

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

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



Aktuelle Therapie des Asthma bronchiale

Psychiatrische Störungen bei HIV-positiven Patienten

Teriparatid – ein Überblick

Tocilizumab

- Bei rheumatoider Arthritis (TAMARA-Studie)
- Bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (TENDER-Studie)

Hormonale Kontrazeptiva: Gestagene können das Risiko für Thromboembolien beeinflussen

Neue Perspektive bei der Endometriosetherapie

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
28. Jahrgang · Heft 9
September 2010

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

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. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2009
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Basistherapeutika bei rheumatoider Arthritis:
Das enge therapeutische Fenster nutzen!** 255

Übersichten

Winfried J. Randerath, Solingen

Aktuelle Therapie des Asthma bronchiale 257

Zertifizierte Fortbildung



Gabriele Arendt und Thorsten Nolting, Düsseldorf

Psychiatrische Störungen bei HIV-positiven Patienten 269

Gabriele Lehmann und Gunter Wolf, Jena

Teriparatid – ein Überblick 277

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 283

Arzneimittelsicherheit auf Intensivstationen: Fehler bei parenteraler Gabe von Arzneimitteln: Häufigkeit und Risikofaktoren – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell – Zerebelläre Ataxie: Besserung durch Riluzol?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 286

Progressive multifokale Leukenzephalopathie: Wie häufig bei Biologika-Therapie? – TAMARA-Studie: Wirksamkeit von Tocilizumab unter Alltagsbedingungen bestätigt – TENDER-Studie: Tocilizumab wirkt bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis – Hormonale Kontrazeptiva: Gestagene können das Risiko für Thromboembolien beeinflussen – Gynäkologie: Neue Perspektive bei der Endometriosetherapie – Pentaerithryltetranitrat: Nitrat bei Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie?

Impressum 292

Basistherapeutika bei rheumatoider Arthritis: Das enge therapeutische Fenster nutzen!

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um ein Krankheitsbild mit individuell sehr unterschiedlichem Verlauf. In zwei Dritteln der Fälle ist der Krankheitsverlauf selbstlimitierend, in etwa 30% persistiert die Arthritis, ohne dass erosive Gelenkveränderungen auftreten, und nur in etwa 5% der Fälle kommt es zu einem chronisch progredienten erosiven Verlauf. Für einen solchen schweren Verlauf sprechen:

- Länger als sechs Wochen bestehende Symptomatik
- Länger als eine Stunde anhaltende Morgensteifigkeit
- Manifestation an mehr als drei Gelenken
- Sonographischer/kernspintomographischer Nachweis von Gelenkerosionen
- Nachweis von Anti-CCP(cyclisches citrulliniertes Peptid)-Antikörpern

Frühd Diagnose erfordert Frühtherapie

Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist in den letzten Jahren manches in Bewegung geraten. So hat insbesondere die Einführung moderner Basistherapeutika (DMARD, disease modifying antirheumatic drugs) – insbesondere der sogenannten Biologicals – die Behandlungsmöglichkeiten wesentlich bereichert. Mit dem frühen Einsatz von Basistherapeutika können heute destruierende Krankheitsverläufe weitgehend verhindert werden, so das Fazit beim diesjährigen EULAR(European League Against Rheumatism)-Kongress, der vom 16. bis 20. Juni in Rom stattfand.

„Die Rollstühle vor den Rheumakliniken sind heute weitgehend verschwunden“, so beschrieb Prof. Ulf Müller-Ladner, Leiter der Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, sehr anschaulich die großen Fortschritte bei der Behandlung dieses Krankheitsbildes. Wichtig ist, dass mit der Basistherapie möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung begonnen wird. Das Zeitfenster, auch „window of opportunity“ genannt, das therapeutisch genutzt werden sollte, um Destruktionen zu verhindern, beträgt nur etwa zwei Monate.

Die Notwendigkeit für einen frühen Einsatz von Basistherapeutika ergibt sich jedoch nicht nur im Hinblick auf die Gelenkdestruktion – durch die antientzündliche Therapie dürfte darüber hinaus auch das kardiovaskuläre Risiko günstig beeinflusst werden. Mit anderen Worten: Patienten, die auf eine antientzündliche Therapie gut ansprechen, haben eine deutlich bessere Prognose von Seiten des Herzens und somit auch quoad vitam als Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen.

Methotrexat ist ein Klassiker

Für die Basistherapie der rheumatoiden Arthritis wurden in den letzten Jahren eine Reihe neuer Substanzen (Biologicals) entwickelt und in die Klinik eingeführt. Das Medikament der ersten Wahl ist und bleibt aber Methotrexat. Für diese Substanz sprechen nach Meinung der Experten insbesondere die Evidenz und die Expertise. Doch sollte bei jedem Patienten individuell das Risiko der Methotrexat-Toxizität beurteilt und die Therapie mit 10 bis 15 mg/Woche begonnen und in 2- bis 4-wöchigen Abständen um 5 mg bis zu einer Zieldosis von 20 bis

30 mg/Woche erhöht werden. Bei Unverträglichkeit der oralen Gabe empfiehlt sich die subkutane Applikation. Um das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren, sollten immer gleichzeitig 5 mg Folsäure/Woche gegeben werden. Um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erfassen, müssen Serumtransaminasen, Creatinin und Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Steigen die Leberwerte auf das Dreifache der Norm, sollte Methotrexat unverzüglich abgesetzt werden. Bei bestehendem Kinderwunsch müssen sowohl Frauen als auch Männer die Einnahme von Methotrexat drei Monate vor der angestrebten Konzeption beenden. Bei elektiven orthopädischen Eingriffen kann eine Therapie mit Methotrexat weitergeführt werden.

