Fällen der Zusammenhang zwischen Sterilität und Endometriose unklar. Die verminderte Schwangerschaftsrate bei Endometriosepatientinnen – vor allem in den höhergradigen Stadien (r-ASRM III und IV) – kann durch mechanische Faktoren wie Tubenverschluss oder Tubenfunktionsstörung sowie durch eine sehr niedrige Kohabitationsfrequenz aufgrund massiver Dyspareunie bedingt sein. Auch spielt nach wiederholten Operationen im Bereich der Ovarien eine deutlich herabgesetzte ovarielle Reserve eine nicht unerhebliche Rolle. Inwieweit die Tubenmotilität oder die Eizellreifung durch eine Art „Milieustörung“ beeinflusst sein kann, ist schwer zu verifizieren. Es existieren verschiedene Untersuchungen zu dieser Thematik [22].

## Organbefall

Neben Dysurie kann eine Hämaturie ein Zeichen für Infiltrationen der Blasenwand sein. Ein sonographisch detektierter Harnstau kann auf eine Infiltration oder Ummauerung der Ureteren hinweisen. In extremen Fällen zeigt sich in der Nierenfunktionsdiagnostik eine Hydronephrose. Bei intestinaler Endometriosemanifestation können Symptome wie Wechsel von Diarrhö und Obstipation, Blähungen, Darmblutungen, Dyschezie und Tenesmen auftreten.

## Diagnostik

Bei Vorliegen typischer anamnestischer Hinweise wie Dysmenorrhö, Dyspareunie und Sterilität muss eine Endometriose differenzialdiagnostisch als Ursache in Betracht gezogen werden (Abb. 2). In Fällen mit unspezifischer Symptomatik ist die Diagnosestellung erschwert.

Die basisdiagnostischen Maßnahmen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Grundsätzlich ist bei Verdacht auf eine Endometriose eine laparoskopische Abklärung anzustreben [5, 34]. Die Laparoskopie mit histologischer Sicherung gilt in der Diagnostik als *Goldstandard*.

Bei Verdacht auf eine ausgedehnte Endometriose sowie im Rezidivfall sind über die Basisdiagnostik hinaus noch weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich. Zur Abklärung

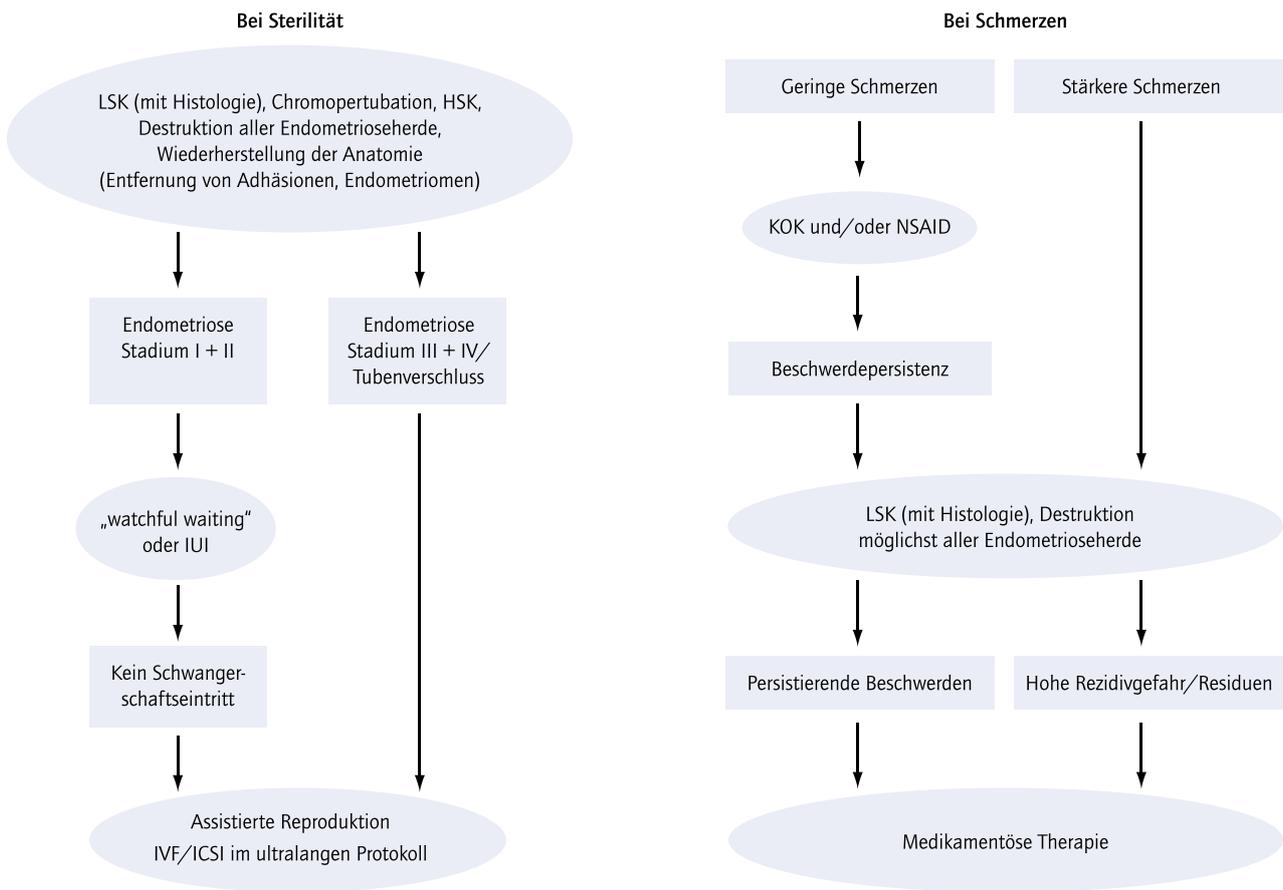


Abb. 2. Vorschlag zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei (Verdacht auf) Endometriose

LSK: Laparoskopie; HSK: Hysteroskopie; IUI: intrauterine Insemination; IVF: In-vitro-Fertilisation; ICSI: intrazytoplasmatische Spermieninjektion; KOK: kombinierte orale Kontrazeptiva; NSAID: nichtsteroidale Antiphlogistika

möglicher Blasen-, Ureter- oder Darmmanifestationen müssen vor der chirurgischen Intervention entsprechende Untersuchungen (z. B. i. v. Urogramm, Zystoskopie, eventuell Magnetresonanztomographie, Nierenfunktionsszintigraphie, Rektokoloskopie) durchgeführt werden. Laborchemisch gibt es keine in der Routine anwendbaren Parameter. CA 125 spielt weder zur Diagnostik noch zur Verlaufskontrolle eine Rolle [21]. Auch andere Parameter wie Autoantikörper sind nicht geeignet [1].

Tab. 2. Basisdiagnostik bei Endometrioseverdacht

Untersuchungsmethode	Möglicher Befund
Gynäkologische Untersuchung mit geteilten Spekula (Inspektion)	Vaginaler Endometriosebefall (in seltenen Fällen finden sich livide druckdolente Knötchen im hinteren Scheidengewölbe)
Bimanuelle Palpation	Befall der Ligg. sacrouterina, druckdolenter vergrößerter Uterus als Hinweis auf Adenomyosis uteri
Rektale Untersuchung	Infiltration des Spatium rectovaginale/Douglas-Raums
Vaginalsonographie	Adenomyosis uteri, Endometriome (sog. Schokoladen- oder Teerzysten)
Nierensonographie	Harnstau
Laparoskopie, ggf. mit therapeutischer Intervention	Befall von innerem Genitale mit angrenzenden Organen, Beckenwand/Peritoneum, Ureteren

## Therapie

Eine Endometriose, die etwa als Zufallsbefund im Rahmen einer Appendektomie oder Cholezystektomie entdeckt wird und keine wesentlichen Beschwerden bereitet, ist nicht behandlungsbedürftig. Anhaltende Schmerzen, Sterilität oder Funktionseinschränkung bei Organbefall fordern therapeutische Intervention. Je nach Symptomatik und Behandlungsindikation (Schmerz und/oder Sterilität) muss individuell zwischen chirurgischer Intervention und schmerztherapeutischen oder hormonellen Behandlungsansätzen entschieden werden (Abb. 2). In vielen Fällen werden operative und medikamentöse Therapie kombiniert oder die medikamentöse Therapie einem chirurgischen Eingriff voran- oder nachgestellt. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg kann im Verlauf ein Wechsel zwischen beiden Möglichkeiten oder eine Änderung der medikamentösen Therapie erforderlich werden. Unterstützend können verschiedene komplementäre Therapieansätze zur Anwendung kommen. Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Rezidivrate ist unabhängig von der durchgeführten Therapieform hoch und liegt nach drei Jahren bei 20 bis 80% [27, 30].

### Operative Therapie

Indikationen für eine operative Therapie sind beispielsweise isolierte Herde oder Endometriome. Letztere sind,

ebenso wie die tief infiltrierende Endometriose, meist hormonrefraktär. Auch Endometriose-bedingte Folgeschäden wie Adhäsionen und narbige Veränderungen oder Stenosen sowie dadurch verursachte Schmerzen und Funktionseinschränkungen sind durch eine hormonelle Therapie nicht zu beeinflussen und erfordern einen chirurgischen Eingriff. Der operative Zugangsweg (abdominal per Laparotomie/skopie; vaginal) wird in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Endometriosemanifestationen gewählt – heutzutage erfolgt die operative Endometriose-therapie überwiegend laparoskopisch. Wie bereits erwähnt, gilt die Laparoskopie als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose, und in den meisten Fällen können im Rahmen dieses Eingriffs kleinere und mittlere Befunde operativ entfernt werden. Bei ausgedehnter Endometriose ist häufig ein zweizeitiges Vorgehen erforderlich. Ziel der Operation ist die Entfernung aller sichtbaren Endometrioseherde. Je nach Manifestation und Symptomatik wird der sanierenden Operation gegebenenfalls eine medikamentöse Therapie vorangestellt (Indikationen siehe Abschnitt „Medikamentöse Therapie“).

Kleine oberflächliche, zumeist am Peritoneum oder auf dem Ovar lokalisierte Herde werden exziiert oder mittels Koagulation oder Vaporisation mit dem CO<sub>2</sub>-Laser destruiert. Die tief infiltrierende Endometriose im Douglas-Raum, im Bereich der Ligg. sacrouterina oder im Ovar wird so weit wie möglich reseziert. An Blase, Ureteren, Rektum und Darm ist die Resektion oft schwierig, zum Teil werden Teilresektionen und Anastomosen erforderlich. Eine gründliche präoperative Diagnostik, beispielsweise eine Koloskopie bei Verdacht auf Rektosigmoidbefall, und die entsprechende Vorbereitung (Darmvorbereitung/Abführmaßnahmen) erleichtern die dann notwendigen operativen Schritte.

Scheidenbefall erfordert oft einen kombinierten Zugang, um Herde mittels Kolpotomie resezieren zu können.

Jegliche ausgedehnte Endometriose, besonders die tief infiltrierenden Formen, sollten in Endometriosezentren – gegebenenfalls interdisziplinär – operiert und in Kooperation mit dem niedergelassenen Kollegen (nach-)betreut werden [17]. Als Ultima ratio bei rezidivierender Endometriose und abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie mit bilateraler Oophorektomie in Erwägung zu ziehen.

Im Anschluss an ausgedehnte Operationen, vor allem auch in Rezidivsituationen, sollte in Anbetracht der Gesamtsituation der Patientin eine Anschlussheilbehandlung erwogen werden.

### Medikamentöse Therapie

Es stehen verschiedene Substanzen zur symptomatischen analgetischen Behandlung zur Verfügung. Das Ziel der endokrinen Therapieansätze ist es, die Symptomatik zu verbessern und den Krankheitsverlauf zu beeinflussen bzw. einen Progress der Erkrankung zu verhindern.

### Schmerztherapie

In der schmerztherapeutischen Behandlung werden bevorzugt nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) eingesetzt (Tab. 3). Dysmenorrhö kann damit effizient behandelt werden. Die Cyclooxygenase-(COX)-Inhibitoren Ibuprofen und

Tab. 3. Schmerzmedikation bei Endometriose (Auswahl)

Wirkstoff (Handelsname)	Dosierung
Ibuprofen (z. B. Aktren®/forte)	400–600 mg 3–4 ×/Tag
Diclofenac (z. B. Voltaren®)	50 mg 2–3 ×/Tag
Naproxen (z. B. Aleve®, Dolormin® für Frauen)	500–1 000 mg/Tag
Tilidin (z. B. Valoron® N) oder Tramadol (z. B. Tramal®)	100 mg 2–3 ×/Tag bzw. 50 mg 3–4 ×/Tag

Diclofenac sind in ihrer Wirkung vergleichbar. Ein frühzeitiger Einsatz schon bei Beginn der Schmerzen ist zu empfehlen, um die Prostaglandinsynthese effizient zu hemmen. Seit einigen Jahren sind selektive Cyclooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren verfügbar. Von pathogenetischer Seite handelt es sich um eine sehr interessante Substanzgruppe, da Endometrioseherde COX-2 im Vergleich zu normalem Endometrium überexprimieren und somit nicht nur ein symptomatischer, sondern auch ein kausaler Behandlungsansatz denkbar wäre [30]. Gegenüber den unselektiven COX-Inhibitoren weisen die COX-2-Inhibitoren ein verbessertes Nebenwirkungsspektrum hinsichtlich gastrointestinaler Verträglichkeit und fehlender thrombozytenaggregationshemmender Wirkung auf. Dem steht jedoch eine Erhöhung der Rate an kardiovaskulären Komplikationen gegenüber, was bislang die Verbreitung der Substanzen verhinderte.

Bei schweren Schmerzen und chronischen Schmerzzuständen ist ein Vorgehen ähnlich dem zur Tumorschmerztherapie entwickelten WHO-Stufenschema sinnvoll [19] (Tab. 3). Im Vorfeld ist die Beurteilung der Schmerzintensität anhand der visuellen Analog-Skala (VAS-Score) hilfreich, um sowohl die benötigten Analgetika und Koanalgetika auswählen als auch den Therapieerfolg objektivieren zu können.

Neuroablative Verfahren wie die Durchtrennung der effektiven Nervenfasern in den Ligamenta sacrouterina („laparoskopische uterine nerve ablation“, LUNA) können eine Alternative bei chronischen Schmerzpatienten sein, bei denen alle anderen medikamentösen und operativen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Sowohl die Indikationsstellung für eine solche Therapie als auch der Eingriff selbst sollten in einem erfahrenen Zentrum erfolgen.

### Endokrine Therapie

Zu den Indikationen einer Therapie mit Gestagenen oder GnRH-Analoga gehören eine diffuse Aussaat der Endometrioseherde oder Inoperabilität. Eine endokrine Therapie kann prä- oder postoperativ – beispielsweise bei unvollständiger Resektion oder zur Minderung der Rezidivwahrscheinlichkeit – zum Zuge kommen. Darüber hinaus spielt sie eine wichtige Rolle bei Patientinnen mit Kinderwunsch (s. u.).

Im Gegensatz zu Endometriosezysten und der tief infiltrierenden Endometriose, die meist hormonrefraktär sind, sind frische aktive und auch oberflächliche Herde tendenziell hormonell beeinflussbar. Die endokrinen Therapieformen verfolgen das Ziel, die körpereigene Estrogenproduktion weitgehend zu supprimieren und somit der Endometriose den Wachstumsstimulus zu nehmen. Dies wird durch unten

angeführte Medikamente in unterschiedlichem Ausmaß erreicht. Vor Therapiebeginn sollte die Diagnose „Endometriose“ histologisch gesichert sein; eine empirische Therapie mittels kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) ist über einen gewissen Zeitraum bei mäßigen Schmerzen gerechtfertigt (Abb. 2).

Als Zeichen der ovariellen Suppression gehen die Therapien meist mit einer Amenorrhö einher. Endometriose-bedingte Schmerzen werden reduziert. Inwieweit ein Krankheitsprogress verhindert werden kann oder die Endometrioseherde tatsächlich verkleinert werden, ist unklar. Die Rezidivrate nach Therapieende beträgt nach fünf Jahren 50 bis 75 % [33]. Durch die hormonellen Therapien kann das rezidivfreie Intervall nach operativer Sanierung meist verlängert, eventuell sogar die Rezidivrate gesenkt werden [26].

### Estrogen-Gestagen-Kombinationen

Die Indikation zur Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums ergibt sich bei Dysmenorrhö und geringfügigen Befunden sowie zur Vermeidung eines Rezidivs nach operativer Therapie oder im Anschluss an eine GnRH-Analoga-Gabe (Abb. 2). Am häufigsten wird hierzu ein kombiniertes monophasisches orales Kontrazeptivum eingesetzt. Einerseits kommt es in vielen Fällen zu einer deutlichen Besserung oder zum Verschwinden der Dysmenorrhö, andererseits erhofft man sich durch eine Atrophisierung des Endometriums eine Verhinderung des Krankheitsprogresses. Besonders wirksam scheinen hier der Langzyklus (84/7 Tage) und die Langzeiteinnahme zu sein [13]. Zum Einsatz kommt meist die Kombination aus Ethinylestradiol und Dienogest (Valette®) [31] (Tab. 4). Der Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva ist aufgrund der klinischen Wirksamkeit weit verbreitet, nach Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums treten die Beschwerden jedoch häufig wieder auf. Von Vorteil ist, dass keine Estrogenmangelsymptome auftreten, weshalb eine Langzeitbehandlung möglich ist. Präparate mit niedriger Estrogen-Dosierung (0,02 mg) sind zu bevorzugen, um den potenziellen Estrogenstimulus so gering wie möglich zu halten. Die Nebenwirkungen und Kontraindikationen entsprechen denen der Einnahme zur Antikonzepation. Da die Präparate keine Zulassung zur Anwendung bei Endometriose haben, erfolgt die Verabreichung als Off-Label-Use.

### Gestagene

Gestagene hemmen direkt die Proliferation des Endometriums und führen über eine Hemmung der FSH- und LH-Sekretion zur Hypoöstrogenämie. Durch eine langfristige kontinuierliche Einnahme von Gestagenen können eine Absenkung des Estrogenspiegels und eine Atrophisierung des Endometriums und der Endometrioseherde im Sinne einer therapeutischen Amenorrhö erreicht werden. Gestagene sind zur oralen Applikation, als Depotinjektionen oder als Intrauterinpeessar verfügbar (Tab. 4).

Eine Gestagen-Therapie wird häufig im Anschluss an eine Operation mit unvollständiger Entfernung aller Manifestationen oder zur Verlängerung des OP-freien Intervalls durchgeführt.

Am häufigsten wurde Lynestrenol (Orgametriol®, nicht mehr im Handel) oder die Desogestrel-haltige Minipille

Tab. 4. Endokrine Therapiemöglichkeiten (Auswahl)

Wirkstoff (Handelsname)	Dosierung
<b>Estrogen-Gestagen-Kombinationen:</b>	
Ethinylestradiol (EE) + Dienogest (Valette®)	(0,03 mg EE + 2 mg) 1 ×/Tag p. o.
<b>Gestagene:</b>	
Desogestrel (Cerazette®)	0,075–0,15 mg/Tag p. o.
Dienogest (Visanne®)*	2 mg/Tag p. o.
Levonorgestrel (Mirena®)	0,02 mg/24 h (IUP, Liegedauer 5 Jahre)
<b>GnRH-Analoga:</b>	
Buserelinacetat (Metrelel®)*	0,9 mg/d (Nasenspray; 6 Sprühstöße à 0,15 mg Buserelin; 3 × 1 Sprühstoß/Nasenloch/Tag)
Goserelinacetat (Zoladex®-Gyn)*	3,6 mg/4 Wochen (Implantat, s. c. unter Bauchhaut)
Leuprorelinacetat (Enantone®-Gyn/Trenantone®-Gyn)*	3,75 mg/4 Wochen/11,25 mg/3 Monate s. c. oder i. m.
Triptorelinacetat (Decapeptyl Gyn)*	4,12 mg/28 Tage s. c. oder i. m.

IUP: Intrauterinpeessar; \* zur Endometriosetherapie zugelassen

(Cerazette®) eingesetzt. In den letzten Jahren erlangte das Levonorgestrel-haltige Intrauterinsystem (Mirena®) Bedeutung in der Behandlung von Adenomyosis uteri und Endometriose im Spatium rectovaginale/Douglas-Raum. Durch hohe lokale Wirkspiegel wird im kleinen Becken eine gute Gestagen-Wirkung erzielt [11, 14]. Zur Verfügung steht auch ein Etonogestrel-haltiges Implantat (Implanon®), durch das in den meisten Fällen ebenfalls eine Amenorrhö erreicht wird. Daten zur Wirksamkeit bei Endometriose existieren jedoch nicht.

Seit Mai 2010 ist auf dem deutschen Markt ein Gestagen-monopräparat mit dem Wirkstoff Dienogest in einer Dosierung von 2 mg/Tag (Visanne®) erhältlich. Eine gute Wirkung auf die Schmerzsymptomatik ist durch Studien belegt, ein Effekt auf die endometrialen Läsionen ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen [29].

Aufgrund guter Verträglichkeit und günstiger Kosten eignet sich die Gestagenmonotherapie zur Langzeitbehandlung. An Nebenwirkungen treten je nach Wirkstoff und Dosierung hauptsächlich Zwischen-/Schmierblutungen, Mastodynie, Kopfschmerzen und Hautunreinheiten auf.

### GnRH-Analoga

Durch Downregulation des GnRH-Rezeptors kann eine sehr gute Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse mit passagerer Ovarialinsuffizienz erreicht werden. GnRH-Agonisten gelten als die effektivste medikamentöse Therapieform zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen und sind derzeit Goldstandard in der medikamentösen Therapie bei ausgeprägter Endometriose.

Zur Anwendung kommen beispielsweise Leuprorelinacetat und Goserelinacetat als Depotpräparate oder Buserelinacetat in Form eines Nasensprays [28] (Tab. 4). Von GnRH-Antagonisten ist derselbe Effekt zu erwarten, die Anwendung ist in praxi allerdings erschwert, da bislang noch kein Prä-

parat zur oralen Applikation oder als Depotinjektion zur Verfügung steht.

Häufig werden GnRH-Agonisten postoperativ oder nach Diagnosestellung zur Vorbereitung einer anstehenden Sanierungsoperation eingesetzt. Ein sicherer Nutzen in der präoperativen Anwendung ist allerdings nicht belegt [5]. Der Einsatz ist durch das Nebenwirkungsspektrum zeitlich beschränkt, meist erfolgt eine Anwendung über drei bis sechs Monate. Vor allem bei einer Anwendung über sechs Monate muss mit einem signifikanten Knochenmasseverlust gerechnet werden. Ansonsten entsprechen die durch den hypoöstrogenämischen Zustand bedingten Nebenwirkungen mit Hitzewallungen und trockenen (Schleim-)Häuten (insbesondere vaginal) den Wechseljahresbeschwerden. Um bei langfristiger Anwendung einen Knochenmasseverlust zu verhindern, ist eine sogenannte Add-back-Therapie (z. B. niedrig dosiertes Östrogen + Gestagen) beispielsweise mit einem üblicherweise zur Hormonersatztherapie angewendeten Präparat möglich, ohne den therapeutischen Effekt zu gefährden [18].

Eine weitere Indikation für GnRH-Analoga ist die Downregulation im Zuge der ovariellen Stimulation bei IVF/ICSI-Therapie (s. u.). Bei Endometriosepatientinnen wird die Verabreichung im Ultralong-Protokoll bevorzugt, wobei der Stimulationstherapie eine meist 10-wöchige GnRH-Agonisten-Gabe vorausgeht, mit dem Ziel, floride Endometrioseherde zu deaktivieren und so den ungünstigen Einfluss der Erkrankung auf die Schwangerschaftsrate zu reduzieren [7].

#### Danazol

Durch das (partielle) Androgen Danazol (Winobanin®) wird ebenfalls eine gute Suppression der Estrogenproduktion erreicht. Aufgrund eines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils, bedingt durch androgene und anabole Partialwirkungen, ist dieser Wirkstoff in Deutschland mittlerweile allerdings nicht mehr auf dem Markt.

#### Zukünftige medikamentöse Therapieansätze

An möglichen Therapieoptionen sind verschiedene andere Substanzen denkbar, die über eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse wirken. Von GnRH-Antagonisten ist eine den GnRH-Agonisten entsprechende Wirkung zu erwarten. In der momentan verfügbaren Applikationsform als tägliche Injektionen ist die Substanzgruppe aber keine Alternative. Ein oral verfügbares Präparat steht (noch) nicht zur Verfügung.

Mögliche pathophysiologisch begründete Therapieansätze sind COX-2- und Aromataseinhibitoren, da in Endometrioseherden bekanntermaßen eine Überexpression des jeweiligen Enzyms vorliegt [30].

Unter anderen befinden sich selektive Progesteronrezeptormodulatoren oder Estrogen-beta-Agonisten in experimenteller und klinischer Untersuchung [9, 26].

#### Komplementäre Therapieansätze

Komplementäre Therapieformen können supportiv zur operativen und medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Sie sollen die Eigenregulation des Organismus unterstützen und können regulatorische Effekte auf das

vegetative Nervensystem haben. Neben Empfehlungen zu moderater, regelmäßiger sportlicher Betätigung ist eine Ernährungsumstellung zur Darmregulation sinnvoll, bei Übergewicht wird eine Gewichtsreduktion angestrebt, um die extraovarielle Estrogensynthese zu reduzieren. Physikalische Therapien, Entspannungstechniken wie Yoga und autogenes Training sowie Hypnoseverfahren werden zur Lösung schmerzbedingter Verspannungen angewendet. Weitere Therapieansätze sind Akupunktur mit traditioneller chinesischer Medizin (TCM) und Homöopathie sowie Neuraltherapie und Phytotherapie [12].

### Aspekte der Erkrankung im Rahmen der Sterilitätstherapie

Eine Steigerung der Fertilität konnte bislang durch eine alleinige Anwendung der derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien nicht erreicht werden [15]. Auch eine postoperative hormonelle Therapie führt zu keiner Verbesserung der Fertilität [10]. Außerdem muss für einen medikamentösen Therapieversuch ausreichend Zeit eingeplant werden, weshalb der Kinderwunsch erst mit entsprechender Verzögerung aktiv angegangen werden kann. Durch eine Operation mit weitestmöglicher Destruktion bzw. Exzision aller Endometrioseherde kann sowohl bei geringgradiger (r-ASRM I und II) als auch bei ausgedehnter Endometriose (r-ASRM III und IV) eine Verbesserung der Fertilität erreicht werden [32]. Die Wahrscheinlichkeit für einen spontanen Schwangerschaftseintritt steigt [16].

#### Assistierte Reproduktion

Einsatz und Anwendungszeitpunkt von Maßnahmen der assistierten Reproduktion bei Endometriose werden immer wieder kontrovers diskutiert.

Durch intrauterine Inseminationen nach Ovulationsinduktion kann die Schwangerschaftsrate bei geringgradiger Endometriose (r-ASRM I und II) verbessert werden.

Weiterhin ist belegt, dass in Rezidivsituationen die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) einer erneuten chirurgischen Intervention im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate überlegen sind. Darüber hinaus muss die Situation der Patientin (Alter, Dauer des Kinderwunschs, Schwere der Endometrioseerkrankung, zusätzliche Sterilitätsfaktoren) bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Bei ausgeprägtem Befund und mit zunehmendem Alter sollte eine IVF/ICSI-Therapie früh erwogen werden. Bei moderater und schwerer Endometriose können durch eine Stimulation im ultralangen Agonistenprotokoll, also eine Downregulation mittels GnRH-Agonisten im Vorfeld der Stimulationstherapie über 10 Wochen, höhere Schwangerschaftsraten erzielt werden [7, 24]. Jedoch bleiben die Schwangerschaftsraten bei IVF-Therapie bei Endometriosepatientinnen hinter denen von Patientinnen ohne Endometriose zurück [4].

#### Fazit

Die Therapie der Endometriose stellt hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt. Es gilt nicht nur, die Indikation zur operativen und/oder medikamentösen Therapie zu

stellen, sondern je nach Therapieansprechen und Krankheitsverlauf das weitere Vorgehen erneut zu evaluieren und anzupassen.

### Treatment options for endometriosis

If the endometriosis does not cause the typical symptoms of pain and infertility and, as in many cases, only gives rise to unspecific complaints, then the diagnosis of the disease is already made more difficult.

As a causal treatment does not currently exist and the disease is chronic in most cases, treatment also proves to be difficult.

The choice of treatment options, their combination and sequence – surgery, pharmacotherapy, fertility treatment and complementary therapy – are based on the symptoms and requirements of the affected patient and should be individually assessed and consistently reviewed and adapted if necessary.

**Key words:** Endometriosis, pharmacotherapy, endocrine therapy

### Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bezüglich des Artikelthemas „Therapieoptionen der Endometriose“ bestehen.

### Literatur

1. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, et al. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008;15:906–11.
2. American Society for Reproductive Medicine. Revised ASRM classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:817–22.
3. Arruda MS, Petta CS, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time relapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18:756–9.
4. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
5. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, DeMarinis S, et al. Postoperative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399–402.
6. Decker D, König J, Wardelmann E, Richter O, et al. Terminal ileitis with sealed perforation – a rare complication of intestinal endometriosis: case report and short review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:294–8.
7. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002;8:89–94.
8. Ebert AD. *Endometriose Update 2006*. Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 2006.
9. Eilers W, Agic A, Finas D, Banz C, et al. Neue Ansätze in der medikamentösen Therapie der Endometriose – eine kritische Bilanz. *Geburtsh Frauenheilk* 2006;66:559–65.
10. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704.
11. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;48:5–8.
12. Gerhard I, Kiechle M. *Gynäkologie integrativ – konventionelle und komplementäre Therapie*. München: Elsevier, 2005: Kap.13.5.
13. Göretzlehner G, Göretzlehner U. Orale Kontrazeptiva und Langzyklus bei Endometriose. *J Gynäkol Endokrinol* 2008;2:27–31.
14. Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC. The levonorgestrel-releasing intrauterine systems and endometriosis staging. *Fertil Steril* 2007;87:1231–4.
15. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, et al. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:Issue 3.
16. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398.
17. Keckstein J, Ulrich U. Endokrine und operative Therapie der Adenomyose. *Gynäkol Endokrinol* 2004;18:11–8.
18. Kiihlholma P, Timala R, Kivinen S, et al. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:903–8.
19. Kopf A, Janson W, Stein C. Anwendungsmöglichkeiten für Opiode bei chronischem Nichttumorschmerz. *Anästhesist* 2003;52:103–14.
20. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Hertzberg M, et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998;4:752–62.
21. Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MAHM, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101–8.
22. Pritts EA, Taylor RN. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:653–67.
23. S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“, AWMF online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-045\\_S1\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Endometriose\\_05-2010\\_05-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Endometriose_05-2010_05-2015.pdf) (Stand 5/2010).
24. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:1.
25. Schindler AE. Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. *J Fertil Reprod* 2007;17:22–7.
26. Schindler AE. Operative und medikamentöse Therapie der Endometriose/Adenomyose. *J Gynäkol Endokrinol* 2008;18:18–26.
27. Schweppe KW. Endometriose – Eine Erkrankung ohne Lobby. *Zentralbl Gynäkol* 2003;125:233.
28. Schweppe KW. Leitlinien für den Einsatz der GnRH-Agonisten zur Behandlung der Endometriose. *Zentralbl Gynäkol* 2005;127:308–13.
29. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633–41.
30. Urdl W. Der derzeitige Stand der konservativen Therapie der Endometriose. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006;3:24–30.
31. Vercellini P, Trespedi L, Colombo A, Vendola N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low dose contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75–9.
32. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254–69.
33. Waller KG, Shaw X. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: Long-term follow-up. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:589–640.
34. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111:1161–304.

# Medikamentöse Alternativen zu Antipsychotika bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen

Lutz M. Drach, Schwerin, und Georg Adler, Mannheim

Die Behandlung der nichtkognitiven Störungen von Demenzpatienten mit Antipsychotika ist mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken verbunden. Alternative Behandlungen sind verfügbar, insbesondere Cholinesterasehemmer, Memantin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-Hemmer, Trazodon, Tiaprid und verschiedene Antikonvulsiva. Indikationen, Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Medikamente bei der Behandlung der Verhaltensstörungen von Demenzpatienten werden dargestellt. Wie die Indikation zur medikamentösen Behandlung durch Zielsymptomatik und Überlegungen zur Verträglichkeit beeinflusst wird, wird anhand eines Fallbeispiels veranschaulicht.

*Arzneimitteltherapie 2011;29:42-50.*

## Warum stellt sich die Frage nach Alternativen zu Antipsychotika?

Spätestens seit den drastischen Warnungen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vor einer erhöhten Mortalität bei Demenzkranken – zunächst für den Einsatz sogenannter atypischer Antipsychotika (2005), später auch für die älteren Antipsychotika (2008) – und der Bekräftigung der Warnung im November 2008 durch die European Medicines Agency (jetzt EMA) sollte deutlich geworden sein, dass Antipsychotika für Demenzkranke eine potenzielle Gefahr darstellen. Das in zahlreichen großen epidemiologischen Studien wiederholt gefundene erhöhte Risiko ist offenbar dosisabhängig, betrifft Schlaganfälle, plötzlichen Herztod sowie andere schwerwiegende Ereignisse wie Stürze mit Frakturen, Thrombosen oder Pneumonien. Eine umfassende Darstellung der diesbezüglichen Literatur findet sich bei Wolter (2009) [98].

Bei bestimmten Demenzen, wie der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), ist eine oft fatale Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika schon lange bekannt [58] und hier sogar Teil der klinischen Diagnosekriterien geworden [60]. Auch bei den frontotemporalen Demenzen (FTD) werden Neuroleptika wahrscheinlich schlechter vertragen als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ [72].

Dieses Risiko wäre möglicherweise in Kauf zu nehmen, wenn die Wirkung von Antipsychotika auf die psychotischen Symptome und Verhaltensstörungen von Demenzkranken überzeugend wäre. Das ist leider nicht der Fall. So hat beispielsweise CATIE-AD, der Demenz-Teil der CATIE-Studie, keine Überlegenheit der Antipsychotika in den Verum-Armen (Risperidon, Olanzapin und Quetiapin) gegenüber Placebo bei der Behandlung psychotischer Symptome bei Alzheimer-Demenz nachweisen können [82].

In randomisierten, Placebo-kontrollierten Absetzstudien wie dem DART-AD Trial [10] oder der Studie von Kleijer et al. (2009) [48] profitierte nur die Gruppe der Demenzkranken mit den schwersten Verhaltensstörungen vom Einsatz von Antipsychotika.

## BPSD – ein problematisches nosologisches Konzept

Der Begriff „Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia“ (BPSD) wurde geschaffen, um die nichtkognitiven Probleme von Demenzkranken zu bezeichnen [32]. Dahinter verbirgt sich jedoch ein Sammelsurium psychiatrischer Symptomatik im engeren Sinne und typischer demenzbedingter Verhaltensauffälligkeiten (Tab. 1). Es lassen sich bei sorgfältiger Analyse vier Cluster von nichtkognitiven Symptomen feststellen [40]:

- Affektive Störungen
- (Paranoid-)halluzinatorische Symptome
- Agitation
- Apathie

Der Gedanke liegt nahe, dass diese sehr unterschiedlichen Symptom-Cluster nicht durch *eine* Ursache begründet, in ihrer Dynamik mehrdeutig und nicht durch eine einzige therapeutische Strategie (z. B. Antipsychotika) erfolgreich zu behandeln sind. Aggressivität bei Demenzkranken zum Beispiel kann sowohl durch Reizbarkeit oder Angst,

*Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2010;17:264-73.*

Dr. med. Lutz M. Drach, Klinik für Alterspsychiatrie, HELIOS-Kliniken Schwerin, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik, 19049 Schwerin, E-Mail: lutz-michael.drach@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Georg Adler, Institut für Studien zur Psychischen Gesundheit (ISPG), Friedrichsplatz 12, 68165 Mannheim, E-Mail: adler@ispg-mannheim.de

Tab. 1. Nichtkognitive Störungen bei Demenzen

Affektiv	Symptomcluster		
	Paranoid-halluzinatorisch	Agitation	Apathie
Depression	Wahn	Räumen	Antriebslosigkeit
Angst	Halluzinationen	„Wandern“	
Reizbarkeit	Verstecken/Verlieren mit Beschuldigung der Pflegenden	Tag-Nacht-Umkehr „Sundowning“ Rufen	
<b>Mehrdeutige psychische Symptome</b>			
Aggressivität, sexuelle Unangepasstheit, Nahrungsverweigerung			
<b>Körperliche Symptome</b>			
Myoklonien, Synkopen, epileptische Anfälle, Parkinsonismus, Gangapraxie, Dysphagie			

also affektive, wie auch durch paranoid-halluzinatorische Störungen verursacht sein. Dagegen suggeriert der Begriff „BPSD“ eine einheitliche Symptomatik, eine einheitliche Ätiologie und eine einheitliche Behandlung. Das erscheint nicht nur den Verfassern eine gefährliche therapeutische Verengung zu sein. Als Reaktion auf „BPSD“ wurde sogar von gerontopsychiatrischen Zeitschriften die Regel „Do not use ‘BPSD’ if you want to be cited“ aufgestellt [91]. Es liegt also nahe, unabhängig von den spezifischen Risiken der Antipsychotika gerade für Demenzkranke, bei den nichtkognitiven Symptom-Clustern affektive Störungen, Agitation und Apathie andere Psychopharmaka als Antipsychotika einzusetzen.

Grundsätzlich muss betont werden, dass auch nach den aktuellsten Leitlinien (z. B. DEGAM-, DGPPN/DGN-Leitlinien [20, 21]) Milieugestaltung und nichtmedikamentöse Therapieverfahren bei Demenzkranken erfolglos geblieben sein müssen, bevor der Einsatz von Psychopharmaka zur Behandlung herausfordernden Verhaltens infrage kommt.

### Grundsätzliche Probleme bei der Bewertung von Pharmakotherapieeffekten

Die Bewertung von Therapieeffekten in Pharmakotherapiestudien zu nichtkognitiven Störungen bei Demenzen ist mit einigen grundsätzlichen Problemen belastet. So sind nichtkognitive Störungen von Demenzkranken durch erhebliche *Fluktuationen* im Verlauf gekennzeichnet. Die Symptome treten spontan oder durch Milieuänderung induziert auf und verschwinden ebenso wieder, teils nach kurzer Zeit. Deshalb sind Effekte, die im klinischen Alltag als Therapieerfolge gewertet werden, nicht selten dem Spontanverlauf der Erkrankung zuzuschreiben.

Um zu einer zutreffenden Bewertung des praktischen Nutzens von Therapieeffekten zu gelangen, muss berücksichtigt werden, ob die *Zahl der Probanden* groß genug und die *Studiendauer* lang genug war und ob *relevante Patientengruppen* (z. B. Heimbewohner) eingeschlossen wurden. Gerade die Behandlung von nichtkognitiven Störungen bei demenzkranken Heimbewohnern hat große praktische Bedeutung. Auch die *doppelte Verblindung* kann bei nebenwirkungsreichen Pharmaka wie Cholinesterasehemmern, Carbamazepin oder Neuroleptika nicht vollständig gelingen.

Viele der unten aufgezählten Studien zeigen hier Mängel. Problematisch bei der Beurteilung der Ergebnisse von Pharmakotherapiestudien bei nichtkognitiven Störungen von Demenzkranken ist auch, dass das standardmäßig hierfür eingesetzte Rating-Instrument, das Neuropsychiatric Inventory (NPI), dem problematischen globalen Konzept „BPSD“ (s. o.) verhaftet ist. Die Angabe einer Besserung im NPI sagt deshalb zunächst nichts darüber aus, welche nichtkognitiven Symptome sich gebessert haben und ob möglicherweise andere (und ggf. belastendere) aufgetreten sind. Im Folgenden werden die Daten der verschiedenen medikamentösen Alternativen zur Behandlung nichtkognitiver Symptome bei Demenzen zusammengefasst und bewertet.

### Cholinesterasehemmer

Bei der *Demenz mit Lewy-Körperchen* (DLB) gelten Cholinesterasehemmer als anerkannter therapeutischer Standard [15, 60], seit die signifikante Wirkung von Rivastigmin vor allem auf die nichtkognitiven Symptome der DLB in einer größeren randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen wurde [59, 95]. Es ist aber derzeit kein Cholinesterasehemmer für diese Indikation zugelassen. Offene Studien sprechen auch bei Donepezil [49, 68, 89] und Galantamin [25, 26] für Wirksamkeit gegen die nichtkognitiven Symptome der DLB. In einer Metaanalyse von drei unabhängigen offenen Studien zur Behandlung der DLB mit den drei aktuell auf dem Markt befindlichen Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ergab sich keine überzeugende Evidenz dafür, dass ein Cholinesterasehemmer in dieser Indikation eine überlegene Wirksamkeit besitzt [12].

Bei der *Parkinsondemenz* (PDD) dagegen ist Rivastigmin als einziger Cholinesterasehemmer aufgrund einer großen randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie [28] zugelassen. Neben einer Verbesserung der Kognition fanden sich in der Verum-Gruppe signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung des NPI um mehr als 30 %, was für eine Wirkung des Cholinesterasehemmers auch auf die nichtkognitiven Symptome sprach. Auch sprechen offene Studien für die Wirksamkeit von Donepezil [89] und Galantamin [26, 51] bei den nichtkognitiven Symptomen der PDD.

In einem aktuellen systematischen Review von Rodda et al. (2009) [78] wurden 14 randomisierte kontrollierte Studien zu Cholinesterasehemmern für die Behandlung der *Demenz vom Alzheimer-Typ* (DAT) mit insgesamt 6110 Teilnehmern ausgewertet. Fast alle waren Multicenter-Studien. Die Studiendauer schwankte zwischen 12 und 170 Wochen (Median: 24) und in den meisten Studien wurde das NPI verwendet, um das Ausmaß der Verhaltensstörungen zu messen. Die Verhaltensstörungen waren aber nur bei vier Studien der primäre Outcome-Parameter, bei den übrigen zehn nur ein sekundärer. Bei drei Studien fanden sich signifikante Verbesserungen im NPI unter Donepezil [30, 87] und Galantamin [86]. In einer Studie, bei der Donepezil nach einer offenen Behandlungsphase für alle Teilnehmer im Verlauf randomisiert und doppelblind abgesetzt wurde, fand sich eine signifikante Verschlechterung des NPI in der Placebo-Gruppe [42]. Die übrigen zehn Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo bezüg-

lich nichtkognitiver Symptome. Allerdings waren bei allen diesen Studien die nichtkognitiven Störungen nicht der primäre Outcome-Parameter. Häufig waren Patienten mit Verhaltensstörungen ausgeschlossen worden oder die Teilnehmer hatten zu Beginn auffallend niedrige NPI-Werte. Auch waren bei mehreren dieser Studien Heimpatienten ausgeschlossen worden. Bei allen 14 Studien, egal ob mit signifikantem Unterschied oder ohne, waren bei vielen Patienten auch andere Psychopharmaka eingesetzt worden, was die Aussage einschränkt.