Offene Fragen

Ob *Glucocorticoide* nur als symptomatisch orientiertes Therapieprinzip oder auch als Basistherapeutika angesehen werden sollten, darüber geht die Diskussion weiter. Nach neueren Erkenntnissen dürfte jedoch eine Low-Dose-Therapie mit einem Glucocorticoid längerfristig auch die röntgenologisch nachweisbare Progression signifikant günstig beeinflussen. Bei der Dosierung sollten jedoch die zirkadianen Gegebenheiten bei der rheumatoiden Arthritis Berücksichtigung finden.

Die Einführung moderner *Biologicals*, insbesondere der *TNF- α -Blocker*, hat die therapeutischen Möglichkeiten sicherlich bereichert. In den letzten zehn Jahren ist der Anteil der mit einer Kombination behandelten Patienten auf fast 30% angestiegen. Diese Entwicklung ist vor allem auf den vermehrten Einsatz von *Biologicals* zurückzuführen. Ein solcher Arzneistoff sollte dann eingesetzt werden, wenn Methotrexat nicht gegeben werden kann oder nicht ausreichend wirkt. Nur bei schwerkranken Patienten kann ein *TNF- α -Hemmer* ausnahmsweise auch bei DMARD-naiven Patienten eingesetzt werden. Bei Versagen eines *TNF- α -Hemmers* ist ein zweiter Therapieversuch mit einem anderen *TNF- α -Hemmer* durchaus gerechtfertigt. Welche Patienten von der initialen Kombination von Methotrexat und einem *TNF- α -Hemmer* profitieren, konnte bislang nicht eindeutig identifiziert werden. Ob nach einem Methotrexat-Versagen immer ein *TNF- α -Blocker* oder eine andere Kombination am sinnvollsten ist, auch darüber gehen die Meinungen auseinander.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Literatur

Ziegler S, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010 (Epub ahead of print).

Aktuelle Therapie des Asthma bronchiale

Winfried J. Randerath, Solingen

Das Asthma bronchiale stellt weiterhin eine sehr bedeutsame Erkrankung dar, da es für den Einzelnen eine wesentliche Einschränkung seiner Lebensqualität und ein Risiko für eine permanente Verminderung der Leistungsfähigkeit bedeuten kann. Die Erkrankung ist auch mit sozioökonomischen Auswirkungen für die Gesellschaft, wie Schul- und Arbeitsausfall und Kosten für medizinische Leistungen, verbunden. Dem Asthma liegt eine chronische Entzündung der Schleimhaut zugrunde, die sich klinisch mit einer Überempfindlichkeit gegenüber unspezifischen Reizen bemerkbar macht. In der Bronchialwand zeigen sich akut Ödembildung, Infiltration mit Entzündungszellen und Muskelspasmus. Langfristig kommt es zum strukturellen Umbau mit Hypertrophie von Drüsen und Muskelzellen, Verdickung der Basalmembran und chronischem Zellinfiltrat. Die Therapie des Asthma bronchiale ruht auf den beiden Säulen der Entzündungshemmung („Controller“) und Bronchospasmolyse („Reliever“). Zur antiinflammatorischen Basistherapie stehen inhalierbare Glucocorticoide und Cysteinyl-Leukotrien-1-(CysLT₁-)Rezeptorantagonisten, zur symptomatischen Behandlung der Luftnotbeschwerden vor allem Beta₂-Sympathomimetika zur Verfügung. Eine regelmäßige Behandlung mit Beta₂-Sympathomimetika sollte ab dem Stadium III und immer zusammen mit inhalierbaren Glucocorticoiden erwogen werden. Neue medikamentöse Entwicklungen setzen gezielt an zentralen Mediatoren des Entzündungsgeschehens an. Zum klinischen Einsatz kommen dabei bisher der CysLT₁-Rezeptorantagonist Montelukast und der IgE-Antikörper Omalizumab.

Arzneimitteltherapie 2010;28:257–66.

Luftnot und Husten gehören zu den häufigsten Problemen, die Patienten aller Altersgruppen zum Hausarzt oder Pneumologen führen. Diese Symptome sind jedoch unspezifisch und können bei sehr unterschiedlichen Erkrankungen auftreten. Neben Affektionen der Nasennebenhöhlen, Magensäure-Reflux, Fremdkörperaspiration und bösartigen Lungenerkrankungen gehören dazu auch Verengungen (Obstruktionen) der Atemwege, die sich durch Giemen, also pfeifende Nebengeräusche während der Expiration, bemerkbar machen. Sie sind gemeinsames Zeichen von Asthma bronchiale (Schweregrad-Einteilung siehe **Tabelle 1**) und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease). Diese beiden Krankheitsbilder werden häufig nicht gut voneinander abgegrenzt, unterscheiden sich jedoch wesentlich in Pathophysiologie, Prognose und therapeutischen Konsequenzen. Eine klare Differenzierung kann dem weiteren Behandlungsverlauf entscheidende Richtung geben.

Beide Erkrankungen beruhen auf Entzündungen der Schleimhaut, bei denen sich das Zellmuster jedoch deutlich unterscheidet: im Vordergrund Mastzellen und eosinophile Granulozyten beim Asthma, neutrophile Granulozyten bei der COPD. Asthma macht sich oft über lange Zeit nicht bemerkbar, die Symptome treten intermittierend, also anfallsartig, auf. Die Entzündung macht sich für die Betroffenen mit einer Überempfindlichkeit der Schleimhaut (bronchiale Hyperreagibilität) bemerkbar, die bei Exposition gegenüber unspezifischen Reizen wie Rauch oder feuchter, kalter Luft zu Bronchospasmus, Hypersekretion und Schleimhautschwellung führt [1, 2]. Demgegenüber ist die COPD durch

eine kontinuierlich zunehmende, nicht oder nicht vollständig reversible Behinderung der Expiration gekennzeichnet. Die COPD fasst die chronische Bronchitis und das Lungenemphysem zusammen. Bei der chronischen Bronchitis besteht eine Obstruktion der kleinen Atemwege, beim Emphysem eine Erweiterung der Lufträume und Zerstörung des Lungenparenchyms, ein Verlust der Lungenelastizität und ein Verschluss kleiner Bronchien. Die chronische Bronchitis macht sich vor allem mit Husten und Auswurf, das Lungenemphysem mit allmählich zunehmender, dauernd anhaltender Luftnot bemerkbar, die die Leistungsfähigkeit der Betroffenen mehr und mehr einschränkt.