Bei der *frontotemporalen Demenz* (FTD) spricht nur eine offene Studie mit Rivastigmin bei 20 Patienten [66] für eine Wirksamkeit in dieser Indikation. Eine offene Studie mit Donepezil [61] sprach für eine Zunahme der Verhaltensstörungen bei diesen Patienten. Galantamin erwies sich in einer randomisierten doppelblinden Studie bei FTD als unwirksam [46].

Bei der *vaskulären Demenz* (VaD) wird lediglich in einer offenen Studie mit Rivastigmin im Vergleich zu Nimodipin plus Acetylsalicylsäure [67] ein signifikanter Unterschied bei den nichtkognitiven Symptomen beschrieben. In einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie zur Wirkung von Galantamin bei VaD [29] fand sich kein Unterschied im NPI zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe. Andere Daten insbesondere aus randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien zur Wirkung von Cholinesterasehemmern auf die nichtkognitiven Störungen bei VaD waren in den zugänglichen Studien nicht zu finden.

### Verträglichkeit der Cholinesterasehemmer

Wenn Cholinesterasehemmer als Alternative zu Antipsychotika zur Behandlung nichtkognitiver Störungen von Demenzkranken erwogen werden, so sollten sie einen Vorteil bei der Verträglichkeit bieten.

Wie wichtig das Problem der Verträglichkeit von Cholinesterasehemmern ist, zeigen neuere Daten zu Rivastigmin. In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie [6] verbesserte Rivastigmin zwar in zwei Skalen die kognitive Leistungsfähigkeit von PDD-Patienten, aber bei einer *Number needed to treat* von 10 bezüglich einer Verlangsamung des kognitiven Verfalls betrug die *Number needed to harm* infolge cholinergischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen 9 und für eine Verschlechterung der motorischen Symptome 11, was auf ein schlechtes Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen hinweist.

Cholinesterasehemmer können, neben den häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen bis hin zum peptischen Ulkus und der selteneren Auslösung von Asthmaanfällen, über ihre periphere cholinerge Wirkung bradykarde Rhythmusstörungen bewirken. Deshalb sollten die diesbezüglichen Kontraindikationen wie höhergradige AV- und SA-Blockierungen oder ein vorliegendes Sick-Sinus-Syndrom beachtet werden. In der täglichen Praxis der häufig parallelen Behandlung durch Hausarzt und Psychiater/Nervenarzt fehlen dem Verordner des Cholinesterasehemmers aber häufig wichtige Informationen über kardiale Erkrankungen. Deshalb ist mit einer erhöhten Rate von Synkopen bei Patienten unter Cholinesterasehemmern zu rechnen. In einer großen kanadischen Kohortenstudie [37] mit 19803 zu Hause lebenden Demenzkranken unter Cholinesterase-

hemmern im Vergleich zu 61 499 demenzkranken Kontrollpersonen war das Risiko, wegen einer Synkope stationär aufgenommen zu werden, unter Cholinesterasehemmern erhöht. Ebenfalls erhöht waren die Risiken einer Krankenhausaufnahme wegen Bradykardie, einer Herzschrittmacher-Implantation und einer Schenkelhalsfraktur. Auch die in ihrem Design zu Recht kritisierte AD2000-Studie [18] stützte ihr Diktum der Unwirtschaftlichkeit von Donepezil unter anderem auf eine erhöhte Rate von Krankenhausaufnahmen in der Verum-Gruppe.

►► Trotz dieser Risiken stellen Cholinesterasehemmer – bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen und zutreffender Diagnose der Art der Demenz – bei Demenz vom Alzheimer-Typ eine sinnvolle und bei Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinsondemenz häufig die einzig verträgliche Therapieoption zur Behandlung nichtkognitiver Symptome dar. Bei frontotemporaler Demenz erscheinen Cholinesterasehemmer wegen der Gefahr einer Zunahme der Verhaltensauffälligkeiten kontraindiziert. Für ihren Einsatz bei vaskulärer Demenz sprechen nur wenig Daten, was aber nicht gegen einen Behandlungsversuch bei der im Alter häufigen gemischten Demenz (MixD) mit vaskulärer Komponente spricht. ◀◀

### Memantin

Schon in der ersten großen Memantin-Studie bei schwerer DAT von Winblad & Poritis (1999) [97] fanden sich neben Verbesserungen bei den primären Outcome-Parametern, die Kognition und die Aktivitäten des täglichen Lebens betrafen, auch Verbesserungen im Verhalten der Patienten. Aus der Auswertung der gepoolten Daten von sechs randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien über 24 und 28 Wochen mit 1 826 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT schlossen die Autoren [36], dass bei den mit Memantin behandelten Patienten insbesondere Wahn, Agitation und Aggression gebessert waren. In den gepoolten Daten von drei weiteren großen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien über sechs Monate mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT [96] fanden sich signifikante Verbesserungen bei psychotischen Symptomen, Agitation und Aggression unter Memantin im Vergleich zu Plazebo. In einer selbstkontrollierten französischen Kohortenstudie über zwei Jahre mit 4 600 Memantin-behandelten DAT-Patienten [92] fand sich nach der Memantin-Verordnung ein geringerer Verbrauch anderer Psychopharmaka. In einem aktuellen Review unter Einschluss sowohl der publizierten Studien als auch unpublizierter Herstellerdaten kommt Grossberg [38] zu dem Schluss, dass zu Hause lebende Patienten mit mittelschwerer bis schwerer DAT unter Memantin weniger agitiert und aggressiv waren als die Patienten der Kontrollgruppen. Auch hier gilt aber wie bei den Cholinesterasehemmern, dass die nichtkognitiven Störungen in der Regel nicht die primären Outcome-Parameter der Studien waren.

Es muss hier aber erwähnt werden, dass Memantin in seltenen Fällen auch psychotische Symptome bei DAT-Patienten hervorrufen kann [63].

Bei der *FTD* spricht eine offene Studie [14] für eine Verbesserung der Verhaltensstörungen, wohingegen eine andere offene Studie über sechs Monate [23] keine signifikante Veränderung der Verhaltensstörungen im Verlauf zeigte. Die Verträglichkeit von Memantin war bei beiden Studien gut. Die Daten zu Memantin bei *DLB* und *PDD* sind widersprüchlich. In Fallserien scheinen sich die psychotischen Symptome bei *DLB* häufig zu verschlechtern [62, 77, 81]. Dagegen gab es in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit *PDD*- und *DLB*-Patienten [1] bei der Verträglichkeit keinen Unterschied zu Placebo und signifikante Verbesserungen in der globalen Fremdeinschätzung mittels CGIC (Clinical global impression of change).

In einer der beiden größeren Studien zur Wirksamkeit von Memantin bei *VaD*, MMM300 [70], fand sich bei der Dimension „störendes Verhalten“ der Nurses Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) ein Vorteil für das Verum. Bei allen Studien zu Memantin bei der *VaD* waren jedoch nicht-kognitive Störungen nicht der primäre Outcome-Parameter.

► Zusammenfassend erscheint aufgrund der aktuell verfügbaren Daten ein Behandlungsversuch mit Memantin bei Verhaltensstörungen von mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ angezeigt zu sein. ◀◀

### Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Von den Antidepressiva sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) am besten bezüglich ihrer Wirkung auf Verhaltensstörungen bei Demenzkranken untersucht.

*Fluoxetin* erwies sich in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei depressiven *DAT*-Patienten [71] als wirksam.

*Citalopram* erwies sich in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie [69] bei *DAT*-Patienten als wirksam gegen eine Reihe von Symptomen und störenden Verhaltensweisen wie emotionale Verflachung, Ängstlichkeit, Depressivität, Reizbarkeit, Verwirrtheit und Unruhe. Dieser Effekt fand sich aber nicht bei den *VaD*-Patienten dieser Studie. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie [45] erwies sich *Citalopram* bei depressiven *DAT*-Patienten als gleich wirksam wie Mianserin und wirksamer als Placebo. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie [75] erwies sich *Citalopram* als genauso wirksam in der Akutbehandlung von psychotischen Symptomen, Aggressivität, Gereiztheit und Agitation bei nicht depressiven Demenzkranken wie das Antipsychotikum Perphenazin. Im Vergleich mit Risperidon erwies sich *Citalopram* in einer randomisierten, doppelblinden Studie [74] bei nicht depressiven Demenzpatienten als gleichwertig bei der Behandlung von psychotischen Symptomen und Agitation. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei *DAT*-Patienten über 36 Wochen [83] erwies sich *Citalopram* als wirksam gegen Gereiztheit und Apathie, nicht aber gegen Wahn oder Halluzinationen. Die Autoren hoben die fehlende Sedierung dabei besonders hervor.

Fallbeschreibungen deuten auf eine Wirksamkeit von *Citalopram* [90] und *Sertralin* [8] gegen hypersexuelles Verhalten bei Demenzpatienten hin.

*Sertralin* erwies sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie [54] als wirksam bei depressiven Symptomen und Verhaltensstörungen von *DAT*-Patienten, aber nicht bei deren psychotischen Symptomen. Als Augmentierung zu Donepezil erwies sich *Sertralin* bei der Behandlung von Verhaltensstörungen nicht depressiver, zu Hause lebender *DAT*-Patienten Placebo gegenüber als überlegen [33]. In der Verum-Gruppe trat – als gemeinsame häufige unerwünschte Wirkung (UAW) von Cholinesterasehemmern und SSRI – signifikant mehr Durchfall auf. In einer kleinen Studie mit im Pflegeheim lebenden *DAT*-Patienten mit schwer ausgeprägter Demenz und depressiven Symptomen war *Sertralin* dagegen nicht wirksamer als Placebo [55].

Bei der *FTD* wiesen eine offene Studie mit verschiedenen SSRI [85] und eine kontrollierte Studie mit *Paroxetin* [64] auf eine Besserung der Verhaltensstörungen unter SSRI hin.

Studien zur Wirkung von SSRI auf Verhaltensstörungen speziell bei *VaD*-Patienten waren nicht zu finden, ebenso wenig wie Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRI oder anderen neueren Antidepressiva speziell bei dementen Parkinsonpatienten oder *DLB*.

Grundsätzlich gilt für den Einsatz aller Antidepressiva bei Verhaltensstörungen von Demenzkranken, dass wie bei der Behandlung von Depressionen bis zum Wirkungseintritt ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen abgewartet werden muss und dadurch bei schrittweiser Dosissteigerung viele Wochen bis zu einem befriedigenden Behandlungsergebnis vergehen können.

### Verträglichkeit von SSRI bei Demenzpatienten

Eine Langzeitstudie über neun Monate spricht dafür, dass die SSRI *Citalopram* und *Sertralin* (im Gegensatz zu Antipsychotika) nicht zum kognitiven Abbau von Demenzkranken beitragen [16].

Aus Fallberichten, z.B. [24], ist bekannt, dass SSRI in seltenen Fällen Parkinsonismus hervorrufen können, wobei diese UAW überwiegend für *Sertralin* berichtet wird, das in Tierversuchen eine Wirkung auf den intrazerebralen Dopaminstoffwechsel hat.

In einem systematischen Review kommen Jacob & Spiller (2006) [44] zu dem Schluss, dass aus zahlreichen Fallserien, Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien und prospektiven Studien wohlbekannt ist, dass alle SSRI ein Syndrom der inadäquaten Adiuretin-(ADH-)Sekretion (SIADH) mit mehr oder weniger schwer ausgeprägter Hyponatriämie bewirken können. Die Inzidenz schwankte, je nach Patientenkollektiv und SSRI, zwischen 0,5 und 32%. Dabei waren hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht, Komedikation mit Diuretika, geringes Körpergewicht und niedrige Serum-Natriumkonzentration zu Beginn der Behandlung Risikofaktoren. Eine Hyponatriämie ist unerkannt und unbehandelt möglicherweise letal, führt zu Stürzen und induziert insbesondere bei dementen Patienten ein Delir.

Alle SSRI können als seltene aber schwere UAW, insbesondere bei insulin- wie tablettenbehandelten Diabetikern oder bei Überdosen, den Blutzucker mit der Gefahr der Hy-

poglykämie stark senken [19, 73]. Der Mechanismus dieser Nebenwirkung ist unklar, Tierversuche weisen auf eine Beteiligung der Kaliumkanäle hin [47].

Viel häufiger treten bei SSRI gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen auf. Wegen Ersterer kann die Ernährung von Demenzkranken erschwert sein. Letztere werden von schwerer Demenzkranken in der Regel nicht mehr berichtet, was aber nicht bedeutet, dass sie nicht vorhanden sind.

►► Trotz dieser Risiken und Nebenwirkungen sind SSRI, in erster Linie Citalopram und bei frontotemporaler Demenz auch Paroxetin zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken eine sinnvolle und häufig verträglichere Alternative zu Antipsychotika. ◀◀

### Monoaminoxidase-Hemmer

Der reversible Monoaminoxidase(MAO)-A-Hemmer *Moclobemid* erwies sich in einer großen randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie bei Patienten mit Demenzen und gleichzeitig bestehender Depression als wirksam gegen die depressive Symptomatik und gut verträglich [80]. Insbesondere kam es zu keiner kognitiven Verschlechterung unter Moclobemid im Vergleich zu Placebo.

Daten zum Einsatz von MAO-Hemmern bei Demenzkranken betreffen auch die FTD. Dabei sprechen Fallserien mit dem MAO-B-Hemmer *Selegilin* [64] und dem reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid [2] für eine Wirkung auch auf die nichtkognitiven Störungen der FTD bei guter Verträglichkeit.

Somit ist Moclobemid eine erprobte Alternative zu SSRI zur Behandlung von Depressionen bei Demenzkranken. Moclobemid und Selegilin können – aus Mangel an besser untersuchten Alternativen – bei der FTD verordnet werden, hier insbesondere bei Apathie und Depression.

Wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms sollten die MAO-Hemmer nicht miteinander, mit SSRI oder Tramadol kombiniert werden.

### Andere Antidepressiva

Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva wirken in der Regel stark *anticholinerg* und verstärken dadurch die kognitiven Probleme von Demenzkranken bis hin zur Auslösung eines Delirs. Selbst bei dem am wenigsten anticholinergen *Nortriptylin* wird kognitive Verschlechterung bei DAT-Patienten beschrieben [11].

Die beste Evidenz für eine Wirkung auf die nichtkognitiven Symptome bei der FTD besteht mit einer randomisierten, kontrollierten Studie [50] für das sedierende serotonerge Antidepressivum *Trazodon*. Bei agitierten DAT-Patienten waren jedoch in einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie Trazodon, Haloperidol, nichtmedikamentöse Interventionen und Placebo gleichwertig. Auffällig war eine insgesamt hohe Rate von (spontaner) Besserung über 16 Wochen von 34 % in allen Gruppen [88]. Trotz eines negativen Cochrane-Reviews [56] wird Trazodon in Großbritannien zur Sedierung bei Demenzkranken aufgrund einer Empfehlung der UK and Ireland Group for Optimization of

Management in Dementia [43] und in den USA als Schlafmittel bei Demenzkranken aufgrund einer Leitlinie von 2005 [3] häufig eingesetzt. Für den Einsatz von Trazodon sprachen zuletzt die Ergebnisse einer naturalistischen, prospektiven Beobachtungsstudie über sechs Monate [53] mit einer signifikanten Abnahme der Reizbarkeit in der mit Trazodon behandelten Gruppe. Als seltene, aber ernste UAW von Trazodon wurde mehrfach Priapismus beschrieben. Nicht selten kommt es zu orthostatischer Hypotonie insbesondere bei Einnahme auf nüchternen Magen.

Der häufige Einsatz des sedierenden Antidepressivums *Mirtazapin* als Antidepressivum, Sedativum und Hypnotikum bei Demenzkranken stützt sich in der Literatur nur auf eine einzige Fallserie [76]. Mirtazapin kann zur Behandlung von Depression, Agitation und Schlafstörungen bei Demenzkranken verordnet werden. Es hat eine appetitsteigernde Wirkung. Drei Fälle von Delirien sind bei Mirtazapin publiziert [9], obwohl es praktisch keine anticholinerge Wirkung haben soll.

►► Zusammenfassend ist Trazodon bei frontotemporaler Demenz das Mittel der Wahl zur Behandlung nicht-kognitiver Störungen, insbesondere wenn Sedierung erwünscht ist. Bei anderen Demenzen stellt es insbesondere zur Behandlung der Reizbarkeit, aber auch als Hypnotikum oder als Alternative zu Antipsychotika für die Sedierung eine Behandlungsoption dar. Der Appetit wird durch Trazodon nicht verschlechtert. ◀◀

### Antikonvulsiva

In einem kürzlich erschienen systematischen Review zum Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von Aggressivität und Agitation bei Demenzkranken kommen Amann et al. [7] zu dem Schluss, dass die robustesten Daten derzeit für *Carbamazepin* sprechen. Allerdings begrenzen die zahlreichen Arzneimittelinteraktionen, die Enzyminduktion sowie die Nebenwirkungen wie kognitive Verschlechterung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Übelkeit, allergische Hautveränderungen, Hyponatriämie durch ein SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) und hämatotoxische Probleme die Einsatzmöglichkeiten von Carbamazepin.

Bei *Oxcarbazepin* fand sich in einer größeren randomisierten, kontrollierten Studie über acht Wochen [84] kein Vorteil für das Verum.

Ein kürzlich erneuerter Cochrane-Review zum Einsatz von *Valproinsäure* gegen Agitation bei Demenzkranken [52] kam auch unter Berücksichtigung neuerer kontrollierter Studien wieder wie 2004 zu dem Schluss, dass die Wirkung von Valproinsäure in dieser Indikation nicht belegt, aber die Rate von Nebenwirkungen, insbesondere Stürzen, unakzeptabel hoch ist. Es sei an dieser Stelle auch an die seltene Valproat-Enzephalopathie, die Hepatopathie, die Pankreatitis sowie an Thrombopenie und Leukopenie unter Valproinsäure erinnert.

Für die Wirksamkeit *neuerer Antikonvulsiva* wie Gabapentin [41], Lamotrigin [22], Topiramate [31] und Levetiracetam [94] in dieser Indikation sprechen kleine Fallserien oder Fallberichte. Bei Gabapentin sprechen Fallberichte auch für eine

Wirkung gegen hypersexuelles Verhalten bei Demenzkranken [4]. Obwohl in der Regel viel besser verträglich als Carbamazepin, kann Gabapentin die psychotischen Symptome bei DLB verschlechtern [79] und wird ausschließlich renal eliminiert, was eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfordert. Lamotrigin muss wegen der Gefahr des Stevens-Johnson- und Lyell-Syndroms langsam eindosiert werden und ist deswegen für eine Akutbehandlung der Verhaltensstörungen von Demenzkranken nicht geeignet. Topiramamat verursacht oft Appetitlosigkeit, wodurch ein häufiges Problem bei Demenzkranken verstärkt werden kann.

► Selbstverständlich sind insbesondere die neueren Antikonvulsiva wegen ihrer besseren Verträglichkeit indiziert, wenn die Verhaltensauffälligkeiten von Demenzkranken wahrscheinlich Folge von epileptischen Anfällen sind. Zur Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenzkranken sind Antikonvulsiva nicht die erste Wahl. Es kommt vor allem der Einsatz von Carbamazepin infrage. ◀◀

## Tiaprid

Das substituierte Benzamid Tiaprid ist als D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Spätdyskinesien und (nur Tiapridex®) der Chorea Huntington zugelassen. In einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie im Vergleich mit Melperon [39] erwies sich Tiaprid als wirksam gegen Unruhe bei Demenzkranken in gerontopsychiatrischen Kliniken ohne Vorteil bei der Verträglichkeit. Die Wirksamkeit gegen Agitation und auch gegen Aggressivität bestätigte sich in einer weiteren randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie im Vergleich zu Haloperidol [5], hier mit signifikant weniger extrapyramidalen UAW unter Tiaprid.

► Da Tiaprid dem Neuroleptikum Sulpirid chemisch sehr ähnlich ist, bleibt unklar, ob die besonderen Risiken von Antipsychotika bei Demenzkranken nicht auch für Tiaprid gelten. Bei Parkinsondemenz und Demenz mit Lewy-Körperchen ist Tiaprid kontraindiziert. ◀◀

## Benzodiazepine

Die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken mit Benzodiazepinen (mit Ausnahme von Notfall- und Kriseninterventionen!) wird in gerontopsychiatrischen Konsensurklärungen einhellig abgelehnt, so beispielsweise für Großbritannien und Irland [42]. Die empirische Erfassung des tatsächlichen Ordnungsverhaltens dort ergab allerdings, dass Benzodiazepine – wider besseres Wissen? – von Gerontopsychiatern häufig gegen Verhaltensstörungen von Dementen verordnet werden [13]. Die Gründe, die gegen eine längere Anwendung von Benzodiazepinen in dieser Indikation sprechen, sind zum einen eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Störungen [27, 99] und zum anderen ein stark erhöhtes Sturz- und Verletzungsrisiko [35]. Ob bezüglich des Sturzrisikos für Demenzkranke Unterschiede zwischen den Benzodiazepinen bestehen, ist noch nicht untersucht.