Welche praktische Bedeutung hat die Differenzierung von Asthma und COPD? Beim Asthma bronchiale stellt eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie, ergänzt durch bedarfsadaptierte Bronchospasmolytika, die Grundlage der Behandlung dar. Demgegenüber wird die COPD derzeit vorwiegend symptomatisch behandelt.

Asthma kann zwar in jedem Lebensalter auftreten, wird jedoch in drei Vierteln der Fälle vor dem 7. Lebensjahr diagnostiziert. Häufig kommt es in der Pubertät zu einer Verbesserung der Symptomatik, die jedoch im Erwachsenenalter wieder auftritt [3]. Zu den Auslösern von Luftnotsituationen gehören Allergene (z. B. Tierhaare, Pollen, Nahrungsmittel) oder nichtallergische Trigger wie Atem-

Prof. Dr. Winfried Randerath, Institut für Pneumologie an der Universität Witten/Herdecke, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien, Aufderhöher Straße 169–175, 42699 Solingen, E-Mail: randerath@klinik-bethanien.de

wegsinfekte, nichtsteroidale Antirheumatika (Analgetika-induziertes Asthma) oder körperliche Belastung (exercise-induced Asthma). Das Symptomspektrum allergischer Erkrankungen wechselt im Lebensverlauf häufig. So berichten viele Asthma-Patienten über Milchschorf in der Säuglingszeit und atopisches Ekzem oder Neurodermitis in der frühen Kindheit. Oft entwickelt sich später ein Heuschnupfen (Rhinokonjunktivitis), bevor sich schließlich das allergische Asthma manifestiert. Die Neigung zu Allergien, das atopische Syndrom, wird stark genetisch beeinflusst. Skepsis sollte der Diagnose Asthma bronchiale entgegengebracht werden, wenn Luftnot erst nach dem 50. Lebensjahr auftritt, die Patienten Raucher sind oder waren oder unter antiobstruktiver Therapie keine Symptomverbesserung eintritt. Rötungen und Schwellungen der Nasenschleimhaut können auf eine Rhinokonjunktivitis hinweisen. Nasenpolypen im Kindesalter sprechen in erster Linie für eine allergische Genese, im Erwachsenenalter, insbesondere bei Frauen, muss der Verdacht auf eine Analgetika-Intoleranz aufkommen. Diese ist durch die Konstellation Polyposis nasi, nichtallergisches Asthma und durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelöste Asthmaanfälle gekennzeichnet [9].

Ist Asthma heute noch bedeutend?

Ärztliche Notfalleinsätze wegen Asthma sind in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Dazu haben die konsequente Nutzung inhalierbarer Glucocorticoide, die Erweiterung des Spektrums entzündungshemmender Arzneistoffe durch Cysteinyl-Leukotrien-1-Rezeptorantagonisten und die verbesserte bronchodilatatorische Therapie beigetragen. Nun tritt das Problem der Therapieakzeptanz durch den Patienten einerseits und der kostenintensiven Übertherapie andererseits auf. Dennoch stellt Asthma weiterhin eine häufige Erkrankung im Kindes- und Erwachsenenalter dar, die die Lebensqualität beeinträchtigt, langfristig Dauerschäden nach sich ziehen und auch zu Todesfällen führen kann.

Im internationalen Vergleich gibt es sehr große Unterschiede in der Asthma-Prävalenz [10–12]. So zeigte sich bei den 6- bis 7-Jährigen eine Spanne von 3,4 bis 29,2% und bei den 13- bis 14-Jährigen von 5,1 bis 22% [12]. Diese Unterschiede spiegeln sich auch bei Erwachsenen wider, bei denen die Asthma-Prävalenz zwischen 2,0 und 11,9% lag. Die Häufigkeit in Deutschland lag bei dieser Untersuchung im unteren Bereich [13]. Trotz dieser breiten Streuung zeigt sich weltweit ein Phänomen: Asthma ist über die letzten Jahrzehnte nicht seltener geworden, sondern es wurden Zuwachsraten von 40 bis 50% beschrieben [14–17]. Seit Mitte der 1990er Jahre ist eine Stabilisierung sowohl der Häufigkeits- als auch der Sterblichkeitsrate festzustellen [16–18]. Auch das Sterblichkeitsrisiko fällt in vielen Ländern und liegt nun bei 0,23 Todesfällen auf 100 000 Personen/Jahr [19–22].

Pathogenese des Asthma bronchiale

Treffen bestimmte genetische und Umweltfaktoren (z. B. Allergene, Infekte) zusammen, kann es zur Entzündung der Bronchien und in der Folge zu bronchialer Hyperreagibilität und manifestem Asthma bronchiale kommen. Die Exposition gegenüber einem Allergen stimuliert die ver-

mehrte Bildung von Th2-Zellen und bereitet die Bildung spezifischer IgE-Antikörper in Plasmazellen vor. Bei erneutem Kontakt zum gleichen Allergen werden diese Antikörper freigesetzt und binden an Mastzellen. Diese werden aktiviert und setzen Entzündungsmediatoren frei, was über eine Stimulation der Schleimdrüsen und der glatten Muskulatur (→ Spasmus der Atemwegsmuskeln) sowie eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren (→ Schleimhautschwellung) zu den *Frühsymptomen* der allergischen Reaktion führt: Fließschnupfen, Niesen oder Luftnot. Zu den Mediatoren der asthmatischen Entzündung gehören neben Histamin, Prostaglandinen und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), der große Bedeutung im Entzündungsgeschehen hat [29–30], die Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄), die auch einen therapeutischen Ansatz bieten.

Neben dieser Frühreaktion werden auch Entzündungszellen wie eosinophile, basophile und neutrophile Granulozyten sowie Lymphozyten ins Gewebe gelockt und führen dort zu einer anhaltenden Schleimhautentzündung. Ausdruck dafür sind verzögerte Kontraktionen der Atemwegsmuskeln (*Spätreaktion*) und die fortbestehende Überempfindlichkeit der Atemwege [2, 25–28].

Bei einem Teil der Asthma-Patienten kommt es langfristig zum Umbau der Bronchialwandstrukturen, dem *Airway-Remodeling*. Klinisch macht sich dies durch eine irreversible Atemwegsobstruktion, oft auch mit einer Lungenüberblähung, bemerkbar. Bei den Betroffenen wird das normale Oberflächenepithel zerstört, die Zahl schleimbildender Zellen nimmt zu, die unter der Schleimhaut gelegene Basalmembran verdickt sich und auch die Zahl der Bindegewebszellen und Muskelzellen steigt. Im Ergebnis verdickt sich die Bronchialwand, die Muskulatur neigt zu verstärkten und gehäuften Kontraktionen. Diese Phänomene begünstigen die Schleimhauthyperreagibilität [31–35].

Diagnostik

In der Diagnostik können Fragebögen hilfreich sein, die Husten und Luftnot am Tag und in der Nacht, den Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und die Einschränkung körperlicher Aktivitäten erfassen. Anhand der Klinik und der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik (s. u.) erfolgt die Einteilung in verschiedenen Schweregrade (Tab. 1). Für die Beurteilung des Verlaufs wurde von der Global Initiative for Asthma (GINA) eine Einteilung nach dem Kontrollstatus vorgeschlagen (Tab. 2) [4–8, 88].

Was leistet die Lungenfunktionsdiagnostik?

Spirometrie und *Bodyplethysmographie* sind unverzichtbarer Bestandteil in der Erstdiagnose des Asthma bronchiale. In der Spirometrie ist die Einsekundenkapazität (FEV₁), also das Volumen, das in der ersten Sekunde nach maximaler Inspiration höchstens ausgeatmet werden kann, die entscheidende Größe für Atemwegsobstruktionen. Darüber hinaus werden die Atemflüsse berechnet (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅, also der maximale expiratorische Fluss bei 75, 50 und 25% der Vitalkapazität). Sie reagieren sehr empfindlich auf Einengungen der Atemwege. Anhand der Fluss-Volumen-Kurve erhält der Arzt auf den ersten Blick Hinweise auf Atemwegsobstruktionen. In der Bodyplethysmographie wird ergänzend der Atemwegs-

Tab. 1. Schweregrad-Einteilung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen [nach 89]

	Intermittierend (Stadium I)		Persistierend	
	Mild (Stadium II)	Mittelschwer (Stadium III)	Schwer (Stadium IV)	
Symptomatik:				
Tagessymptome	< 1 x/Woche	> 1 x/Woche, aber < 1 x/Tag	Tägliche Symptome; täglicher Bedarf an Beta ₂ -Sympathomimetika	Anhaltende Symptomatik hoher Intensität und Variabilität; Einschränkung der körperlichen Aktivität
Nächtliche Symptome	≤ 2 x/Monat	> 2 x/Monat	> 1 x/Woche	Häufig
Exazerbationen	Kurz (einige Stunden bis einige Tage)	Beeinträchtigen körperliche Aktivität und Schlaf	Beeinträchtigen körperliche Aktivität und Schlaf	Häufig
Lungenfunktion:				
Einsekundenkapazität (FEV ₁)	≥ 80 % des Sollwerts	≥ 80 % des Sollwerts	> 60 % bis < 80 % des Sollwerts	≤ 60 % des Sollwerts oder
Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF)	≥ 80 % des Sollwerts	≥ 80 % des Sollwerts	60-80 % des Sollwerts	≤ 60 % des Sollwerts
PEF-Tagesvariabilität	< 20 %	20-30 %	> 30 %	> 30 %*

* Im Unterschied zur chronisch obstruktiven Lungenkrankheit oder dem Lungenemphysem liegt im Stadium IV noch eine deutliche Variabilität der Peak-Flow-Werte, das heißt ein wechselndes Ausmaß der Atemwegsobstruktion, vor.

widerstand (Resistance) bestimmt, der von der Mitarbeit des Patienten weniger abhängig ist.

Wegen des wechselnden klinischen Bilds des Asthma bronchiale sind Ruhemessungen häufig normal und das Vorliegen eines hyperreagiblen Bronchialsystems kann erst durch Untersuchung nach Provokation mit körperlicher Belastung, Hyperventilation, Inhalation von kalter Luft oder Pharmaka wie Metacholin (*Metacholin-Provokationstest*) oder Histamin nachgewiesen werden.

Ergibt die Lungenfunktionsdiagnostik bereits in Ruhe eine Verminderung der Einsekundenkapazität, so wird ein kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum (z. B. 400 µg Salbutamol) zur Bronchodilatation eingesetzt und die Lungenfunktionsmessung nach etwa 10 Minuten wiederholt (*Bronchospasmo-*

lysetest). Für das Vorliegen eines Asthma bronchiale spricht die vollständige Normalisierung der Werte. Diese tritt bei der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit nie ein.

Zur ergänzenden Diagnostik kann die Bestimmung von Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft genutzt werden. Als Ausdruck der Schleimhautentzündung zeigen Asthma-Patienten eine stärkere Aktivität der Stickstoffmonoxidsynthese in der Schleimhaut der Atemwege, was zu einer verstärkten Ausatmung von NO führt. Demgegenüber zeigen Gesunde niedrige Werte. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch noch uneinheitlich, so dass der Stellenwert der Methode nicht abschließend beurteilt werden kann [24].