► Aus theoretischen Überlegungen ist zu empfehlen, nur Substanzen mit kürzerer oder höchstens mittellanger Halbwertszeit und ohne aktive Metaboliten, zum Beispiel Lorazepam oder Oxazepam, in niedrigen Dosen einzusetzen. Clonazepam scheint bei längerer Anwendung noch am besten verträglich [17] und hat eine mögliche Indikation zur Behandlung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei der DLB [57]. ◀◀

## Piracetam

Obwohl ein Cochrane-Review zu dem Schluss kam, dass für Piracetam ein Wirksamkeitsnachweis für eine Besserung der Kognition nicht erbracht wurde [34], ist es nicht wirkungslos. Bei den häufigen UAW ist unter anderen „gesteigerte psychomotorische Aktivität“ aufgeführt. Ein Einsatz von Piracetam gegen Apathie bei Demenzkranken kann deshalb beim Versagen von oder bei Kontraindikationen gegen antriebssteigernde Antidepressiva (z. B. Citalopram) erwogen werden.

Bei agitierten Patienten ist Piracetam deshalb kontraindiziert und führt häufig zu gesteigerter Libido, weshalb es sexuell unangepasstes Verhalten hervorrufen kann.

## Prazosin

Die Suche nach verträglicheren Alternativen zu Antipsychotika hat zu einer Studie mit dem postsynaptischen Alpha-1-Rezeptorenblocker Prazosin geführt, einem seit Jahrzehnten bekannten Antihypertensivum. Dabei erwies es sich in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie mit DAT-Patienten im Pflegeheim [93] als wirksam gegen Aggressivität und psychomotorische Unruhe bei guter Verträglichkeit. Dieses Ergebnis erklären die Autoren damit, dass bei Demenzerkrankungen die gesteigerte Empfindlichkeit von Alpha-1-Rezeptoren für Unruhe und Aggressivität mitverantwortlich sei.

Da diese Ergebnisse noch nicht reproduziert wurden und auch mangels eigener Erfahrungen mit dieser Therapie, können die Autoren den Stellenwert dieser Alternative noch nicht beurteilen.

## Behandlungsgrundsätze an einem Fallbeispiel

Zusammenfassend hängt die Wahl des Psychopharmakons ab:

- von der Art der Demenz (z. B. DAT, VaD, DLB, PDD oder FTD)
- vom Symptomcluster (affektiv, paranoid-halluzinatorisch, Agitation und Apathie), aus dem Symptome behandelt werden sollen
- vom Risiko von UAW aufgrund der übrigen Erkrankungen der meist multimorbiden Patienten (siehe auch Tab. 2)

Im Folgenden sollen das grundsätzliche Vorgehen und die Schwierigkeiten einer an Nebenwirkungen geleiteten Psychopharmakotherapie anhand des typischen Beispiels einer dementen 86-jährigen Heimpatientin erläutert werden. Sie zeigt psychomotorische Unruhe, „Wandern“, Tag-Nacht-Umkehr und fremdaggressives Verhalten, das beim Versuch auftritt, sie in ihrem Aktionsradius zu begrenzen.

Tab. 2. Alternativen zu Antipsychotika, abhängig von Zielsymptomatik und Art der Demenz

	Affektiv	Paranoid-halluzinatorisch	Agitation	Apathie
Alzheimer-Typ (DAT)	Citalopram, Moclobemid, Trazodon, Mirtazapin, Carbamazepin, (Valproinsäure)	Cholinesterasehemmer	Memantin, Citalopram, Trazodon, Mirtazapin, Tiaprid, Carbamazepin, (Valproinsäure), Prazosin?	Cholinesterasehemmer, Citalopram, Moclobemid, Piracetam
Vaskulär (VaD)	s. o.	Cholinesterasehemmer?	s.o.	Citalopram, Moclobemid, Piracetam
Lewy-Körperchen (DLB)	Citalopram, Moclobemid, Trazodon, Mirtazapin	Cholinesterasehemmer	Citalopram, Trazodon, Mirtazapin	Cholinesterasehemmer, Citalopram, Moclobemid
Parkinsondemenz (PDD)	Citalopram, Moclobemid, Trazodon, Mirtazapin	Rivastigmin		Rivastigmin, Citalopram, Moclobemid
Frontotemporal (FTD)	Trazodon, Paroxetin		Trazodon, Memantin, Selegilin, Moclobemid, Carbamazepin, Tiaprid, (Valproinsäure)	Selegilin, Moclobemid, Piracetam
Bei hypersexuellem Verhalten können erprobt werden: Citalopram, Sertralin, Gabapentin				
Bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung (meist bei PDD und DLB): Clonazepam				

Das zu behandelnde Verhaltensproblem ist in diesem Fall dem Symptomcluster „Agitation“ zuzuordnen.

Die Diagnose lautet „schwere gemischte senile Demenz (vom Alzheimer-Typ und vaskulär)“. Die Patientin hatte einen kleinen Mediapartialinfarkt erlitten und leidet an einer ausgeprägten zerebralen Mikroangiopathie.

Nichtmedikamentöse Behandlungsversuche, insbesondere durch Milieugestaltung, Beschäftigung und Aromatherapie, waren wirkungslos geblieben.

An den Einsatz von Antipsychotika oder Benzodiazepinen in dieser Situation knüpft sich bei den Pflegenden häufig die Erwartung einer schnellen Besserung der psychomotorischen Unruhe. Häufiger besteht keine Geduld, auf die nur langsam einsetzende Wirkung beispielsweise von SSRI wie Citalopram insbesondere im Hinblick auf eine Verbesserung der Nachtruhe zu warten. Der Einsatz von Antipsychotika, zum Beispiel Risperidon, ist aber wegen des hohen Risikos zerebrovaskulärer Ereignisse bei der Patientin kontraindiziert. Bestimmte Benzodiazepine (Lorazepam, Oxazepam) könnten hier niedrig dosiert zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt anderer Psychopharmaka gegeben werden, allerdings ist das schon primär erhöhte Sturzrisiko der Patientin zu erwägen.

Von den Antidementiva kann aufgrund der Literatur bei Memantin eine günstige Wirkung auf die Zielsymptome bei geringen UAW erwartet werden, jedoch dauert das Eindosieren vier Wochen.

Da die Patientin stark untergewichtig ist, schlecht isst, wegen einer Herzinsuffizienz mit Diuretika behandelt wird und dadurch eine leichte Hyponatriämie aufweist, sind SSRI relativ kontraindiziert.

Von den Antidepressiva bleiben wegen ihrer sedierenden Wirkung und der Appetitsteigerung beziehungsweise fehlender Verschlechterung des Appetits insbesondere Mirtazapin und Trazodon als Alternative zu Antipsychotika.

Bei Versagen oder Unverträglichkeit dieser Behandlungsoptionen ist der Einsatz von Carbamazepin bei dieser Patientin wegen der Hyponatriämie nicht ratsam. Valproinsäure wird sehr häufig schlecht vertragen und sollte in diesem

Fall erst die letzte, verzweifelte Behandlungsoption nach einem erfolglosen Versuch mit Antipsychotika sein.

Trotz der ungeklärten Frage, ob Tiaprid bezüglich der spezifischen UAW bei Demenzkranken als Antipsychotikum einzustufen wäre, besteht die Möglichkeit eines Behandlungsversuchs der psychomotorischen Unruhe mit Tiaprid, bevor Antipsychotika zum Einsatz kommen. Dabei lässt sich der Behandlungserfolg in dieser Indikation, im Gegensatz zum Einsatz gegen choreatische Bewegungsstörungen, häufig schnell beurteilen.

Das Fallbeispiel illustriert, dass im Einzelfall aufgrund der Begleiterkrankungen häufiger nur wenige pharmakologische Alternativen zur Behandlung der Zielsymptomatik bleiben – in diesem Fall nämlich nur Mirtazapin und Trazodon, kurzfristig zur Überbrückung Benzodiazepine und als Reservemittel Tiaprid und Valproinsäure.

Falls der gesetzliche Vertreter der Patientin nach Aufklärung (da die meisten der hier genannten Behandlungsoptionen off-Label geschehen) zustimmt, sollten angesichts der Warnungen von FDA und EMA die wahrscheinlich verträglicheren Alternativen zu Antipsychotika erprobt werden.

**Drug treatments alternative to antipsychotics in dementia patients with behavioral disturbances**

Treatment of non-cognitive symptoms in dementia patients with antipsychotics is associated with considerable side effects and risks. Alternative treatment options are available, particularly cholinesterase inhibitors, memantine, selective serotonin inhibitors (SSRI), monoamine oxidase (MAO) inhibitors, trazodone, tiapride and various anticonvulsants. Indications, efficacy, and side effects for these drugs in the treatment of behavioral disturbances in dementia patients are presented. The choice of drug treatment driven by target symptoms and tolerability considerations is exemplified through a case history.

*Key words:* Dementia, non-cognitive symptoms, cholinesterase inhibitors, memantine, SSRI, trazodone, anticonvulsants, tiapride

**Interessenkonflikte**

Dr. Drach hat Vortragshonorare der Firmen Janssen-Cilag, Pfizer und Novartis erhalten und an einer von der Firma Merz gesponserten Memantin-Studie als Prüfarzt teilgenommen.

Prof. Drach ist als Berater und Referent auf Honorarbasis für die Firmen Novartis, Lundbeck, Merz, Sanofi-Aventis, Janssen und Lilly tätig.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Literatur

1. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-8.
2. Adler G, Teufel M, Drach LM. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia: treatment response to the MAO-A inhibitor moclobemide. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:653-5.
3. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005;Jan;Spec No:6-22.
4. Alkhalil C, Tanvir F, Alkhalil B, Lowenthal DT. Treatment of sexual disinhibition in dementia: case reports and review of the literature. *Am J Ther* 2004;11:231-5.
5. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:361-6.
6. Almaraz AC, Driver-Dunckley ED, Woodroff EK, Welliki K, et al. Efficacy of rivastigmine for Parkinson's disease with dementia. *Neurologist* 2009;15:234-7.
7. Amann B, Pantel J, Grunze H, Vieta E, et al. Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:14.
8. Anneser JM, Jox RJ, Borasio GD. Inappropriate sexual behavior in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2007;8:189-90.
9. Bailier U, Fischer P, Küffler B, Stastny J, et al. Occurrence of mirtazapine-induced delirium in organic brain disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:239-43.
10. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
11. Bartolome P, King KS, Matsuo F, Wood JS. Cognitive decline with nortriptyline use in a patient with dementia of the Alzheimer's type. *West J Med* 1992;156:75-7.
12. Bhasin M, Rowan E, Edwards K, McKeith I. Cholinesterase inhibitors in dementia with Lewy bodies - a comparative analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:890-5.
13. Bishara D, Taylor D, Howard RJ, Abdel-Tawab R. Expert opinion on the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:944-54.
14. Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merilees J, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:211-7.
15. Burns A, O'Brien J. On behalf of the BAP dementia consensus group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732-55.
16. Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, et al. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:593-8.
17. Calkin PA, Kunik ME, Orengo CA, Molinari V, et al. Tolerability of clonazepam in demented and non-demented gerontopsychiatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:745-9.
18. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2005-15.
19. Deeg MA, Lipkin EW. Hypoglycemia associated with the use of fluoxetine. *West J Med* 1996;164:262-3.
20. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Demenz. DEGAM Leitlinie Nr. 12. Verfügbar unter: [http://www.degam.de/typo/uploads/media/Kurzversion\\_Demenz\\_002\\_geschuetzt.pdf](http://www.degam.de/typo/uploads/media/Kurzversion_Demenz_002_geschuetzt.pdf) (letzter Zugriff am 05.05.2010).
21. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Demenz. Verfügbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html> (letzter Zugriff am 05.05.2010).
22. Devarajan S, Dursum SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1178.
23. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:754-9.
24. Di Rocco A, Brannan T, Prikhojan A, Yahr MD. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm* 1998;105:247-51.
25. Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(Suppl. 1):40-8.
26. Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:401-5.
27. Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:233-9.
28. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
29. Erkinjuntti T, Kurz A, Schmall GW, Bullok R, et al. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003;25:1765-82.
30. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
31. Fhager B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr* 2003;15:307-9.
32. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohnen G, Miller S, et al. Behavioral and psychological symptoms in dementia: a consensus statement of current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl. 3):497-500.
33. Finkel SI, Mintzner JE, Dysken M, Krishnan KR, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioural manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:9-18.
34. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001011.
35. Fonag E, Enami A, Wahlin TB, Winblad B, et al. Falls in somatic and dementia wards at community care units. *Scand J Caring Sci* 2009;23:2-10.
36. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:537-45.
37. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Int Med* 2009;169:86-73.
38. Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:164-72.
39. Gutzmann H, Kühl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:6-11.
40. Haupt M, Jänner M, Ebeling S, Stiersdorfer A, et al. Presentation and stability of noncognitive symptom patterns in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:323-9.
41. Hawkins JW, Tinklenberg RJ, Sheikh JI, Peyser CE, et al. A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:221-5.
42. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004;63:200-1.
43. Howard R, Ballard C, O'Brien J, Burns A, UK and Ireland Group for Optimization of Treatment in Dementia. Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:714-7.
44. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006;40:1618-22.
45. Karlsson I, Godderis J, Augusto Di Mendoca Lima C, Nygard H, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295-303.
46. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178-85.
47. Khanam R, Pillai KK. Involvement of potassium channels in hypoglycemic effect of sertraline. *Ind J Exp Biol* 2006;44:120-2.
48. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, et al. The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. *Int Psychogeriatr* 2009;21:931-40.
49. Lancot CL, Herrmann N. Donepezil for behavioral disorders associated with Lewy bodies: A case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338-45.
50. Lebert F, Stekke W, Hasselbroeck C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355-9.

51. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:937-45.
52. Loneragan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003945.
53. Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:207-15.
54. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737-46.
55. Magai G, Kennedy C, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66-74.
56. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004990.
57. Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003;15:377-83.
58. McKeith I, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
59. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
60. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB-consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
61. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:84-7.
62. Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:289-91.
63. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:546.
64. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Effects of selegiline on fronto-temporal dementia: a neuropsychological evaluation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:391-2.
65. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003;49:13-9.
66. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drug Aging* 2004;21:931-7.
67. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, et al. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *Int J Clin Pract* 2004;58:446-53.
68. Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosc* 2006;60:190-5.
69. Nyth AL, Winblad B. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
70. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller A, Möbius HJ, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-9.
71. Petracca CM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233-40.
72. Pijnenburg YA, Sampson PL, Harvey RJ, Fox NC, et al. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:67-72.
73. Pollak PT, Murkherjee SD, Fraser AD. Sertraline-induced hypoglycemia. *Ann Pharmacother* 2001;35:1371-4.
74. Pollock PG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942-52.
75. Pollock PG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-5.
76. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:1024-7.
77. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481-2.
78. Rodda J, Shirlony M, Walker S. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009;21:813-24.
79. Rossi P, Serrao M, Pozzessere G. Gabapentin-induced worsening of neuropsychiatric symptoms in dementia with lewy bodies: case reports. *Eur Neurol* 2002;47:56-7.
80. Roth M, Mountjoy CR, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168:149-57.
81. Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2005;7:285-9.
82. Schneider LS, Tariot PN, Dagermann KS, Davies SM, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
83. Siddique H, Hyman LS, Weimer MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2009;70:915-8.
84. Sommer OH, Aga O, Cvankarova M, Olsen IC, et al. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:155-63.
85. Swartz RJ, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-6.
86. Tariot PN, Solomon PR, Morris J, Kershaw P, et al. A 5-month randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-76.
87. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzner J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-9.
88. Teri L, Logston RG, Peskind E, Raskind M, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55:1271-8.
89. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood E, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:938-44.
90. Tosto G, Talarico G, Lenzi GL, Bruno G. Effect of citalopram in treating hypersexuality in an Alzheimer's disease case. *Neurol Sci* 2008;29:269-70.
91. Van Iersel M, Koopmans R, Zuidema S, Rikkert MO. Do not use 'BPSD' if you want to be cited. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;18:803-4.
92. Vidal JS, Lacombe JM, Dartiques JF, Pasquier F, et al. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology* 2008;31:193-200.
93. Wang LY, Shofer JB, Rhode K, Hart KL, et al. Prazosin for the treatment of patients with behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:744-51.
94. Weiner MF, Womack KB, Martin-Cook K, Svetlik DA et al. Levetiracetam for agitated Alzheimer's disease patients. *Int Psychogeriatr* 2005;17:327-8.
95. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerized assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183-92.
96. Wilcock GC, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:341-8.
97. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
98. Wolter DK. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. *Z Gerontopsychol psychiatr* 2009;22:19-56.
99. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:614-20.

# Alternativen zu Antipsychotika bei Demenz

## Fragen zum Thema

### 1. Antipsychotika bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen – welche Aussage ist falsch?

- A In zahlreichen Studien konnte ein erhöhtes Risiko u. a. für Schlaganfall und plötzlichen Herztod festgestellt werden
- B Bei Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) ist eine Antipsychotika-Überempfindlichkeit schon lange bekannt
- C Bei Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) werden Neuroleptika wahrscheinlich schlechter vertragen als bei frontotemporaler Demenz (FTD)
- D In mehreren Studien profitierten nur die Demenzkranken mit den schwersten Verhaltensstörungen von Neuroleptika

### 2. Welche Auffälligkeit gehört nicht zu den vier Clustern nichtkognitiver Symptome bei Demenz?

- A Agitation
- B Affektive Störungen
- C (Paranoid-)halluzinatorische Symptome
- D Hypersomnie

### 3. Cholinesterasehemmer zur Behandlung nichtkognitiver Symptome bei Demenz – was ist falsch?

- A Bei der Parkinsondemenz (PDD) sind sie häufig die einzige verträgliche Therapieoption
- B Bei vaskulärer Demenz (VaD) sind sie wegen möglicher Zunahme der Verhaltensauffälligkeiten kontraindiziert
- C Bei der DLB gelten sie als anerkannter Therapiestandard
- D Bei DAT sind sie eine sinnvolle Option zur Behandlung nichtkognitiver Symptome

### 4. Memantin – welche Aussage ist nicht richtig?

- A In mehreren Studien wurden bei (mittel)schwerer DAT Verbesserungen von Agitation und Aggression festgestellt
- B Memantin kann in seltenen Fällen bei Patienten mit DAT psychotische Symptome hervorrufen
- C Bei VaD ist Memantin Mittel der Wahl zu Behandlung nichtkognitiver Störungen
- D Bei DLB sind die Studienergebnisse widersprüchlich

### 5. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeemmer (SSRI) – welche Aussage ist falsch?

- A Citalopram hat sich in mehreren Studien bei DAT-Patienten als wirksam gegen Depression und Reizbarkeit erwiesen
- B Citalopram war bei nicht depressiven Demenz-Patienten gegen psychotische Symptome Risperidon gleichwertig
- C Bei FTD kann Paroxetin eine Verbesserung der Verhaltensstörungen bewirken
- D Bei Verhaltensstörungen bei Demenz tritt der Therapieeffekt wesentlich schneller ein als bei Depressionen

### 6. MAO-Hemmer – welche Aussage ist richtig?

- A Moclobemid ist eine erprobte Alternative zu SSRI bei der Behandlung von Demenz-Patienten mit Depressionen
- B Bei FTD sollte Moclobemid nicht angewendet werden
- C Zu Selegilin bei FTD liegen bislang keine Daten vor

- D Die Kombination MAO-Hemmer plus Tramadol ist hinsichtlich eines Serotonin-Syndroms unbedenklich

### 7. Andere Antidepressiva – welche Aussage ist falsch?

- A Trazodon ist bei FTD Mittel der Wahl zur Behandlung nichtkognitiver Störungen – v. a. bei erwünschter Sedierung
- B Unter Nortriptylin treten aufgrund der geringen anticholinergen Wirkung keine kognitiven Verschlechterungen auf
- C Mirtazapin kann zur Behandlung von Depressionen, Agitation und Schlafstörungen bei Demenz eingesetzt werden
- D Trazodon ist eine Option insbesondere zur Behandlung von Reizbarkeit bei verschiedenen Demenz-Formen

### 8. Welche Aussage zum Einsatz von Antikonvulsiva bei Demenzkranken ist korrekt?

- A Gabapentin hat sich gegen hypersexuelles Verhalten bei Demenzkranken als wirkungslos erwiesen
- B Lamotrigin ist für die Akutbehandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken geeignet
- C Bei Verhaltensauffälligkeiten infolge epileptischer Anfälle sind insbesondere die neueren Antikonvulsiva indiziert
- D Topiramat verursacht häufig eine Appetitsteigerung, was bei Demenzkranken günstig sein kann

### 9. Benzodiazepine bei Demenzkranken mit Verhaltensstörungen – welche Aussage ist falsch?

- A Benzodiazepine können eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Störungen bewirken
- B Clonazepam scheint bei längerer Anwendung noch am besten verträglich zu sein
- C Es sollten nur Substanzen mit kürzerer bis mittellanger Halbwertszeit ohne aktive Metaboliten eingesetzt werden
- D Im Hinblick auf das Sturzrisiko bei Demenzkranken sollten die bekannten Unterschiede zwischen den verschiedenen Benzodiazepinen beachtet werden

### 10. Tiaprid, Piracetam, Prazosin – was ist richtig?

- A Tiaprid ist bei DLB kontraindiziert
- B Piracetam kann bei agitierten Demenz-Patienten erwogen werden
- C Prazosin hat sich in mehreren Studien als wirksam gegen Aggressivität bei DAT erwiesen
- D Tiaprid kann bei Parkinsondemenz eingesetzt werden

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

### Lösungen aus Heft 12/2010:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Alternativen zu Antipsychotika bei Demenz

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002455260014; 1.2.–15.3.2011) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–

15.1.2012) für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.  
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Februar 2011 bis  
15. März 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2011** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Aus Forschung und Entwicklung

## Tuberöse Sklerose

### Erweitert Everolimus die therapeutischen Möglichkeiten?

Die tuberöse Sklerose ist eine komplexe Systemerkrankung, die in fast allen Organen zu Fehlbildungen führen kann. Die derzeitige Behandlung ist in erster Linie symptomatisch orientiert. Mit Everolimus liegen aus einer Phase-II-Studie ermutigende Ergebnisse vor. Die Einsatzmöglichkeiten des mTOR-Hemmers werden nun in zwei Phase-III-Studien weiter untersucht, wie bei einer Pressekonferenz von Novartis Oncology berichtet wurde.