Welche Rolle spielt das Peak-Flow-Meter?

Die Messung des maximalen Expirationsflusses, die Peak-Flow-Metrie, ermöglicht es dem Patienten, seine Asthma-Erkrankung selbst zu kontrollieren (**Abb. 1**). Sowohl er selbst als auch sein Arzt können dadurch besser erkennen, ob die Beschwerden tatsächlich auf eine Atemwegsobstruktion zurückzuführen sind und ob sie auf die Gabe eines Bronchodilatators reagieren. Nach kurzer Schulung erreichen die Patienten verlässliche Werte, so dass Schwankungen um mehr als 15% als klinisch relevant anzusehen sind. **Abbildung 2** zeigt beispielhaft die Peak-Flow-Kurve eines Asthmatikers im Vergleich zu der eines COPD-Patienten. Wir empfehlen den Patienten, mindestens zweimal täglich (z. B. vor oder nach dem morgendlichen und abendlichen Zähneputzen) sowie zusätzlich bei Beschwerden am Tag oder in der Nacht zu messen. Beim nächsten Besuch in der Praxis liefern die Aufzeichnungen ein Bild über die Asthmasituation im Alltagsleben [23].

Allergiediagnostik

Beim Asthma gehören allergische Sensibilisierungen zu den häufigsten kausalen Faktoren. Diese gilt es zu vermeiden, was bei Nahrungsmitteln oder Tierhaaren gelingen kann, bei ubiquitären Allergenen – also aus der Umwelt auf den Menschen einwirkenden Stoffen wie Pollen, Hausstaubmilben oder Schimmelpilzen – jedoch ausscheidet. Jede

Tab. 2. Einteilung des Asthma bronchiale nach Kontrollstatus [nach 88]

Kriterien	Kontrolliert (= alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliert (= 1-2 Kriterien in einer Woche erfüllt)	Nicht kontrolliert (> 2 Kriterien in einer Woche erfüllt)
Tagessymptome	≤ 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 2 x/Woche
Beeinträchtigung von Aktivitäten	≤ 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 2 x/Woche
Nächtliche Symptome, Erwachen	Nein	Ja	Ja
Notfallmedikamente	≤ 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 2 x/Woche
PEF ¹ oder FEV ₁ ²	Normal	< 80 % des Sollwerts (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwerts ³	< 80 % des Sollwerts (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwerts ³
Exazerbationen	Keine	≥ 1 x/Jahr	1 x/Woche

¹ PEF: Peak Expiratory Flow (expiratorischer Spitzenfluss in l/s oder l/min); ² FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (Einsekundenkapazität); ³ persönlicher Bestwert: höchster Peak-Flow-Wert bei Beschwerdefreiheit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Abb. 1. Peak-Flow-Messung [Foto: Heike Friel]

Der Patient bläst einen kurzen, kräftigen Atemstoß in das Gerät. Dabei ist auf einen vollständigen Mundschluss zu achten. Auf der Skala kann das Ergebnis abgelesen werden. Der beste Wert von drei Versuchen wird notiert.

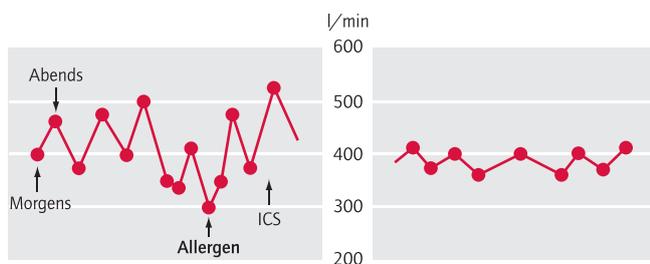


Abb. 2. Peak-Flow-Kurve

Die Abbildung zeigt den Peak-Flow-Verlauf eines Asthma-Patienten (links) und eines COPD-Patienten (rechts). Beim Asthma finden sich Schwankungen um mehr als 15% im Tagesverlauf, von Tag zu Tag und nach Exposition gegenüber einem Allergen. Nach Einleitung einer antiinflammatorischen Therapie (ICS: inhalierbares Glucocorticoid) kommt es zur allmählichen Besserung. Demgegenüber zeigen sich bei der COPD kaum Variationen der Werte.

Allergiediagnostik basiert auf einer genauen Anamneseerhebung: Zeitpunkt der Beschwerden im Jahresverlauf, Ort des Auftretens (innerhalb oder außerhalb des Hauses), Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme, Genussmitteln oder Medikamenten grenzen das mögliche Spektrum von auslösenden Allergenen wesentlich ein. Auf der Basis dieser Informationen sind dann gezielte Haut- oder Bluttests sinnvoll. Vor einer eventuellen Hyposensibilisierungsbehandlung sollten zum Beweis der pathogenetischen Bedeutung des Allergens – ein positiver Hauttest reicht dazu nicht aus – grundsätzlich auch noch Provokationstests an der Nasenschleimhaut, seltener an den tiefen Atemwegen, durchgeführt werden (Notfallmedikamente bereithalten; Reanimationsbereitschaft!).

Was sind die Ziele der Asthma-Therapie?

Mit der Asthma-Therapie sollen zum einen für den Patienten die bestmögliche Lebensqualität erreicht, zum anderen langfristige Schädigungen und Folgen vermieden werden (Tab. 3). Diese hochgesteckten Ziele können bei den allermeisten Patienten durch die medikamentöse Therapie,

aber auch durch die Vermeidung von Risikofaktoren und die Schulung der Patienten mit strukturierten Programmen erreicht werden [36–37] (Tab. 4).

Medikamentöse Asthma-Therapie

Die antiasthmatischen Pharmaka können in zwei Gruppen eingeteilt werden, zum einen in die antiinflammatorischen Substanzen, die gegen die zugrunde liegende Schleimhautentzündung gerichtet sind, zum anderen in die bronchodilatatorischen Medikamente, die gegen die Symptome, insbesondere die bronchiale Obstruktion, wirken. Eine Adaptation an den aktuellen Schweregrad der Erkrankung kann helfen, eine Unter- oder Übertherapie zu vermeiden. Dazu dienen Einteilungen nach dem Asthma-Stadium (Tab. 1) und dem aktuellen Kontrollstatus (Tab. 2) [38]. In Abbildung 3 sind die aktuellen Therapieempfehlungen als Stufenschema zusammengefasst. Je nachdem, ob das Asthma in den letzten zwei bis vier Wochen kontrolliert, nur teilweise kontrolliert oder gar unkontrolliert war, erfolgt eine Intensivierung oder Reduktion der medikamentösen Behandlung. Nur bei Schweregrad I, also bei leichtem intermittierendem Asthma, kann eine alleinige bedarfsadaptierte Therapie mit kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika empfohlen werden. Bereits ab dem Stadium II, dem leichten persistierenden Asthma, ist diese symptomatische Therapie alleine nicht ausreichend und sollte durch eine entzündungshemmende Behandlung ergänzt werden (Abb. 3). Bei der Wahl der Medikamente muss weiter beachtet werden, ob der Einsatz als kurzfristige Bedarfsmedikation oder zur langfristigen Kontrolle des Asthmas erforderlich ist. Zur langfristigen Kontrolle (→ „Controller“) gehören sämtliche antiinflammatorischen Substanzen, aber auch bronchospasmolytisch wirksame Pharmaka wie die langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und die Methylxanthine. Zur kurzfristigen Beeinflussung von Dyspnoebeschwerden und zur Behandlung von Exazerbationen werden kurzwirksame Beta₂-Sympathomimetika, Anticholinergika und systemische Glucocorticoide eingesetzt (→ „Reliever“). Eine inhalative Therapie wird in der Regel bevorzugt, da der Wirkstoff dabei direkt an den Ort des Krankheitsgeschehens gelangt [39]. So können höhere Wirkstoffkonzentrationen an der Zielstruktur bei geringeren systemischen Wirkungen erreicht werden. Der Vorteil der Inhalationsbehandlung wirkt sich insbesondere bei den Glucocorticoiden und den Beta₂-Sympathomimetika aus. Medikamente, bei denen keine relevanten systemischen Nebenwirkungen zu befürchten sind, können oral zugeführt werden (Cysteinyl-Leukotrien-1-Rezeptorantagonisten).

Antiinflammatorische Therapie

Als antiinflammatorische Substanzen gelten die Glucocorticoide, die Cysteinyl-Leukotrien-1-Rezeptorantagonisten, Cromoglicinsäure (DNCG) und Nedocromil. Diese bereits seit längerer Zeit eingesetzten Arzneistoffe werden durch Anti-IgE-Antikörper ergänzt.

Glucocorticoide

Glucocorticoide sind die potentesten antientzündlich wirksamen Substanzen. Sie unterdrücken die eosinophi-

Tab. 3. Ziele der Asthma-Therapie

- Keine Einschränkung der körperlichen Aktivitäten
- Unbeeinträchtigtger Nachtschlaf
- Vermeidung von Exazerbationen und Asthmaanfällen
- Regelrechte Lungenfunktion
- Möglichst geringer Bedarf an Notfallmedikamenten
- Vermeidung von dauerhaften Schädigungen der kleinen Atemwege, der Lunge oder des Herzens

Tab. 4. Basis- und Begleitmaßnahmen

- Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie) bei Allergien gegen relevante, nicht vermeidbare Allergene [82]
- Kein aktiver oder passiver Zigarettenrauch [36, 83]
- Meidung körperlicher Anstrengungen in staubbelasteter Umgebung oder bei Inversionswetterlagen (SMOG) [84]
- Keine Beta-Rezeptorenblocker (selektiv und unselektiv) Cave: Während beim COPD-Patienten mit begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen der Beta-Rezeptorenblocker nicht vorenthalten werden sollte, ist er beim Asthma-Patienten grundsätzlich zu vermeiden!
- Beseitigung von Entzündungen der oberen Atemwege (nasale topische Glucocorticoide, bei Sinusitiden häufig operative Maßnahmen zur Verbesserung des Sekretabflusses erforderlich) [36, 85]
- Therapie eines gastroösophagealen Saurerefluxes mit Protonenpumpeninhibitoren bei Korrelation von Refluxepisoden in der pH-Metrie mit Atemwegssymptomen [86]
- Etwa 10% der Patienten mit intrinsischem Asthma leiden unter einem Analgetika-Asthma-Syndrom → in diesen Fällen ist eine adaptive Desaktivierung unter klinischen Bedingungen oder eine Therapie mit Cysteinyl-Leukotrien-1-(CysLT ₁ -)Rezeptorantagonisten zu empfehlen [87]
- Sulfite (Nahrungszusatzstoffe) können bei bis zu 5% der Asthma-Patienten Obstruktionen auslösen, häufig Unverträglichkeiten alkoholischer Getränke (Sulfit-Asthma) → hier hilft nur die Vermeidung der Sulfite
- Influenza-Impfung

le Infiltration in den Atemwegen sowie die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Dieser breite Wirkungsansatz verringert die bronchiale Hyperreagibilität und reduziert den Schweregrad der Obstruktion nach subjektiven und objektiven Kriterien. Exazerbationen der Krankheit treten seltener auf. Darüber hinaus scheinen irreversible Umbauvorgänge der Schleimhaut vermieden werden zu können [37, 40–42].