Pro Jahr kommen in Deutschland etwa 100 Kinder mit tuberöser Sklerose zur Welt. Derzeit sind von der Erkrankung im Land schätzungsweise 10 000 Personen betroffen. Abhängig vom Alter werden typische Veränderungen und Symptome in verschiedenen Organen gesehen. So können Rhabdomyome als kardiale Manifestation bei erkrankten Kindern bereits im Mutterleib festgestellt werden, während sich Angiomyolipome in den Nieren vorwiegend im Jugendlichen- und Erwachsenenalter entwickeln. Vorwiegend bei erwachsenen Frauen tritt an der Lunge die Lymphangioliomyomatose auf. Aus subependymalen Knötchen im Gehirn, die bereits beim Neugeborenen vorliegen können, entwickeln sich bei einem Teil der Patienten subependymale Riesenzellastrozytome (SEGAs), die das Sehvermögen beeinträchtigen und zu neurologischen Störungen führen können. Schon im Kindesalter können starke, schwer zu behandelnde Epilepsien auftreten. In der Pubertät werden häufig dermatologische Symptome wie Angiofibrome im Bereich von Nase und Wangen beobachtet. Derzeit ist die Behandlung primär symptomorientiert.

#### mTOR-Hemmung als neuer Therapieansatz

Bei vielen Patienten mit tuberöser Sklerose ist durch genetische Veränderungen der mTOR-Signalweg dauerhaft und übermäßig aktiviert. Daher wurde untersucht, ob mTOR-Hemmer wie Everolimus ein wirksamer Therapieansatz sein könnten. In einer einarmigen Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus bei

28 Patienten mit subependymalen Riesenzellastrozytomen (TS SEGA) untersucht. Primäre Endpunkte waren die Änderung des SEGA-Volumens und die Verträglichkeit von Everolimus. Ein sekundärer Endpunkt war die Rate von Krampfanfällen. Everolimus wurde so dosiert, dass ein Plasmaspiegel von 5 bis 15 ng/ml erreicht wurde. Die mediane Behandlungsdauer betrug 21,5 Monate (4,7–34,4 Monate).

Nach sechs Monaten konnte eine signifikante Reduktion ( $p < 0,001$ ) des SEGA-Volumens gesehen werden, bei 75% der Patienten ( $n=21$ ) wurde das Volumen um mindestens 30%, bei 32% der Betroffenen ( $n=9$ ) um mindestens 50% reduziert. Während der Behandlung musste kein Patient chirurgisch versorgt werden. Darüber hinaus konnte die Häufigkeit von Krampfanfällen signifikant verringert werden ( $p=0,02$ ). Everolimus war im Allgemeinen gut verträglich. Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig schwer. Grad-4-

Nebenwirkungen traten nicht auf. Am häufigsten kam es zu Stomatitiden, Sinusitiden und Infektionen der oberen Atemwege, jeweils vom Schweregrad 1 oder 2.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde Everolimus durch die FDA für die Behandlung von Patienten mit tuberöser Sklerose zugelassen, bei denen keine kurative chirurgische SEGA-Resektion möglich ist. In Europa ist die Zulassung beantragt.

#### Phase-III-Studien EXIST

Seit April 2009 laufen zwei weitere doppelblinde und randomisierte, internationale Phase-III-Studien: in der EXIST-1-Studie (Examining everolimus in a study of TS) werden Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus versus Placebo bei 117 Patienten mit TS-SEGA untersucht, in der EXIST-2-Studie bei 99 Patienten mit Angiomyolipomen, die mit tuberöser Sklerose oder sporadischer Lymphangioliomyomatose assoziiert sind. Die Studien dauern etwa vier bis fünf Jahre.

#### Quellen

- Dr. Christoph Herzberg, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Pablo Hernández-Driever, Berlin, Pressegespräch „Seltene Tumoren im Fokus“, Frankfurt, 24. November 2010, veranstaltet von Novartis Oncology.  
Krueger DA, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–11.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Tanezumab

### Nervenwachstumsfaktor-Hemmer als Analgetikum

Tanezumab, ein Antikörper, der die Wirkungen von Nervenwachstumsfaktor hemmt, lindert bei Patienten mit Hüftgelenksarthrose die Schmerzen und bessert die Funktion, so die Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit über 600 Patienten.

Die Behandlungsmöglichkeiten für die schmerzhafte Hüftgelenksarthrose sind derzeit noch nicht befriedigend. Nervenwachstumsfaktor scheint an

Entstehung und Verstärkung entzündlich bedingter Schmerzen entscheidend beteiligt zu sein. Daher könnte eine Hemmung seiner Effekte ein sinn-

voller Angriffspunkt für eine schmerzstillende Therapie sein.

Mit Tanezumab (Pfizer) befindet sich ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Nervenwachstumsfaktor in der klinischen Prüfung, der die Interaktion des Wachstumsfaktors mit seinen Rezeptoren TrkA und p75 verhindern kann.

In einer Proof-of-concept-Studie war bei 450 Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Kniegelenksarthrose gezeigt worden, dass Tanezumab die Gelenkschmerzen lindern und die Funktion verbessern kann. Nun wurden bei über 600 Patienten mit Schmerzen durch eine Hüftgelenksarthrose Wirkungen und Verträglichkeit von Tanezumab randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind untersucht. In der Phase-III-Studie erhielten die Patienten Placebo i. v. oder Tanezumab i. v. 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg alle acht Wochen

über sechs Monate. Als Notfallmedikation konnten sie an bis zu drei Tagen pro Woche Paracetamol in einer Dosierung bis zu 4 g täglich erhalten.

Primäre Endpunkte waren

- Änderungen vom Ausgangswert bis zu Woche 16 in der Schmerzskala des WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index), wobei 0 keine Schmerzen und 10 extreme Schmerzen bedeuten
- Änderungen in der Funktionsskala des WOMAC (0 = keine Probleme, 10 = extreme Probleme)
- Beurteilung durch die Patienten (1 = sehr gut, 5 = sehr schlecht)

Wie **Abbildung 1** zeigt, konnten alle drei primären Endpunkte mit allen drei Tanezumab-Dosierungen erreicht werden. Auch in den sekundären Endpunkten erwies sich Tanezumab als besser wirksam als Placebo.

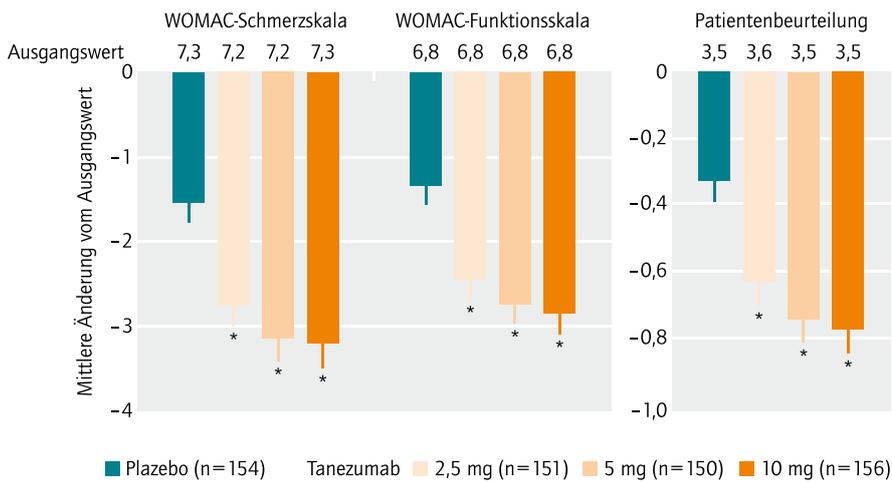


Abb. 1. Analgetische Wirksamkeit von Tanezumab bei Patienten mit Hüftgelenksarthrose (\*p ≤ 0,001) [nach Brown]

Der Antikörper war recht gut verträglich. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei 3,2 bis 4,5% der Patienten mit Tanezumab und bei 3,9% der Patienten mit Placebo beobachtet. Am häufigsten waren Infektionen der oberen Atemwege und periphere Ödeme. Periphere neurologische Störungen wurden nur sehr selten beobachtet, bei höheren Dosierungen nahmen sie zu.

Das klinische Studienprogramm mit Tanezumab bei Patienten mit Arthrose wurde allerdings im Juni 2010 durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA gestoppt, weil sich bei 16 Arthrosepateuten die Erkrankung so verschlechterte, dass ein Gelenkersatz erforderlich wurde. Dabei waren in mehr als der Hälfte der Fälle andere Gelenke als die in der Studie untersuchten Indexgelenke betroffen. Inwieweit eine Überlastung der Gelenke durch die Patienten aufgrund fehlender Schmerzen oder eine direkte Wirkung von Tanezumab hierbei eine Rolle spielt, ist derzeit unklar. Mittlerweile hat die FDA auch zwei Studien bei Patienten mit Rückenschmerzen und diabetischer Neuropathie gestoppt.

**Quellen**

Lane NE, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2010;363:1521-31.  
 Brown MT, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of analgesic efficacy and safety of tanezumab in patients with osteoarthritis of the hip. ACR/ARHP Scientific Meeting, Atlanta, 7. bis 11. November 2010, Vortrag L11.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Tasocitinib**

**Oraler JAK-Hemmer zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis**

Der orale JAK-Hemmer Tasocitinib erwies sich in Monotherapie in einer Dosierung von 5 und 10 mg zweimal täglich als wirksam bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Dies zeigen die ersten Daten der Phase-III-Studie ORAL Solo.

Tasocitinib (CP 690,550) (Abb. 1) ist ein oraler Hemmer der Januskinase (JAK), der hochpotent JAK3 blockiert und eine funktionelle Selektivität für JAK1 und 3 zeigt. Januskinasen spielen

gemeinsam mit Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) eine wichtige Rolle in entzündlichen Signalkaskaden. Tasocitinib wird als gezielt wirkender Immunmodulator

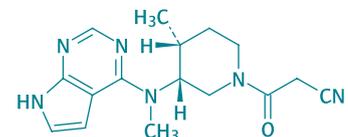


Abb. 1. JAK-Hemmer Tasocitinib (Pfizer)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

den ([www.oraltrials.com](http://www.oraltrials.com)). Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie ORAL Solo wurden nun beim Jahreskongress 2010 des American College of Rheumatology vorgestellt.

In der doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie wurden 611 Patienten, die auf mindestens ein Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (DMARD) nicht ausreichend angesprochen hatten, 2:2:1 in die Gruppen mit Tasocitinib 5 mg zweimal täglich, Tasocitinib 10 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert und drei Monate behandelt. Dann wechselten alle Placebo-Patienten blind in eine der Tasocitinib-Gruppen und wurden über weitere drei Monate behandelt.

Die primären Wirksamkeitseindpunkte nach drei Monaten waren ACR-20-Ansprechen, also das Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), die Änderungen in der Lebensqualität, erhoben mit dem Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), und die Zahl der Patienten, die einen Disease Activity Score (DAS) 28-4 < 2,6 erreichten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das ACR-20/50/70-Ansprechen zu allen Zeitpunkten und die Verbesserung des DAS28 im Zeitverlauf.

Wie **Tabelle 1** zeigt, wurde der primäre Endpunkt ACR-20-Ansprechen in beiden Tasocitinib-Gruppen erreicht, signifikant mehr Patienten sprachen auf den JAK-Hemmer an als auf Placebo. Nach dem Wechsel der Placebo-Patienten auf Tasocitinib ließen sich nach sechs Monaten keine Unterschiede im ACR-20-Ansprechen mehr nachweisen. Auch die Lebensqualität besserte sich in den Tasocitinib-Gruppen signifikant. Keine Überlegenheit konnte dagegen im dritten primären Endpunkt gesehen werden, die Zahl der Patienten mit einer DAS28-4-Remission war in den Verum-Gruppen nach drei Monaten nicht signifikant höher als in der Placebo-Gruppe.

In den sekundären Endpunkten ACR-50/70-Ansprechen und DAS28-Verbesserung über die Zeit zeigten sich nach drei Monaten signifikante Verbesserungen in den beiden Tasocitinib-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Wirkung trat nach etwa zwei Wochen Behandlung ein und hielt über die Therapiedauer von sechs Monaten an.

Tab. 1. ORAL-Solo-Studie: Wirksamkeit von Tasocitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach drei Monaten (# primäre Wirksamkeitseindpunkte; \*p < 0,05; \*\*p < 0,0001)

Gruppe	ACR20# [%]	ACR50 [%]	ACR70 [%]	HAQ-DI [Änderung vom Ausgangswert]#	DAS28 < 2,6# [%]	DAS28 [Änderung vom Ausgangswert]
Tasocitinib 5 mg/ zweimal täglich	59,8**	31,1**	15,4*	-0,50**	6,0	-2,04**
Tasocitinib 10 mg/ zweimal täglich	65,7**	36,8**	20,3**	-0,57**	9,6	-2,26**
Placebo	26,7	12,5	5,8	-0,19	4,4	-1,17

Die Verträglichkeit der neuen Substanz war gut, es konnten keine im Vergleich zu bisherigen Erfahrungen aus den Phase-II-Studien neuen Sicherheitssignale gesehen werden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den ersten drei Monaten in der Placebo-Gruppe bei 4,9%, in der 5-mg-Tasocitinib-Gruppe bei < 1,0% und in der 10-mg-Tasocitinib-Gruppe bei 2% der Patienten auf. Schwere Infektionen wurden nur sehr selten beobachtet. Bei den Laborwerten wurde der von vielen Biologika bekannte Anstieg der LDL- und HDL-Cholesterolverwerte gesehen, ferner kam es bei 1,3% der Patienten mit 5 mg Tasocitinib und < 1,0% mit 10 mg Tasocitinib zu einer Neutropenie. Ein Hämoglobinabfall zwischen 1 und 3 g/dl trat in allen drei Gruppen mit einer Häufigkeit von etwa 15% auf, der Grund ist unklar. Ebenso kam es in wenigen Fällen in allen drei Gruppen

zu einer Erhöhung von Transaminasenaktivitäten der Leber.

Diese ersten Phase-III-Daten mit dem oralen JAK-Hemmer Tasocitinib belegen also eine bessere Wirkung auf ACR-20-Ansprechraten und Parameter der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo bei akzeptabler Verträglichkeit. Die weiteren Studienergebnisse werden zeigen, ob sich dieses Therapieprinzip für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis als Alternative zu bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten eignen kann.

#### Quelle

Fleischmann RM, et al. Phase 3 study of oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550) monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Scientific Meeting, Atlanta, 7. bis 11. November 2010, Vortrag L8.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Phase-II-Studie

### SYK-Inhibitor bei rheumatoider Arthritis

**Patienten, die trotz Methotrexat-Therapie unter aktiver rheumatoider Arthritis leiden, steht möglicherweise bald ein neues Behandlungskonzept zur Verfügung. In einer Phase-II-Studie erreichten mit dem SYK-Hemmer Fostamatinib im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten ein Ansprechen gemäß ACR-Kriterien.**

SYK (Spleen tyrosine kinase) ist ein Enzym, das an der Aktivierung des Immunsystems beteiligt ist. Die Tyrosinkinase leitet aktivierende Signale in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Mastzellen und B-Zellen weiter. Auch in der Synovia bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Enzym enthalten und spielt eine wichtige Rolle bei der Produktion von Zytokinen und Metalloproteinasen. Die

Hemmung der SYK ist demnach ein geeigneter Ansatz, um Autoimmunreaktionen zu unterdrücken, die an der Gelenkerstörung bei rheumatoider Arthritis beteiligt sind.

Fostamatinib (R788) ist ein oraler SYK-Hemmer, für den zunächst in Modellversuchen mit Zellen von Arthritis-Patienten und anschließend in Dosisfindungsstudien antiinflammatorische Aktivität gezeigt wurde.

## Phase-II-Studie mit Fostamatinib

In einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie erhielten 457 Patienten, die trotz Methotrexat-Therapie unter fortschreitender rheumatoider Arthritis litten, über sechs Monate den SYK-Hemmer in zwei unterschiedlichen Dosierungen (100 mg zweimal täglich bzw. 150 mg einmal täglich) oder Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war ein Ansprechen auf die Therapie nach ACR-20-Kriterien, also eine mindestens 20%ige Besserung im Vergleich zum Ausgangswert bei der Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke sowie der geschwollenen Gelenke und eine Verbesserung um mindestens 20% bei mindestens drei der folgenden fünf Kriterien: Beurteilung durch den Arzt, Beurteilung durch den Patienten, Schmerz, Funktionsbehinderungsindeks (HAQ) und CRP-Wert (C-reaktives Protein).

### Ergebnisse zur Wirksamkeit

Nach sechs Monaten war die ACR-20-Ansprechraten in beiden Verum-Gruppen signifikant höher im Vergleich zu Placebo. 67% der Patienten, die den SYK-Hemmer zweimal täglich einnahmen, und 57% der Patienten mit einmal täglicher Gabe sprachen nach ACR-20-Kriterien auf die Fostamatinib-Therapie an; unter Placebo (gemeinsame Auswertung der beiden Placebo-Gruppen) waren es 35% ( $p < 0,001$  für beide Dosierungen).

Auch bei Anwendung der ACR-50-Kriterien (50%ige Besserung der Gelenk-

symptome) ergaben sich für beide Dosierungen von Fostamatinib signifikant höhere Ansprechraten im Vergleich zu Placebo (43% und 32% vs. 19%;  $p < 0,001$  für zweimal 100 mg/Tag;  $p = 0,007$  für einmal 150 mg/Tag). In der Gruppe mit der höheren Fostamatinib-Dosis sprachen auch nach ACR-70-Kriterien signifikant mehr Patienten im Vergleich zu Placebo an (28% vs. 10%;  $p < 0,001$ ). Mit der niedrigeren Dosis erreichten 14% der Patienten ein Ansprechen nach ACR-70-Kriterien, allerdings war der Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe nicht mehr signifikant ( $p = 0,34$ ). Klinisch relevante Verbesserungen wurden gleich zu Beginn der Behandlung deutlich. 36% der Studienteilnehmer, die zweimal 100 mg/d erhielten, und 23% der 150 mg-Gruppe hatten bereits am Ende der ersten Behandlungswoche das primäre Zielkriterium ACR-20-Ansprechen erreicht im Vergleich zu 14% unter Placebo ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,04$  vs. Placebo).

Bei 15% der Studienpatienten hatten in der Vorgeschichte Therapien mit anderen Biologika fehlgeschlagen. Auch diese Subgruppe profitierte von der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer. Bei der zweimal täglichen Gabe wurde bei 43% der Patienten ein Ansprechen nach ACR-20-Kriterien erzielt, bei der einmal täglichen Gabe bei 46% im Vergleich zu 14% im Placebo-Arm ( $p = 0,04$  bzw.  $0,02$  vs. Placebo).

### Verträglichkeit

Die häufigste Nebenwirkung von Fostamatinib war Diarrhö, die bei 19% der

Patienten unter zweimal 100 mg/d auftrat (Placebo: 3%). Signifikant häufiger waren außerdem Atemwegsinfektionen (14% vs. 7%) und Neutropenien (6% vs. 1%). Außerdem musste ein Anstieg des systolischen Blutdrucks häufiger als im Placebo-Arm mit Antihypertensiva behandelt werden.

### Ausblick

Den Ergebnissen zufolge ist das Therapieprinzip der SYK-Hemmung bei rheumatoider Arthritis effektiv und das Nebenwirkungsspektrum gut kontrollierbar. Allerdings weiß man über die Bedeutung der SYK in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis noch nicht exakt Bescheid. Fostamatinib hemmt neben SYK eine weitere Rezeptor-Tyrosinkinase, nämlich RET (RET steht für „rearranged during transfection“). Auch RET spielt bei entzündlichen Prozessen eine Rolle. In weiteren Studien können möglicherweise auch dazu neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Die Ergebnisse der nun vorliegenden Phase-II-Studie liefern die Rationale, die Substanz bzw. das Therapieprinzip SYK-Hemmung weiter zu untersuchen.