Inhalierbare Glucocorticoide: Die inhalierbaren Glucocorticoide haben ein sehr günstiges Wirkungs-Nebenwirkungsverhältnis. Lediglich eine Soorbesiedelung des Mundes oder Rachens sowie Heiserkeit werden als relevante unerwünschte Wirkungen beschrieben. Inhalierbare Glucocorticoide sollten daher vor dem Essen angewendet oder der Mund nach der Anwendung ausgespült werden. Durch die Verwendung von Dosieraerosolen mit Inhalationskammern (Spacern) können die Wirkstoffdeposition in den Bronchien verbessert und die Pilzbesiedelung verringert werden [37]. Inzwischen haben sich jedoch die inspirationsgetriggerten Inhalationssysteme zur Standardtherapie entwickelt, bei denen die Arzneistoffdosis durch die Einatmung freigesetzt wird. So entfällt für den Patienten die oft

schwierige Koordination von Atmung und manuellem Auslösen des Medikamentenhubs. In Deutschland sind als inhalierbare Glucocorticoide Beclometasondipropionat (z. B. Ventolair®), Budesonid (z. B. Pulmicort®), Ciclesonid (Alvesco®), Fluticason (z. B. Flutide®) und Mometasonfuroat (Asmanex®) zugelassen. Die Dosis richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Kontrollstatus und dem Arzneistoff (Abb. 3 und Tab. 5). Trotz des günstigen Wirkungsprofils ist eine systemische Wirkung inhalierbarer Glucocorticoide nicht gänzlich ausgeschlossen. Die bisher vorliegenden Daten zeigen bei hohen Dosen messbare Einflüsse auf Parameter des Knochenstoffwechsels und der Nebennierenrindenfunktion, die jedoch wahrscheinlich keine klinische Relevanz haben [43–44]. Dennoch stellt sich die Frage nach alternativen antiinflammatorischen Substanzen.

Systemische Glucocorticoide: Häufigste Anwendung finden Prednisolon (z. B. Decortin® H) und Prednisolon-Präparate. Sie werden bei akuten Exazerbationen über ein bis zwei Wochen eingesetzt, um eine sofortige Reaktion bei schwer kontrollierbaren Asthmaanfällen zu erreichen. Daneben werden sie bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma (Stadium IV) angewendet, bei denen anderweitig keine zufriedenstellende Bekämpfung der Symptomatik möglich ist. Bei der kurzfristigen Anwendung kann es bei prädisponierten Personen zu Störungen des Glucosestoffwechsels mit Hyperglykämie kommen. Häufig bemerken die Patienten einen verstärkten Appetit und eine Flüssigkeitsretention im Körper. Selten treten psychische Veränderungen bis hin zu psychotischen Bildern, Magengeschwüre und aseptische Knochennekrosen auf. In der Langzeitanwendung sind insbesondere eine Suppression der Nebennierenrindenfunktion, eine Verdünnung der Haut mit Blutungszeichen, Osteoporose, Muskelatrophie, Diabetes mellitus, Cushing-Syndrom und Katarakt zu beobachten. Vorbestehende Infektionskrankheiten wie Herpesinfektionen oder Tuberkulose können unter Einnahme von Glucocorticoiden exazerbieren. Tuberkulose-Patienten benötigen daher bei systemischer Glucocorticoid-Therapie eine begleitende Isoniazid-Gabe zur Reexazerbationsprophylaxe [40–41, 45–47]. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen, insbesondere in der Daueranwendung, müssen alle Anstrengungen unternommen werden, einerseits die systemische Glucocorticoid-Gabe immer wieder auf das niedrigstmögliche Maß zu reduzieren, andererseits aber bereits Frühformen des Asthma bronchiale konsequent zu behandeln, um eine Progression in das Stadium IV zu vermeiden.

Cysteinyl-Leukotrien-1-(CysLT₁-)Rezeptorantagonisten

Mit den CysLT₁-Rezeptorantagonisten gelang erstmals der gezielte Angriff gegen klar definierte Mediatoren des entzündlichen Geschehens. Die Cysteinyl-Leukotriene werden aus Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten freigesetzt und können sämtliche Teilphänomene der akuten Atemwegsobstruktion, das heißt die Kontraktion der glatten Muskulatur, die vermehrte Gefäßpermeabilität und die Sekretproduktion sowie die Perpetuierung des entzündlichen Geschehens, hervorrufen. Sie entstehen im Arachidonsäure-Stoffwechsel und wirken über den Angriff an spezifischen Rezeptoren (CysLT₁-Rezeptoren) [48]. In Deutschland steht als einziger Arzneistoff Montelukast

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
	<ul style="list-style-type: none"> Inhalierbares Glucocorticoid (ICS), niedrig dosiert Alternative: <ul style="list-style-type: none"> CysLT₁-Rezeptorantagonist (LTRA) 	<ul style="list-style-type: none"> Inhalierbares Glucocorticoid, niedrig dosiert + langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum („long acting beta-2 agonist“, LABA) Alternative: <ul style="list-style-type: none"> Inhalierbares Glucocorticoid, niedrig dosiert + CysLT₁-Rezeptorantagonist Inhalierbares Glucocorticoid, mittel bis hoch dosiert Inhalierbares Glucocorticoid, niedrig dosiert + Theophyllin 	<ul style="list-style-type: none"> Inhalierbares Glucocorticoid, mittel bis hoch dosiert + langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum ggf. <ul style="list-style-type: none"> ± CysLT₁-Rezeptorantagonist ± Theophyllin 	Zusätzlich zu Stufe 4: <ul style="list-style-type: none"> Orales Glucocorticoid, niedrig dosiert und/oder <ul style="list-style-type: none"> Anti-IgE-Therapie (Omalizumab)
Kurzwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika bei Bedarf („rapid acting beta-2 agonist“, RABA)				
Schulung, Kontrolle auslösender Faktoren				