### Quellen

- Weinblatt ME, et al. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010;363:1303–12.  
Rivera J, et al. Healing the Syk through kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1362–4.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## — Bücherforum —

### Psychyrembel

*Klinisches Wörterbuch 2011. Begründet von Willibald Psychyrembel, bearbeitet von der Psychyrembel-Redaktion des Verlages. 262., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. De Gruyter Verlag, Berlin 2011. XXVII, 2 294 Seiten, gebunden. 49,95 Euro.*

Der Psychyrembel ist der Klassiker unter den medizinischen Wörterbüchern. Es gibt kaum einen Begriff aus dem Bereich der Medizin, der sich nicht im Psychyrembel findet. Die 262. Auflage enthält über 20 000 Stichwörter auf 2 300 Seiten,

neu hinzugekommen sind mehr als 1 500 Fachbegriffe, unter anderem Neue Grippe (Schweinegrippe), Mirror-Syndrom, Gendiagnostikgesetz, Major Depression, Clinical Reasoning, Emphysemchirurgie und medizinisches Versorgungszentrum sowie alle neu zugelassenen Wirkstoffe. Weiter ausgebaut wurden englische Übersetzungen und die Illustration mit Abbildungen. Enthalten sind nunmehr 1 800 Abbildungen und 330 Tabellen. Beim Erwerb des Buchs erhält man zusätzlich einen einmonatigen Testzugang zu Psychyrembel-Online. So kann

man testen, ob die Online-Version für den eigenen Gebrauch gleichwertig, besser oder zusätzlich gut geeignet ist. Vorteil ist, dass man nicht nur nach den Fachbegriffen selbst, sondern auch nach jedem beliebigen Wort in der Volltextsuche suchen kann. Weiterführende Artikel sind direkt verlinkt, so spart man sich gegenüber der Papierversion das Blättern und Nachschlagen. Insgesamt ist der Psychyrembel in puncto Vollständigkeit, Informationsgehalt und Detailwissen sicher der Primus unter den medizinischen Lexika.

Bettina Christine Martini, Legau

# Therapiehinweise

## INTERSTROKE-Studie

### Weltweite Risikofaktoren für Schlaganfall

In der INTERSTROKE-Studie wurden weltweit die wichtigsten Risikofaktoren für ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall ermittelt. Das Ergebnis: Hypertonie ist – auch in ärmeren Ländern – der wichtigste Risikofaktor für Schlaganfall. Weitere wichtige Risikofaktoren sind Bewegungsmangel, abdominale Adipositas, Rauchen und falsche Ernährung.

Schlaganfälle sind weltweit die zweithäufigste Todesursache und in den meisten Regionen der häufigste Grund für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter. Mehr als 85% der durch Schlaganfälle verursachten Todesfälle treten in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen auf. Gleichzeitig ist aber aus diesen Ländern am wenigsten über die Risikofaktoren – insbesondere des ischämischen Schlaganfalls – bekannt.

#### Studiendesign

Die INTERSTROKE-Studie wurde konzipiert, um weltweit Risikofaktoren für Schlaganfall insgesamt sowie speziell für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu identifizieren. Dazu wurden die Daten von 3000 Per-

sonen mit erstem akutem Schlaganfall aus 22 Ländern sowie 3000 nach Alter und Geschlecht passenden Kontrollpersonen ausgewertet. Alle Teilnehmer durchliefen einen Fragebogen und eine ärztliche Untersuchung, einschließlich Blut- und Urintests.

Die Risikofaktoren wurden sowohl als Odds-Ratio als auch als populationsattributables Risiko (PAR) dargestellt. Letzteres ist der Anteil an Erkrankungen in der Bevölkerung, der auf einen bestimmten Risikofaktor zurückzuführen ist.

#### Ergebnisse

Von den 3000 Schlaganfallpatienten hatten 78% (n=2337) einen ischämischen und 22% (n=663) einen hämorrhagischen Insult erlitten.

Als wichtigster Risikofaktor wurde die arterielle Hypertonie identifiziert (PAR 34,6%), gefolgt von Bewegungsmangel und abdominaler Adipositas (Tab. 1). Weitere wichtige Schlaganfall-Risikofaktoren sind Rauchen und falsche Ernährung. Diese fünf Risikofaktoren bedingen mehr als 80% aller Schlaganfälle. Die zehn bedeutsamsten Risikofaktoren sind für 88,1% (PAR) der Schlaganfälle ursächlich. Dazu gehören neben den bereits genannten Faktoren die Blutfette (Verhältnis Apolipoprotein B zu A1), Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, psychosoziale Faktoren (Stress und Depressionen) und Alkoholkonsum.

Die Auswertung nach Art des Insults (ischämisch oder hämorrhagisch) ergab, dass alle der genannten Faktoren auch signifikante Risikofaktoren für ischämischen Schlaganfall sind, wohingegen intrazerebrale Blutungen vor allem durch Hypertonie, Rauchen, abdominale Adipositas, falsche Ernährung und Alkoholkonsum begünstigt werden.

#### Vergleich mit Risikofaktoren für Herzinfarkt

Im Jahr 2004 wurde eine von den gleichen Autoren konzipierte Studie zum Thema Risikofaktoren für Herzinfarkt veröffentlicht (INTERHEART-Studie). Interessant ist, dass die in der INTERSTROKE-Studie ermittelten Risikofaktoren mit Ausnahme der Herzerkrankungen mit den Risikofaktoren, die in der Herzinfarkt-Studie identifiziert wurden, übereinstimmen. Unterschiede finden sich jedoch in der Gewichtung der Risikofaktoren (Tab. 1). Während der bedeutsamste Risikofaktor für Schlaganfall die Hypertonie ist, wird das Herzinfarkttrisiko vor allem durch Dyslipidämie bedingt.

#### Ausblick

Die INTERSTROKE-Studie ist die erste große standardisierte Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Schlaganfalls, die auch Länder mit niedrigem bis mittlerem Einkommensstatus erfasst. Sie zeigt dass Hypertonie, Rauchen, ab-

Tab. 1. Populationsattributable Risiken (PAR) für Schlaganfall in der INTERSTROKE- bzw. für Herzinfarkt in der INTERHEART-Studie (99%-Konfidenzintervall)

	INTERSTROKE (alle Schlaganfälle)	INTERHEART
Hypertonie	34,6% (30,4–39,1)	17,9% (15,7–20,4)
Rauchen	18,9% (15,3–23,1)	35,7% (32,5–39,1)
Abdominale Adipositas	26,5% (18,8–36,0)	20,1% (15,3–26,0)
Ernährung*	18,8% (11,2–29,7)	13,7% (9,9–18,6)
Bewegungsmangel	28,5% (14,5–48,5)	12,2% (5,5–25,1)
Diabetes mellitus	5,0% (2,6–9,5)	9,9% (8,5–11,5)
Alkoholkonsum	3,8% (0,9–14,4)	6,7% (2,0–20,2)
Psychosoziale Faktoren		32,5% (25,1–40,8)
Stress	4,6% (2,1–9,6)	
Depression	5,2% (2,7–9,8)	
Herzerkrankungen	6,7% (4,8–9,1)	
Verhältnis Apolipoprotein B zu A1	24,9% (15,7–37,1)	49,2% (43,8–54,5)

\* Der Faktor Ernährung wurde in den beiden Studien unterschiedlich bestimmt: In der INTERSTROKE-Studie ging es insgesamt um gesunde Ernährung, in der INTERHEART-Studie um den täglichen Verzehr von Obst und Gemüse

dominante Adipositas, Fehlernährung und Bewegungsmangel einen großen Anteil am bevölkerungsattributablen Risiko haben. Die Autoren postulieren, dass durch gezielte bevölkerungsbasierte Maßnahmen, die Bluthochdruck und Rauchen verringern und körperliche Aktivität sowie gesunde Ernährung fördern, die weltweite Inzidenz

von Schlaganfällen reduziert werden könnte.

Das Projekt der INTERSTROKE-Studie ist noch nicht abgeschlossen: In einer zweiten Phase soll die Wichtigkeit der Risikofaktoren innerhalb verschiedener Regionen, ethnischer Gruppen sowie für Subtypen des ischämischen Schlaganfalls näher untersucht werden.

## Quellen

- O'Donnell MJ, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–23.  
 Tu JV. Reducing the global burden of stroke: INTERSTROKE. *Lancet* 2010;376:74–5.

Bettina Christine Martini,  
 Legau

## Nebenwirkungen

# Antipsychotische Therapie und Risiko venöser Thromboembolien

Es gibt eine eindeutige Assoziation zwischen der Einnahme von Antipsychotika und dem Risiko tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Das Risiko ist besonders erhöht bei Patienten, die diese Medikamente zum ersten Mal einnehmen und bei Patienten die atypische Neuroleptika erhalten.

Venöse Thromboembolien gehen mit einem erhöhten Risiko von Lungenembolien einher. Lungenembolien wiederum sind auch heute noch in einem hohen Prozentsatz tödlich. Es gab bisher eine Reihe von kleineren Beobachtungsstudien, die nahelegten, dass Neuroleptika zu einem erhöhten Risiko von venösen Thromboembolien führen. Dies wurde allerdings bisher noch nicht in einer großen Population untersucht.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurde in der Datenbasis von praktischen Ärzten in England durchgeführt. Erfasst wurden zunächst Patienten, die zwischen Januar 1996 und Juli 2007 eine venöse Thromboembolie erlitten. Jeder dieser Patienten wurde dann mit vier alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen verglichen, die im vergleichbaren Zeitraum in derselben Praxis behandelt wurden. Der primäre Outcome war das Odds-Ratio (OR) für venöse Thromboembolien bei Patienten, die antipsychotische Medikamente einnahmen.

Die Studie stützt sich auf eine Population von über sieben Millionen Menschen. Darunter fanden sich 25 532 Patienten mit venösen Thromboembolien, 15 975 Patienten hatten eine tiefe Beinvenenthrombose und 9 577 eine Lungenembolie erlitten.

Diese Fälle wurden 89 491 Kontrollen gegenübergestellt.

Patienten, die in den vergangenen 24 Monaten ein Neuroleptikum verschrieben bekommen hatten, hatten ein um 32% erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien verglichen mit Patienten, die diese Medikamente nicht eingenommen hatten (OR 1,32; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,23–1,42). Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich

- bei derzeitiger Einnahme von Neuroleptika (OR 1,56; KI 1,39–1,75),
- bei Patienten, die Neuroleptika zum ersten Mal einnahmen (OR 1,97; KI 1,66–2,33),
- bei Patienten, die Neuroleptika längere Zeit einnahmen (OR 1,29; KI 1,99–1,51) und
- bei Patienten, die Neuroleptika in einem Zeitraum von 4 bis 12 Monaten zuvor eingenommen hatten (OR 1,36; KI 1,20–1,54).

Patienten, bei denen die Einnahme der Neuroleptika länger als 12 Monate zurücklag, hatten kein erhöhtes Risiko mehr.

Patienten mit *konventionellen Neuroleptika* hatten ein um 28% erhöhtes Risiko (KI 1,18–1,38), Patienten mit *atypischen Neuroleptika* ein um 73% erhöhtes Risiko (KI 1,37–2,17). Hochpotente Neuroleptika brachten interessanterweise

ein geringeres Risiko mit sich als niederpotente Neuroleptika (OR 1,28 vs. 1,99). Innerhalb der Gruppe der Neuroleptika war das Thromboembolierisiko bei Einnahme von Haloperidol oder Quetiapin am höchsten (OR 2,17 bzw. 2,81).

## Kommentar

Diese sehr große Fall-Kontroll-Studie belegt zum ersten Mal recht eindeutig, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Neuroleptika und venösen Thromboembolien besteht. Das Risiko ist besonders hoch, wenn Neuroleptika zum ersten Mal gegeben werden. Für den klinischen Alltag ist es besonders wichtig, dass das Risiko von venösen Thromboembolien mit dem Alter zunimmt und die hier gefundenen Ergebnisse insbesondere Menschen im Alter über 75 Jahre betreffen. Ungeklärt bleibt allerdings, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen den Medikamenten und den venösen Thromboembolien gibt oder ob bestimmte Neuroleptika eher mit einer Immobilität verknüpft sind, die dann das erhöhte Risiko erklärt. Leider wurde nicht untersucht, ob venöse Thrombosen in der Anamnese zu einem erhöhten Risiko unter Einnahme von Neuroleptika prädisponieren. Dies hätte die Aufklärung von Patienten über das potenzielle Risiko deutlich erleichtert.

## Quelle

- Parker C, et al. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,  
 Essen

**Akute Koronarsyndrome****Beeinflussen genetische Polymorphismen das Behandlungsergebnis?**

Der orale, reversible Plättcheninhibitor Ticagrelor (Brilique™) ist bei akuten Koronarsyndromen wirksamer als Clopidogrel und zwar unabhängig von CYP2C19- und ABCB1-Polymorphismen. Bei Anwendung von Ticagrelor erübrigen sich daher die derzeit empfohlenen genetischen Tests vor Beginn einer dualen Antiplättchen-Therapie.

Die duale Antiplättchentherapie, bestehend aus Acetylsalicylsäure und einem Thienopyridinderivat, wird zur Behandlung bei akutem Koronarsyndrom empfohlen, um das Auftreten von erneuten ischämischen Ereignissen und Stent-Thrombosen zu verhindern.

Die Thienopyridine Clopidogrel (Plavix®) und Prasugrel (Efient®) sind orale Prodrugs, die zunächst in aktive Metaboliten umgewandelt werden müssen, bevor sie irreversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor binden. Ungefähr 85% von Clopidogrel werden zu einem inaktiven Metaboliten hydrolysiert, der Rest wird über zwei sequenzielle Cytochrom-P450-abhängige Schritte umgewandelt. Daran beteiligt sind verschiedene Isoenzyme, darunter insbesondere CYP2C19. Der CYP2C19-Genotyp beeinflusst beide metabolischen Schritte und ist die wichtigste Determinante der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Antwort auf Clopidogrel, obwohl er nur 12% der bekannten Variabilität erklärt. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, einer Stent-Implantation oder beidem ist das Vorliegen von CYP2C19-Allelen, die zu einer verminderten Enzymaktivität

führen, mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse und Stent-Thrombosen verbunden. CYP2C19-Allele, die zu einer gesteigerten Enzymaktivität führen, gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Polymorphismen in den Genen, die Absorption und Efflux von Clopidogrel regulieren, beispielsweise in dem Gen, das für den Effluxtransporter ABCB1 (siehe **Kasten**) kodiert, könnten die Häufigkeit klinischer Ereignisse während der Behandlung ebenfalls beeinflussen.

Ticagrelor ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, der sogenannten Cyclopentyltriazolopyrimidine, der direkt an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor bindet und für seine pharmakodynamische Aktivität metabolisch nicht aktiviert werden muss. Im Vergleich zu Clopidogrel inhibiert Ticagrelor die Blutplättchen stärker, die Wirkung tritt schneller ein und lässt auch schneller wieder nach. Derzeit sind keine genetischen Determinanten bekannt, die die Wirkung von Ticagrelor beeinflussen, es wird allerdings vermutet, dass ABCB1-Polymorphismen Einfluss auf die Ticagrelor-Absorption haben könnten.

In der randomisierten, doppelblinden PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes)-Studie wurde Ticagrelor mit Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verglichen (Studiendesign und -ergebnisse siehe S. 62). In einer Substudie der PLATO-Studie wurde nun untersucht, inwieweit CYP2C19- und ABCB1-Polymorphismen die Therapiewirksamkeit und -sicherheit von Ticagrelor und Clopidogrel beeinflussen.

**Studienziel und -design**

Insgesamt 10285 Patienten aus der PLATO-Studie (5137 aus dem Ticagrelor- und 5148 aus dem Clopidogrel-

Arm) willigten ein, Proben für die genetischen Analysen zur Verfügung zu stellen. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Studienarmen gut ausbalanciert und stimmten – abgesehen von einem etwas größeren Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe (98% vs. 92%) – mit denen der gesamten PLATO-Studienpopulation überein. Die DNS-Proben wurden auf den Genotyp der CYP2C19-Allele (Allele mit Funktionsverlust, sog. Loss-of-function-Allele: \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7 und \*8; hyperaktive Genvariante: \*17) sowie das Vorliegen des ABCB1-Einzelnukleotid-Polymorphismus 3435C→T untersucht. Anschließend wurden die Patienten anhand des CYP2C19-Genotyps nach Vorliegen oder Fehlen von Allelen mit Funktionsverlust und anhand des ABCB1-Genotyps nach dem voraussichtlich zu erwartenden Genexpressionsniveau (hoch, mittel, niedrig) stratifiziert.

Primärer Studienendpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall nach einer bis zu 12-monatigen Behandlung mit Ticagrelor oder Clopidogrel.

**Studienergebnis**

Unabhängig vom CYP2C19-Genotyp trat der primäre Endpunkt bei den mit Ticagrelor behandelten Patienten seltener auf als unter Clopidogrel: Bei Patienten mit Loss-of-function-Allelen bei 8,6% vs. 11,2% (Hazard-Ratio [HR] 0,77; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,60–0,99; p=0,0380), bei den Patienten ohne Loss-of-function-Allele bei 8,8% vs. 10,0% (HR 0,86; 95%-KI 0,74–1,01; p=0,0608). Der Effekt der Genotyp-Gruppen (Vorliegen/Fehlen von Loss-of-function-Allelen) auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (Interaktion p=0,46).

Innerhalb der Clopidogrel-Gruppe war die Ereignisrate für den primären Endpunkt nach 30 Tagen bei Patienten mit CYP2C19-Allelen mit Funktionsverlust höher als bei Patienten ohne Loss-of-function-Allele (5,7% gegenüber 3,8%; p=0,028). Daraus ergab sich zu diesem frühen Zeitpunkt nur in der Behandlung der Patienten mit Enzymverlust ein relativ deutlicher Unterschied in den Ereignisraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (4,1% unter Ticagrelor vs. 5,7% unter Clopido-

**ABCB1**

ABCB1 (P-Glykoprotein, Pgp; Genprodukt von MDR1) ist ein Effluxtransporter aus der Familie der ABC-Transporter (ATP-binding cassette superfamily). Unter Verbrauch von ATP werden über diesen Transporter viele strukturell unterschiedliche Substrate (verschiedene Arzneistoffe, z. B. Digoxin, Verapamil, Ciclosporin, Paclitaxel, aber auch Nahrungsbestandteile) transportiert. Eine Überexpression des ABCB1-Transporters steht bei Tumorzellen in Zusammenhang mit Resistenzen gegenüber zahlreichen Zytostatika.

grel;  $p=0,078$ ). Eine Analyse des Zeitraums von Tag 31 bis zum Ende des Follow-ups ergab bei den Patienten mit Loss-of-function-Allelen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Ereignisraten; bei Patienten ohne Enzymfunktionsverlust war die Ereignisrate in diesem Zeitraum unter Ticagrelor geringer ( $p=0,017$ ).

Die Ereignisraten für den primären Endpunkt waren im Ticagrelor-Arm auch für alle Genotyp-Gruppen des ABCB1-Genotyps niedriger als unter Clopidogrel; statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen allerdings nur in der Gruppe mit dem höchsten zu erwartenden Expressionsniveau (8,8% vs. 11,9%; HR 0,71; 95%-KI 0,55–0,92;  $p=0,0104$ ). Insgesamt konnte auch für die ABCB1-Genotyp-Gruppen kein signifikanter Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Interaktion  $p=0,39$ ).

Bei Patienten im Clopidogrel-Arm mit einem CYP2C19-Genotyp, der zu einer vermehrten Bildung des aktiven Metaboliten führt, traten häufiger größere Blutungen auf (11,9%) als bei Patienten

ohne hyperaktive Genvariante oder mit Allelen mit Funktionsverlust (9,5%;  $p=0,022$ ). Allerdings war die Interaktion zwischen den Behandlungs- und Genotyp-Gruppen für keine Art von größeren Blutungen signifikant.

### Fazit

Die vorliegende Substudie der PLATO-Studie liefert die bislang umfangreichste Datensammlung zu den Auswirkungen des genetischen Profils auf die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oralen Thrombozytenfunktionshemmern.

Ticagrelor erwies sich bei der Vermeidung des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) unabhängig von der genetischen Variabilität in Bezug auf CYP2C19 und ABCB1 als wirksamer als Clopidogrel. Bei Anwendung von Ticagrelor kann auf diesbezügliche genetische Tests vor Behandlungsbeginn verzichtet werden. Ob Polymorphismen in anderen Genen (z. B. für CYP3A4 oder CYP3A5) Einfluss auf die

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ticagrelor oder auch Prasugrel nehmen können, kann derzeit nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sind weitere prospektive Studien erforderlich, in denen verschiedene Antiplättchentherapien in Abhängigkeit von individuellen Patientencharakteristika (genetisches Profil, Plättchenaktivität, Arzneistoffinteraktionen und verschiedene Risikofaktoren) untersucht werden. Nur so können Therapiestrategien identifiziert werden, die dem einzelnen Patienten in einer klinischen Hochrisikogruppe den besten Nutzen bringen.

### Quellen

- Giusti B, Abbate R. Response to antiplatelet treatment: from genes to outcome. *Lancet* 2010;376:1278–81.
- Wallentin L, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320–8.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,  
Holzgerlingen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Neue ESC-Leitlinie für die Therapie von Vorhofflimmern

### Dronedaron ist eine Therapieoption der 1. Wahl

In der aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) werden sowohl die Therapieziele als auch die Algorithmen für das therapeutische Management von Patienten mit Vorhofflimmern neu definiert. Auf der Basis der Ergebnisse der ATHENA-Studie wird in der Leitlinie das Antiarrhythmikum Dronedaron als eine Therapieoption der ersten Wahl für Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern empfohlen, wenn keine schwere chronische oder instabile Herzinsuffizienz vorliegt. Die aktuellen Empfehlungen wurden auf einem von der Firma Sanofi-Aventis im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Nürnberg veranstalteten Satellitensymposium zusammengefasst.

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag. Dabei handelt es sich keinesfalls

um eine harmlose Rhythmusstörung, vielmehr ist Vorhofflimmern eine der häufigsten Ursachen für einen ischä-

mischen Schlaganfall. Weiterhin kann diese Rhythmusstörung – insbesondere bei unzureichender Frequenzkorrektur – auch zu einer Herzinsuffizienz führen. Darüber hinaus haben Patienten mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

### Neue ESC-Leitlinien

In den neuen ESC-Leitlinien werden die Vermeidung von Tod, Schlaganfall und Hospitalisierung, der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität bzw. die Leistungs- und die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion als Therapieziele definiert. Darüber hinaus sollte, soweit möglich, der Übergang vom paroxysmalen zum permanenten Vorhofflimmern aufgehalten bzw. verhindert werden.

Für die Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern steht heute neben Antiarrhythmika auch die Katheterablation zur Verfügung. Zwar geht dieses interventionelle Verfahren mit einer Reihe möglicher Komplikationen (Pulmonalvenenstenose, Perikarderguss, ösophago-atriale Fistel) einher, allerdings treten diese bei den heute zur Verfügung stehenden modernen Technologien nur sehr selten auf. Trotzdem ist die Katheterablation auch nach der neuen ESC-Leitlinie für die Mehrzahl der betroffenen Patienten erst dann indiziert, wenn mit Antiarrhythmika keine ausreichende Stabilisierung des Sinusrhythmus gelingt. Nur in Einzelfällen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne wesentliche Herzerkrankung kann die Katheterablation auch als Verfahren der ersten Wahl eingesetzt werden.

Das Behandlungsregime zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern orientiert sich primär daran, ob eine relevante Herzerkrankung vorliegt oder nicht. Bei Patienten ohne oder mit einer nur minimalen Herzerkrankung sollte paroxysmales bzw. persistierendes Vorhofflimmern primär mit einem Klasse-I-Antiarrhythmikum wie Flecainid (z. B. Tambacor®) oder Propafenon (z. B. Rytmonorm®), mit Sotalol (z. B. Sotalex®) oder mit Dronedaron (Multaq®) behandelt werden. Kann damit keine ausreichende Stabilisierung des Sinusrhythmus erreicht werden, empfiehlt sich entweder eine Umstellung auf Amiodaron (z. B. Cordarex®) oder die Katheterablation.

Bei Patienten mit einer kongestiven Herzinsuffizienz (NYHA III–IV oder instabile NYHA II) ist und bleibt Amiodaron das Mittel der ersten Wahl. Andere Antiarrhythmika sind bei dieser Indikation kontraindiziert. Zeigt Amiodaron keine ausreichende Wirkung, sollte eine Katheterablation diskutiert werden.

Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK), Hypertonie mit Linksherzhypertrophie oder stabiler Herzinsuffizienz NYHA I–II empfiehlt sich die primäre Gabe von Dronedaron. Versagt diese Therapie, so kommen auch bei diesen Patienten Amiodaron oder die Katheterablation infrage.

### ATHENA-Studie

Der Stellenwert von Dronedaron bei der Rhythmuskontrolle von Vorhof-

flimmern in der neuen ESC-Leitlinie leitet sich aus den Ergebnissen der ATHENA-Studie (A trial with dronedarone to prevent hospitalization or death in patients with atrial fibrillation) ab. Dabei handelt es sich um die größte doppelblinde randomisierte Studie, die jemals bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 4628 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern oder -flattern, die entweder  $\geq 75$  Jahre alt waren oder bei einem Alter von  $\geq 70$  Jahren zusätzlich einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Hypertonie, Diabetes mellitus, zurückliegendes zerebrovaskuläres Ereignis, Größe des linken Vorhofs  $\geq 50$  mm oder linksventrikuläre Auswurffraktion  $\leq 40\%$ ) aufwiesen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten permanentes Vorhofflimmern, dekompensierte Herzinsuffizienz, bradykarde Herzrhythmusstörung oder hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 2-mal täglich 400 mg Dronedaron oder Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug  $21 \pm 5$  Monate. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde Tod aufgrund jeglicher Ursache und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung festgelegt. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Tod aufgrund jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingter Tod und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen. Durch Dronedaron wurde das Risiko für den primären Endpunkt statistisch signifikant um relativ 24% gegenüber Placebo gesenkt (31,9% vs. 39,4%,  $p < 0,001$ ), wobei insbesondere Krankenhausaufnahmen wegen erneut aufgetretenem Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom reduziert wurden. Das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod ging um relativ 29% ( $p = 0,034$ ) zurück und das Risiko für einen arrhythmogen bedingten Tod sogar um relativ 45% ( $p = 0,01$ ). Die Gesamttodesrate wurde um relativ 16% ( $p = 0,18$ ) reduziert. Die Rate an Klinikweisungen aus kardiovaskulären Gründen war in der Dronedaron-Gruppe statistisch signifikant um relativ 26% ( $p < 0,001$ ) niedriger.

Eine Post-hoc-Analyse der ATHENA-Studie ergab unter Dronedaron eine relative Risikoreduktion für Schlaganfall um 34% im Vergleich zu Placebo (von

### Link zum Thema

Nachdem unter Dronedaron Fälle von Leberschädigung berichtet wurden (in 2 Fällen war aufgrund eines akuten Leberversagens eine Transplantation erforderlich), informiert der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief über neue Erkenntnisse zu Nebenwirkungen von Multaq® und notwendige Kontrolluntersuchungen. Quelle: AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 138 vom 24.01.2011 → <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/2011-138.html> (letzter Zugriff am 28.01.11)

1,8 auf 1,2%;  $p = 0,027$ ), das heißt, jeder dritte Schlaganfall wurde verhindert.

### Pleiotrope Effekte?

Angesichts der Tatsache, dass durch Dronedaron in der ATHENA-Studie kardiovaskuläre Ereignisse und auch Schlaganfälle bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern verhindert werden konnten, wird diskutiert, ob Dronedaron über seine antiarrhythmische Wirksamkeit hinaus auch pleiotrope Effekte, eventuell im Sinne einer Plaquestabilisierung, entfalten könnte. Dieser Frage wird jetzt im Rahmen einer großen Studie (PALLAS: Permanent atrial fibrillation outcome study using dronedarone on top of standard therapy) nachgegangen. Einbezogen in die Studie werden nur Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, wobei der kombinierte Endpunkt dem in der ATHENA-Studie entspricht, nämlich Tod und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung. Darüber hinaus wird auch der Effekt von Dronedaron auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse untersucht.

### Indikationen für Dronedaron

Nach den aktualisierten ESC-Leitlinien wird Dronedaron insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit begleitender KHK oder hypertensiver Herzerkrankung empfohlen. Darüber hinaus ist Dronedaron eine sinnvolle Alternative beispielsweise zu Flecainid oder Propafenon bei Patienten mit gering ausgeprägter struktureller Herzerkrankung. Auch bei Patienten mit Nebenwirkungen unter Amiodaron sollte eine Umstellung auf Dronedaron in Erwägung gezogen werden. Nicht sinnvoll dagegen ist die Gabe von Dronedaron bei Patienten, die nicht ausreichend auf Amiodaron ansprechen oder bei denen mit Amioda-

ron eine zufriedenstellende dauerhafte Stabilisierung des Sinusrhythmus ohne nennenswerte Nebenwirkungen gelungen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt ist auch eine Empfehlung als prognostisch relevantes Therapieprinzip bei asymptomatischen Patienten mit Vorhofflimmern nicht gerechtfertigt. Gleiches gilt für den Einsatz der Substanz ausschließlich zur Frequenzkorrektur.

### Fazit

Nach den aktualisierten ESC-Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern empfiehlt sich der Mehrkanalblocker Dronedaron insbesondere für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit begleitender KHK oder hypertensiver Herzerkrankung oder als Alternative für Flecainid bzw. Propafenon bei Patienten mit geringer struktureller Herzerkrankung. Auch bei Patienten mit Amiodaron-Unverträglichkeit ist eine Umstellung auf Dronedaron sinnvoll. Eine Indikation für eine Katheterablation sollte für die meisten betroffenen Patienten erst dann gestellt werden, wenn ein Antiarrhythmikum keine ausreichende Wirkung zeigt.

**daron insbesondere für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit begleitender KHK oder hypertensiver Herzerkrankung oder als Alternative für Flecainid bzw. Propafenon bei Patienten mit geringer struktureller Herzerkrankung. Auch bei Patienten mit Amiodaron-Unverträglichkeit ist eine Umstellung auf Dronedaron sinnvoll. Eine Indikation für eine Katheterablation sollte für die meisten betroffenen Patienten erst dann gestellt werden, wenn ein Antiarrhythmikum keine ausreichende Wirkung zeigt.**

### Quellen

- Prof. Günter Breithardt, Münster; Prof. Andreas Götte, Paderborn; Prof. Thorsten Lewalter, Bonn; Prof. Rainer Scholz, Essen; Pressegespräch „Vorhofflimmern aktuell – Prognose und Praxiserfahrung“ und Symposium „Ist Prognoseverbesserung ein Therapieziel bei Vorhofflimmern?“ veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Nürnberg, 7. Oktober 2010.  
Hohnloser SH, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.  
Camm AJ, et al. ESC AF Guidelines 2010. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Akutes Koronarsyndrom

### Ticagrelor effektiver als der derzeitige Therapiestandard

Mit dem oralen Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor (Brilique™) steht seit Dezember 2010 eine neue Substanz zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zur Verfügung. Für Ticagrelor konnte im Rahmen der PLATO-Studie eine höhere Effektivität im Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard Clopidogrel dokumentiert werden, ohne dass es zu einem Anstieg schwerer und tödlicher Blutungen kam, so das Fazit einer von der Firma AstraZeneca am 14. Dezember 2010 in Frankfurt a. M. veranstalteten Pressekonferenz.

Bei der Therapie von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, [Nicht-]ST-Hebungsinfarkt, [N]STEMI) hat es in den letzten Jahren durch die Optimierung der medikamentösen Therapie und durch die Möglichkeiten der perkutanen Koronarintervention (PCI) Fortschritte gegeben. Trotzdem versterben immer noch viele Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der einjährigen Nachbehandlungsphase, da nach dem ersten Ereignis ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere potenziell lebensbedrohliche kardiovaskuläre Komplikationen besteht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für neue Therapieoptionen, die die kardiovaskuläre Mortalität weiter senken.

### Innovativer Wirkungsmechanismus

Bei der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms steht die Thrombozy-

tenaktivierung und -aggregation im Mittelpunkt des Geschehens. Einer effektiven Thrombozytenfunktionshemmung kommt daher eine entscheidende prognostische Bedeutung zu. Der bisherige Standard für die Thrombozytenfunktionshemmung ist die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, die nach den offiziellen Leitlinien über einen Zeitraum von einem Jahr nach Stentimplantation gegeben werden sollte.

Mit Ticagrelor steht jetzt der erste Vertreter einer neuen chemischen Substanzklasse, der sogenannten Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), zur Verfügung. Wie Clopidogrel und Prasugrel wirkt es antagonistisch am Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptor P2Y<sub>12</sub> und unterbindet dadurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Allerdings handelt es sich bei Ticagrelor nicht um ein Prodrug, das heißt, es muss nicht

metabolisch aktiviert werden, und die Bindung ist reversibel.

Die Wirkung setzt rasch ein: Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) betrug die durchschnittliche Hemmung der Plättchenaggregation 0,5 Stunden nach Einnahme einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor etwa 41 %, nach 2 Stunden lag bei 90 % der Patienten das Ausmaß der Hemmung bei > 70 % [4].

Die mittlere Halbwertszeit der Substanz beträgt etwa 7 Stunden, die des ebenfalls aktiven Hauptmetaboliten etwa 8,5 Stunden [4]. Nach Absetzen der Therapie kommt es zu einer raschen kompletten Erholung der Plättchenfunktion. Ticagrelor wird primär durch hepatische Metabolisierung eliminiert, die renale Ausscheidung spielt nur eine geringe Rolle.

### PLATO-Studie

Grundlage für die Zulassung von Ticagrelor war die groß angelegte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde PLATO-Studie (Platelet inhibition and patient outcomes study) [2, 3]. Eingeschlossen in die Studie waren 18 624 Patienten mit einer instabilen Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ASS entweder Ticagrelor (initial 180 mg, dann zweimal täglich 90 mg) oder Clopidogrel (initial 300 bis 600 mg, dann 75 mg einmal täglich). Die Behandlungsdauer betrug 6 bis 12 Monate. Der primäre kombinierte Studienendpunkt umfasste vaskulär bedingten Tod, Myokardinfarkt oder

Schlaganfall. Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Als sekundäre Studienendpunkte wurden die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts festgesetzt.

Insgesamt traten während der Studiedauer in der Ticagrelor-Gruppe 399 Todesfälle, in der Clopidogrel-Gruppe 506 Todesfälle auf. Im primären Endpunkt war Ticagrelor Clopidogrel überlegen: Unter Ticagrelor plus ASS trat bei 9,8% der Patienten der primäre Endpunkt auf, im Vergleich zu 11,7% unter Clopidogrel plus ASS (Hazard-Ratio [HR] 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,77–0,92;  $p < 0,001$ ).

Die Rate an vaskulär bedingten Todesfällen war unter Ticagrelor ebenfalls geringer als unter Clopidogrel (4,0% vs. 5,1%;  $p = 0,001$ ). Auch die Myokardinfarkttrate war niedriger, wenn Patienten mit Ticagrelor behandelt wurden. Sie betrug 5,8% unter Ticagrelor gegenüber 6,9% unter Clopidogrel ( $p < 0,005$ ). Hinsichtlich der Schlaganfallrate unterschieden sich die beiden Substanzen nicht signifikant (1,5% vs. 1,3%;  $p = 0,22$ ).

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel (11,6% vs. 11,2%,  $p = 0,43$ ). Nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation stehende schwere Blutungen (TIMI-Kriterien)

waren unter Ticagrelor allerdings häufiger (2,8% vs. 2,2%;  $p = 0,03$ ).

Unter Ticagrelor wurden vermehrt Dyspnoe-Episoden angegeben (13,8% vs. 7,8%;  $p < 0,001$ ). Diese waren jedoch meist nur mild und bildeten sich innerhalb einer Woche weitgehend zurück. Objektive Effekte auf Lungenfunktionsparameter wurden nicht nachgewiesen.

### **Vielfältige Vorteile**

Ein wesentlicher Vorteil von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel ist, dass die Wirksamkeit unabhängig vom genetischen Subtyp und eine entsprechende Testung daher nicht erforderlich ist. Zudem tritt die Wirkung schneller ein, die Thrombozytenfunktion wird stärker gehemmt und die Hemmung ist reversibel. Auch ist keine Abschwächung der Wirkung durch Protonenpumpenhemmer zu erwarten.

Der diabetische Status bzw. eine Insulintherapie, Alter und Gewicht des Patienten sowie die Nierenfunktion haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und auch bei einer leichten Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Fazit**

**Trotz deutlicher Fortschritte bei der Therapie von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ist**

**die Mortalität bei diesem Krankheitsbild noch relativ hoch, so dass ein weiterer Verbesserungsbedarf besteht. Mit dem neuen Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor steht eine Substanz zur Verfügung, für die im Rahmen der PLATO-Studie eine Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (Tod aufgrund vaskulärer Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall), ein vermindertes Auftreten von Stentthrombosen und Herzinfarkten und auch eine signifikante Senkung der vaskulären Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel gezeigt werden konnte.**

### **Quellen**

1. Prof. Uwe Zeymer, Ludwigshafen; Prof. Hugo Katus, Heidelberg; Dr. Frank Sonntag, Henstedt-Ulzburg; Pressekonferenz „Akutes Koronarsyndrom: Neue Therapieoptionen für ACS-Patienten“, Frankfurt, 14. Dezember 2010, veranstaltet von AstraZeneca.
2. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
3. James S, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J* 2009;157:599–605.
4. Fachinformation Brilique™, Stand Dez. 2010.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

## **Prasugrel**

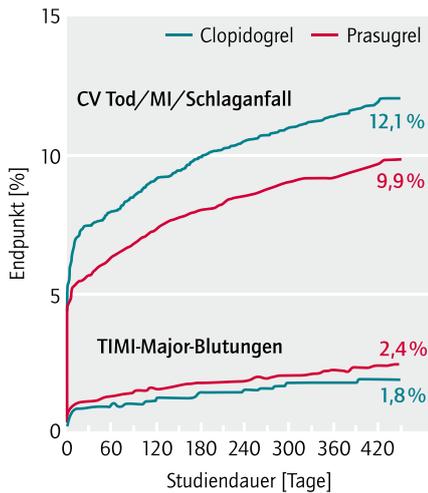
### **Thrombozytenfunktionshemmer für Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

Neue Daten vom Jahreskongress 2010 der American Heart Association (AHA) belegen erneut die Wirksamkeit des oralen Thrombozytenfunktionshemmers Prasugrel (Efient®) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Koronarintervention (PCI). So wurde gezeigt, dass auch Patienten, bei denen später eine Bypass-Operation erforderlich war, von Prasugrel profitieren können, wie auf einer Pressekonferenz von Daiichi-Sankyo und Lilly Deutschland GmbH im Dezember 2010 in Berlin berichtet wurde.

Das Thienopyridinderivat Prasugrel bindet irreversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor auf Thrombozyten. Nach oraler Aufnahme muss das inaktive Prodrug durch Hydrolyse und Oxidation in seine aktive Form überführt werden. Die Me-

tabolisierung erfolgt sehr rasch und unabhängig vom genetischen Profil des Patienten. Schon 15 Minuten nach Einnahme ist der aktive Metabolit im Plasma nachweisbar, die maximale Konzentration wird nach 30 Minuten erreicht.

Die stärkere Hemmung der Thrombozytenfunktion im Vergleich zu Clopidogrel spiegelt sich in den Ergebnissen der TRITON-TIMI-38-Studie (Trial to assess improvement in therapeutic outcome by optimizing platelet inhibition with prasugrel) wider. In der Phase-III-Studie mit insgesamt 13 608 ACS-Patienten trat der primäre Endpunkt – eine Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, nichttödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen – bei 12,1% der Patienten der Clopidogrel-Gruppe und 9,9% der Prasugrel-Patienten auf (Abb. 1). Die Number needed to treat (NNT) für Prasugrel betrug 46. Eine signifikante Reduktion der Ereignisse durch Prasugrel fand sich auch bei der Häufigkeit der Herzinfarkte (7,4% für Prasugrel vs. 9,7% für Clopidogrel,  $p < 0,001$ ), der erneuten Revas-



CV Tod/MI/Schlaganfall	TIMI-Major-Blutungen
HR 0,81 [0,73–0,90]	HR 1,32 [1,03–1,68]
p<0,001: NNT 46	p<0,03: NNH 167

Abb. 1. TRITON-TIMI-28-Studie: Primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) sowie schwere Blutungen; NNT: Number needed to treat; NNH: Number needed to harm [nach Wiwiott SD, et al. N Engl J Med 2007;357:2001–15]

kularisationsmaßnahmen (2,5% vs. 3,7%,  $p<0,001$ ) und der Stentthrombosen (1,1% vs. 2,4%,  $p<0,001$ ).

Der Vorteil von Prasugrel zeigte sich sowohl bei Implantation eines reinen Metall-Stents als auch bei einem Arzneimittel-freisetzenden Stent. Darüber hinaus schützte Prasugrel die Patienten

besser vor einem zweiten Ereignis (10,8% unter Prasugrel vs. 15,4% unter Clopidogrel). Die bessere Wirksamkeit von Prasugrel vs. Clopidogrel zeigte sich in den meisten Subgruppen, insbesondere bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Diabetikern. Zudem war die Prasugrel-Wirkung unabhängig von der Nierenfunktion, vom Alter und vom Körpergewicht. Nur bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke erhöhte sich die Ereignisrate im Vergleich zu Clopidogrel, deshalb sollte das neue Thienopyridin hier nicht angewendet werden.

### Bypass-Operation keine Kontraindikation?

Bei ACS-PCI-Patienten, bei denen eine Bypass-Operation nicht ausgeschlossen wird, wurde bisher wegen des erhöhten Blutungsrisikos von Prasugrel ebenfalls abgeraten. Eine auf dem Kongress der AHA präsentierte Subanalyse der TRITON-Studie zeigte jedoch, dass auch diese Patienten von Prasugrel profitieren können. Retrospektiv wurden die Daten von 346 Patienten analysiert, bei denen im Verlauf der 15-monatigen Studie eine Bypass-Operation notwendig geworden war. Die mit Prasugrel behandelten Patienten wiesen gegenüber den mit Clopidogrel

behandelten Patienten eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität auf (2,3% vs. 8,7%,  $p=0,016$ ). Auch die kardiovaskuläre Letalität nach 30 Tagen war signifikant niedriger (0,6% vs. 5,8%,  $p=0,038$ ). Diese Vorteile wurden – wie erwartet – mit einem höheren Blutverlust in den ersten zwölf Stunden nach dem Eingriff erkauft, doch insgesamt war die Nutzen-Risiko-Abwägung positiv. Möglicherweise bleibt der Bypass durch die Behandlung mit dem Thrombozytenfunktionshemmer eher offen.

### In Leitlinien empfohlen

Prasugrel wurde 2010 in die aktuellen Behandlungsleitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) zur myokardialen Revaskularisierung aufgenommen. Es erhielt für Patienten nach STEMI eine Klasse-I-Empfehlung, für NSTEMI-Patienten eine Klasse-IIa-Empfehlung.

### Quelle

Prof. Dr. Harald Darius, Berlin, Prof. Dr. Albrecht Elsässer, Oldenburg, Post-AHA-Pressekonferenz „Efient ist effizient: Positive Datenlage untermauert überzeugende Wirksamkeit bei ACS-PCI“. Berlin, 15. Dezember 2010, veranstaltet von Daiichi-Sankyo, München, und Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Antibiotikatherapie

### Komplizierte Infektionen effektiv behandelbar

In einer prospektiven, multizentrischen nichtinterventionellen Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tigecyclin in einer Population von schwerkranken Patienten mit komplizierten Infektionen des Bauchraums, der Haut und der Weichgewebe untersucht. Dabei betragen die Raten für eine klinische Heilung oder Besserung bis zu 82%. Die Studiendaten wurden auf einem Pressegespräch der Firma Pfizer im November 2010 in Berlin vorgestellt.

Das Glycylcyclin Tigecyclin (Tygacil®) besitzt ein breites Aktivitätsspektrum gegen grampositive und -negative Erreger, ausgenommen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii* [2]. In Deutschland ist die Substanz seit April 2006 zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen (außer bei Infektionen des diabetischen Fußes) und für

komplizierte intraabdominelle Infektionen zugelassen. Die Patienten in den Zulassungsstudien wiesen einen vergleichsweise niedrigen durchschnittlichen APACHE-II-Score (siehe Kasten) auf. Daten aus prospektiven kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tigecyclin in der Behandlung von schwerkranken Patienten mit komplizierten Infektionen,

bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit multiresistente Erreger eine Rolle spielen, waren bisher nicht publiziert. Bei dieser Patientengruppe ist ein Therapieversagen häufig mit einer Zunahme der Letalität verbunden, weshalb klinische Daten dringend benötigt werden. Aus diesem Grund wurde eine prospektive, multizentrische nichtinterventionelle Studie konzipiert, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Tigecyclin bei schweren Infektionen sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antibiotika im klinischen Alltag untersucht werden sollten.

### Methodik und Ergebnisse

Die Studie schloss Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) und/oder komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen

**APACHE-II-Score**

Der APACHE(Acute physiology and chronic health evaluation)-II-Score wird zur Abschätzung der Überlebenschancen von Patienten auf Intensivstationen verwendet. Bei der Punktevergabe werden aktuelle Befunde (Körpertemperatur, mittlerer arterieller Druck, Herz-/Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH-Wert, verschiedene Laborparameter und Glasgow-Coma-Scale), das Patientenalter und anamnestiche Faktoren (Vorerkrankungen im Bereich von Herz, Lunge, Leber, Niere oder Immunsystem; die Punktevergabe erfolgt in Abhängigkeit vom operativen Status) berücksichtigt. Es können insgesamt zwischen 0 und 71 Punkte erreicht werden; bei einer Gesamtpunktzahl > 34 beträgt die Todesrate etwa 85%.

(cSSTI) ein. Sie erhielten initial 100 mg Tigecyclin i. v., gefolgt von 50 mg zweimal täglich i. v. Dokumentiert wurden klinische Befunde, der APACHE-II-Score, mikrobiologische und Standard-Laboruntersuchungen, chirurgische Maßnahmen sowie klinische Ergebnisse einschließlich unerwünschter Ereignisse.

Ausgewertet wurden die Daten von 656 Patienten aus 99 Kliniken mit einem mittleren Alter von  $64,5 \pm 13,6$  Jahren und einem mittleren APACHE-II-Score von  $19,1 \pm 9,2$ . Die Patienten litten an komplizierten intraabdominellen Infektionen (41%), komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (16%), Infektionen mit mehreren Lokalisationen (13%) und/oder anderen schweren Infektionen (31%). 613 Patienten (93%) wiesen mindestens eine Begleiterkrankung auf. Gründe für die Einleitung der Behandlung mit Tigecyclin waren entweder das Versagen einer vorausgegangenen antibiotischen Therapie (55%) oder das vermutete oder nachgewiesene Vorhandensein resistenter Keime (45%). Bei 58% der Patienten kam Tigecyclin empirisch zum Einsatz. 51% der Patienten erhielten Tigecyclin als Mono-, 49% als Kombinationstherapie. Zu den am häufigsten eingesetzten Kombinationspartnern von Tigecyclin zählten Ceftazidim (16%), Ciprofloxacin (6%), Metronidazol und Meropenem (je 5%). Die Raten für eine klinische Heilung oder Verbesserung (definiert als Abnahme der Symptomatik, so dass keine weitere Antibiotikatherapie erforder-

lich war) durch die Tigecyclin-Therapie betragen 75% bei abdominellen Infektionen, 82% bei Infektionen der Haut und Weichgewebe, 76% bei Infektionen anderer Gewebe und 67% bei Infektionen mit mehreren Lokalisationen. Bei 44 Patienten (6,7%) traten unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Therapie auf, wobei am häufigsten Erbrechen (0,8%) und Übelkeit (0,6%) beobachtet wurden. Schwere Tigecyclin-bezogene unerwünschte Ereignisse traten bei 14 Patienten (2%) auf.

**Resistenzen bei gramnegativen Erregern nehmen zu**

Aktuelle Daten der Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) zeigen, dass derzeit neben Methicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* (MRSA) auch die klinische Bedeutung Vancomycin-intermediär-empfindlicher Stämme (VISA) zunimmt. Bei schweren Infektionen mit Verdacht auf MRSA/VISA-Stämme sollten daher anstelle von Vancomycin Alternativen wie Linezolid oder Tigecyclin angewendet werden.

Bei den gramnegativen Erregern steigt auch in Deutschland die Zahl der Beta-Lactamasen bildenden Stämme. Von ESBL-(Extended-Spectrum-Beta-Lactamase)-Bildnern ist bekannt, dass sie auf den Plasmiden auch weitere Resistenzgene für andere Antibiotikaklassen tragen, zum Beispiel für Aminoglykoside oder Chinolone. Bislang standen in diesen Fällen immer noch Antibiotika der Carbapenem-Gruppe zur Verfügung, gegen die jedoch inzwischen vermehrt Resistenzen aufgetreten sind. Nach in 2009 durchgeführten Überwachungsstudien ist der Anteil Carbapenem-resistenter *E.-coli*- und *Klebsiella*-Stämme weltweit bereits auf 3,4%, in Europa auf 2,6% gestiegen.

**Aktualisierte PEG-Leitlinien mit hohem Empfehlungsgrad für Tigecyclin**

In den kürzlich aktualisierten Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen [2] erhält Tigecyclin den Empfehlungsgrad A für die kalkulierte Initialtherapie der nosokomial erworbenen postoperativen

bzw. postinterventionellen sowie der nosokomialen tertiären (= rekurrend nach Herdsanierung) Peritonitis (ggf. in Kombination mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz) und für die kalkulierte Therapie intraabdomineller Infektionen durch vermutlich oder nachweislich resistente Erreger wie ESBL-bildende Enterobacteriaceae, Vancomycin-resistente *E. faecium* bzw. *faecalis* (VRE) oder MRSA.

Bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen kommen neben grampositiven Erregern wie Staphylokokken und Streptokokken auch gramnegative Enterobacteriaceae und Anaerobier vor (häufig Mischinfektionen). Haut- und Weichgewebeeinfektionen können – vor allem in Krankenhäusern und Alten- bzw. Pflegeheimen – durch MRSA bedingt sein. Häufigster Manifestationsort sind postoperative oder chronische Wunden. Tigecyclin wird bei mittelschweren und schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen für die kalkulierte Initialtherapie empfohlen. Bei polymikrobiellen Infektionen mit MRSA-Beteiligung wird Tigecyclin als eine Therapieoption mit Empfehlungsgrad A genannt.

**Quellen**

1. Prof. Dr. Christof von Eiff, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Christian Eckmann, Peine, Prof. Dr. Wolfgang Heizmann, Berlin, Dr. Klaus-Friedrich Bodmann, Eberswalde; Pressegespräch „Antibiotika-Therapie bei Intensivpatienten: Aktuelle Studiendaten zu Tygacil® aus dem klinischen Alltag“, Berlin, 9. November 2010, veranstaltet von der Pfizer Deutschland GmbH.
2. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Hrsg. von der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; <http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien> bzw. Chemother J 2010;19:179–255.

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

Die AMT immer auf dem  
aktuellen Stand:

[http://www.](http://www.arzneimitteltherapie.de)

[arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Für Abonnenten der  
„Arzneimitteltherapie“ jetzt mit  
Volltextzugriff

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

**Zulassungsempfehlung für Cholinsäure:** Cholinsäure (Orphacol, Laboratoires CTRS) soll als Orphan Drug zur Behandlung von angeborenen Störungen der Gallensäuresynthese eingesetzt werden, die auf einem Mangel an  $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-Steroidoxidoreduktase oder  $\Delta^4$ -3-Oxosteroid-5 $\beta$ -Reduktase beruhen. Die orale Gabe der Cholinsäure ersetzt die physiologische und metabolische Funktion der fehlenden endogenen Gallensäuren.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Zulassungserweiterung für Golimumab** empfohlen: Golimumab (Simponi, Centocor B.V.) soll nun auch für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden können, die nicht mit Methotrexat vorbehandelt wurden. Bisher war die Indikation auf Patienten, die unzureichend auf eine antirheumatische Basistherapie einschließlich Methotrexat angesprochen haben, beschränkt.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Zulassungsempfehlung für Kollagenase von Clostridium histolyticum:** Kollagenase von Clostridium histolyticum (Xiapex, Pfizer) soll für die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bei Erwachsenen eingesetzt werden. Das Enzym wird in den Dupuytrenstrang, der vorwiegend aus Kollagen besteht, gespritzt und löst diesen teilweise auf. Dies ermöglicht eine nichtoperative Behandlung im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Dupuytren.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Zulassungsempfehlung für Paliperidon** als langwirksame Injektion: Paliperidon (Xeplion, Janssen-Cilag) soll für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt werden, die bisher auf Risperidon oder Paliperidon p. o. eingestellt sind. Paliperidon ist der aktive Hauptmetabolit des atypischen Neuroleptikums Risperidon, das ebenfalls zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden kann.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Zulassungsempfehlung für Pirfenidon:** Pirfenidon (Esbriet, InterMune Euro-

pe Ltd) soll als Orphan Drug für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose eingesetzt werden. Das Immunsuppressivum hat sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Wirkungen und verlangsamt die Verschlechterung der Lungenfunktion.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Zulassungsempfehlung für Tegafur/Gimeracil/Oteracil:** Die Dreifachkombination mit dem geplanten Handelsnamen Teysuno (Taiho Pharma Europe Ltd) soll als Orphan Drug für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebses bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin eingesetzt werden. Enthalten sind die chemotherapeutischen Wirkstoffe Tegafur, Gimeracil, Oteracil.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 17.12.2010

**Überprüfung der Zulassung von Bevacizumab** (Avastin) bei metastasiertem Brustkrebs: Die EMA und die FDA kommen teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Bevacizumab bei metastasiertem Mammakarzinom. Während die EMA den Nutzen von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel bestätigt, beabsichtigt die FDA, die Zulassung von Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung von metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs generell zu entziehen. Während es die EMA für die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel als bewiesen ansieht, dass bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs das progressionsfreie Überleben verlängert wird, kommt die amerikanische Behörde zu dem Schluss, dass kein ausreichend bewiesener Nutzen in Form einer Überlebensverlängerung oder Krankheitsverzögerung vorliegt, der die signifikanten Risiken, unter anderem Blutdrucksteigerung, Blutungsrisiko und Risiko für Herzinsuffizienz, überwiegt. Die Zulassung für die Kombination mit Docetaxel soll auch in Europa gestrichen werden. Die beantragte Erweiterung der Zulassung für die Anwendung in Kombination mit Capecitabin wurde vom CHMP negativ beurteilt.

Quellen: Pressemitteilung EMA vom 16.12.2010, Pressemitteilung FDA vom 16.12.2010

Antrag auf Indikationserweiterung für **Zoledronsäure** zurückgezogen: Novartis hatte im Dezember 2009 einen

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

### EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

### FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

### BfArM [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

### AkdÄ [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe)

Antrag auf Zulassungserweiterung von Zoledronsäure (Zometa) gestellt, und zwar zur adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die eine Hormontherapie erhalten sollten. Die bislang zur Verfügung stehenden Daten reichen nach Ansicht der Firma nicht aus.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 15.12.2010

**Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Somatropin:** Eine in Frankreich durchgeführte epidemiologische Langzeitstudie zur Anwendung des Wachstumshormons Somatropin in der Kindheit hatte eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung ergeben, insbesondere wenn höhere Dosierungen als empfohlen eingesetzt wurden. Die Studie allein reicht aber nicht aus, um einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Hormontherapie und der erhöhten Sterblichkeitsrate zu belegen, daher soll eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf Basis aller verfügbaren Daten sowohl bei der EMA als auch bei der FDA erfolgen. Angewendet wird So-

matropin bei Kleinwuchs und verschiedenen Erkrankungen, die mit einem Mangel an Somatotropin einhergehen.

Quellen: Pressemitteilung EMA vom 10.12.2010, Pressemitteilung FDA vom 22.12.2010

**Marktrücknahme von Sitaxentan:** Nachdem im Zusammenhang mit der Einnahme von Sitaxentan (Thelin) zwei Fälle von Leberversagen mit tödlichem Verlauf aufgetreten waren, zieht Pfizer Sitaxentan freiwillig vom Markt zurück. Der Endothelin-Rezeptorantagonist war seit 2006 zugelassen zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie im WHO/NYHA-Stadium III. Eine gewisse Lebertoxizität der Substanz war von Anfang an bekannt, daher war Sitaxentan kontraindiziert bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sowie mit erhöhter Aminotransferase-Aktivität. In Deutschland werden derzeit etwa 600 Patienten mit Sitaxentan behandelt, diese sollen die Therapie nicht eigenständig abbrechen, sondern ihren Arzt konsultieren, um die zukünftige Behandlung zu besprechen. Laufende klinische Studien werden nach Angaben des Herstellers beendet.

Quellen: Pressemitteilung EMA vom 10.12.2010, Risikoinformation BfArM vom 10.12.2010, Drug Safety Mail AkdÄ Nr. 128 vom 13.12.2010, Drug Safety Mail AkdÄ Nr. 132 vom 21.12.2010

**Influenza-Impfstoff Emerflu – Antrag auf Zulassung zurückgezogen:** Nachdem das CHMP im März 2009 keinen positiven Bescheid zum Nutzen-Risiko-Profil für den pandemischen Influenza-Impfstoff Emerflu erteilt hatte, zieht Sanofi Pasteur den Antrag auf Zulassung freiwillig zurück. Der Impfstoff war als Influenza-Prophylaxe im Falle einer offiziell deklarierten Pandemie gedacht. Ein erneuter Zulassungsantrag kann aber zu einem späteren Zeitpunkt wieder gestellt werden.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 06.12.2010

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassungserweiterung für Impfstoff gegen humanes Papillomvirus:** Der Impfstoff **Gardasil** wurde nun auch für die Prävention von Analkarzinomen und damit verbundenen präkanzerösen Läsionen durch humane

Papillomviren (HPV) 6, 11, 16 und 18 bei Personen zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen. Bisher zugelassen ist Gardasil für die gleiche Altersgruppe zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva u. Vagina), Zervixkarzinomen u. äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata).

Quelle: Pressemitteilung FDA vom 22.12.2010

**Sicherheitsbedenken bei Dolasetron:** Die FDA empfiehlt, Dolasetron (Anzemet, in Deutschland: Anemet) nicht mehr als Injektion bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen anzuwenden. Neue Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes), die im Extremfall tödlich verlaufen können. Die Substanz führt dosisabhängig zu einer Verlängerung des QT-, PR- und QRS-Intervalls im EKG. Besonders gefährdet sind Patienten, die bereits Herzrhythmusstörungen haben. Die orale Einnahme in Form von Tabletten ist nach bisherigen Erkenntnissen nicht risikobehaftet.

Quelle: Pressemitteilung FDA vom 17.12.2010

**Sicherheitsbedenken bei Benzonat:** Die versehentliche Einnahme von Benzonat (Tessalon) bei Kindern unter 10 Jahren könnte zu schweren Nebenwirkungen oder Tod führen. Zugelassen ist Benzonat zur symptomatischen Linderung von Husten bei Patienten älter als 10 Jahre. Sicherheit und Wirksamkeit von Benzonat bei Kindern jünger als 10 Jahre sind nicht belegt. Da die mit Flüssigkeit gefüllten Gelatine-Kapseln ähnlich wie Süßigkeiten aussehen, besteht eine Verwechslungsgefahr. In Deutschland ist kein Präparat mit dem Wirkstoff Benzonat im Handel.

Quelle: Pressemitteilung FDA vom 14.12.2010

## Wichtige Mitteilungen des BfArM

**Ergänzung der Produktinformationen bei Antidepressiva:** Bei **trizyklischen Antidepressiva** und bei **selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)** einschließlich Mirtazapin und Venlafaxin sollen die Produktinformationen ergänzt werden, um auf die Risiken für das Auftreten von Knochen-

brüchen, von primärer pulmonaler Hypertonie bei Neugeborenen (SSRI) und von Fehlbildungen (Fluoxetin) hinzuweisen.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 20.12.2010

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

**Rote-Hand-Brief zu Lenalidomid:** Patienten mit multiplen Myelom, die mit Lenalidomid (Revlimid) in Kombination mit Dexamethason behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser und arterieller thromboembolischer Ereignisse. (hauptsächlich tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Ereignisse). Alle beeinflussbaren Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sollten daher minimiert werden (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie). Erythropoese-stimulierende Substanzen oder andere Substanzen, die das Risiko für Thromboembolien erhöhen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung, ob eine Thromboseprophylaxe durchgeführt wird, erfolgt in Abhängigkeit von den Risikofaktoren.

Quellen: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 133 vom 22.12.2010, Mitteilung des BfArM vom 21.12.2010

**Rote-Hand-Brief zu Peritonealdialyse-Lösungen:** Wegen möglicherweise erhöhten Endotoxin-Konzentrationen in Chargen von **Dianeal**, **Extraneal**, **Nutrineal** und einem damit verbundenen Risiko einer aseptischen Peritonitis nimmt Baxter alle möglicherweise betroffenen Chargen der Lösungen sukzessive zurück, sobald Ersatz verfügbar ist (der Austausch ist voraussichtlich im März 2011 vollständig abgeschlossen). Obwohl wahrscheinlich nur wenige Beutel betroffen sind, sollen bis Ersatz verfügbar ist Risiken und Nutzen abgewogen werden. Bei der Vergabe der neuen Lösungen sollen Patienten, die wegen ihrer Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko haben und von den betroffenen Lösungen abhängig sind, mit Priorität behandelt werden. Hierzu gehören auch Extraneal-Patienten mit Flüssigkeitsüberladung.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 131 vom 20.12.2010

**Sicherheitshinweise zu Valproinsäure** zur Migräneprophylaxe: Seit 16.12.2010 ist das Antiepileptikum Valproinsäure im Off-Label-Use zur Vorbeugung von Migräneanfällen bei Erwachsenen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Voraussetzung für die Anwendung ist, dass eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde oder nicht angewendet werden darf. Die AkdÄ weist eindringlich auf bestimmte Sicherheitsaspekte hin: So wirkt Valproinsäure beim Menschen teratogen. Zudem treten möglicherweise bei Behandlung mit Antiepileptika Suizidgedanken und suizidales Verhalten auf. Bei Kindern und Jugendlichen ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe nicht wirksam. Weitere Hinweise unter: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2010/20101217.pdf> Valproinsäure darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie verordnet wer-

den. Bei der Verordnung soll ein Autidem-Kreuz gesetzt werden, da bisher nur fünf von 24 Herstellern von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln der Off-Label-Anwendung zugestimmt haben.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 130 vom 17.12.2010

**Rote-Hand-Brief zu Romiplostim (Nplate):** Bei leberinsuffizienten Patienten mit Thrombozytopenie, die mit Thrombopoetin(TPO)-Agonisten behandelt wurden, sind Pfortaderthrombosen beobachtet worden. Um das Risiko solcher Ereignisse zu minimieren, wurden die Grenzwerte der Thrombozytenzahl, bei denen die Romiplostim-Dosis reduziert bzw. die Behandlung unterbrochen werden soll, auf  $>150 \times 10^9/l$  während zwei aufeinanderfolgender Wochen (statt bisher  $>200 \times 10^9/l$ ) bzw.  $>250 \times 10^9/l$  (statt bisher  $>400 \times 10^9/l$ ) gesenkt. Außerdem soll Romiplostim bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 129 vom 13.12.2010

**Rote-Hand-Brief zu Tocilizumab (RoActemra):** Nachdem eine Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis, die mit Tocilizumab behandelt wurde, aufgetreten war, wird gefordert, dass bei allen Patienten während und nach der Verabreichung von Tocilizumab besonders auf Zeichen einer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie geachtet wird. Behandlungsmöglichkeiten einer anaphylaktischen Reaktion müssen zum sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Tritt eine Anaphylaxie oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeits- oder infusionsbedingte Reaktion auf, müssen die Gabe von Tocilizumab umgehend abgebrochen und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Tocilizumab muss in solchen Fällen dauerhaft abgesetzt werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 127 vom 06.12.2010

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.  
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und  
Birgit Hecht  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: [amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
[www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

### Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294  
E-Mail: [khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

### Mediaberatung: Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: [asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)  
Anzeigentarif: Kurzzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: [service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

### Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

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

### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand 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.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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