Abb. 3. Stufentherapie des Asthma bronchiale [nach 88]. Die Therapie des Asthma bronchiale erfolgt in Abhängigkeit vom Kontrollstatus (siehe Tab. 2): War das Asthma während der letzten 2–4 Wochen kontrolliert, kann die medikamentöse Therapie reduziert werden (niedrigere Stufe), war es nur teilweise oder gar nicht kontrolliert, ist eine Intensivierung der Behandlung (höhere Stufe) erforderlich. Nur im Stadium 1 (siehe Tab. 1) wird eine alleinige bedarfsadaptierte Therapie mit kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika empfohlen (Stufe 1). Ab dem Stadium 2 ist eine entzündungshemmende Behandlung erforderlich. Die Therapieoptionen der Stufe 5 kommen erst bei Versagen der früheren Schritte zum Einsatz. CysLT₁: Cysteinyl-Leukotrien-1; Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 5

(Singulair®) zur Verfügung, das den Angriff der Leukotriene an ihrem Rezeptor blockiert. Akzeptanz und Nebenwirkungsprofil stellen sich bei CysLT₁-Rezeptorantagonisten günstig dar. Teilweise bevorzugen die Patienten eine orale Applikation gegenüber der inhalativen Glucocorticoid-Therapie. Unter CysLT₁-Rezeptorantagonisten konnte eine langfristige Verbesserung der Lungenfunktionsparameter, eine Reduktion des Bedarfs an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und eine Verbesserung der klinischen Symptome nachgewiesen werden. Insgesamt sind inhalierbare Glucocorticoide potentere Substanzen als CysLT₁-Rezeptorantagonisten. Im Langzeit-Verlauf zeigt sich jedoch in manchen Studien eine Angleichung der Wirksamkeit, was möglicherweise mit einer besseren Compliance unter den CysLT₁-Rezeptorantagonisten zusammenhängt [49–50].

Unter Glucocorticoiden wird die Leukotrien-Ausschüttung nach einer Provokation mit Allergenen kaum beeinflusst [51]. Das legt nahe, dass sich Glucocorticoide und CysLT₁-Rezeptorantagonisten in ihren Ansatzpunkten im komplexen biochemischen Geschehen ergänzen. Ein kombinierter Einsatz führt daher zur verbesserten Asthmakontrolle im Vergleich zu den beiden Einzelsubstanzen [52]. In den nationalen Leitlinien wird der Einsatz von CysLT₁-Rezeptorantagonisten in den Stufen II und III des Asthma bronchiale empfohlen. Die National Institutes of Health sehen in den Antileukotrienen eine mögliche Alternative zu niedrig dosierten inhalativen Glucocorticoid-Therapien [53]. In fortgeschrittenen Stadien wird man regelmäßig eine Kombinationstherapie oder eine alleinige Glucocorticoid-Therapie wählen.

In einer jüngst durchgeführten Studie wurde Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, die unter einer Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden oder der Kombination von inhalierbaren Glucocorticoiden und langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika unzureichend eingestellt waren, zusätzlich Montelukast verabreicht. Die Studie

wurde über sechs Monate prospektiv unter Real-Life-Bedingungen durchgeführt. Unter zusätzlicher Therapie mit Montelukast kam es zu einer signifikanten Verbesserung im Asthmakontrolltest. Der Anteil von unkontrolliertem und nur teilweise kontrolliertem Asthma konnte deutlich reduziert und die Lungenfunktion verbessert werden [54]. In unserer klinischen Praxis hat es sich bewährt, über mehrere Wochen einen Therapieversuch mit CysLT₁-Rezeptorantagonisten durchzuführen (Dosierungsempfehlung s. Tab. 5). Die Fortführung der Therapie ist dann indiziert, wenn es unter dieser Behandlung zu einer klinischen Verbesserung kam. Bei mangelndem Ansprechen können die CysLT₁-Rezeptorantagonisten ohne Risiko eines Rebound-Effekts abgesetzt werden.

Cromoglicinsäure und Nedocromil

Cromoglicinsäure (als Dinatriumsalz, DNCG, z. B. CromoHEXAL®) und seine Weiterentwicklung Nedocromil (Tilade®) beeinflussen die Funktion der Mastzellen. Allerdings ist der genaue Wirkmechanismus nicht endgültig geklärt. Die Substanzen zeigen sich bei Kindern effektiver als bei Erwachsenen. Die bronchospastische Reaktion auf Allergenexposition oder Belastung kann vermindert werden. Der Einfluss auf die asthmatischen Symptome und den Bedarf an Beta₂-Sympathomimetika kann jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sein und ist daher nicht vorhersehbar. Beide Substanzen müssen wegen der kurzen Wirkungsdauer mehrmals täglich inhaliert werden. Wesentliche Nebenwirkungen der Substanzen sind nicht zu verzeichnen [55–57].

Antikörper gegen Immunglobulin E

Wie die CysLT₁-Rezeptorantagonisten setzt der gentechnisch entwickelte monoklonale Antikörper gegen Immunglobulin E, Omalizumab (Xolair®; Dosierung s. Tab. 5), gezielt an einem wesentlichen biochemischen Faktor des

Entzündungsgeschehens an. Immunglobulin E (IgE) wird von aktivierten B-Lymphozyten gebildet, bindet an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen und bewirkt damit die Ausschüttung der Mediatoren, die die Symptomatik des Asthma bronchiale auslösen. Anti-IgE-Antikörper binden das zirkulierende IgE und verhindern so dessen Bindung an Mastzellrezeptoren und damit die Wirkung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren. Omalizumab senkt den Spiegel des freien IgE im Blut. Bei Provokationstests im Lungenfunktionslabor zeigten die behandelten Patienten eine geringere Reaktion auf Allergene. Bei Patienten mit schwerem, durch Standardtherapie nicht ausreichend kontrollierbarem allergischem Asthma ließ sich unter Omalizumab ein Rückgang der klinischen Symptome, des Medikamentenverbrauchs und der Anzahl an Asthmaexazerbationen nachweisen, während gleichzeitig die Lebensqualität verbessert wurde [58]. An Nebenwirkungen wurden urtikarielle Reaktionen beschrieben. Omalizumab wird als eine zusätzliche Option zur Verbesserung der Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angesehen, die einen positiven Hauttest oder IgE-Antikörper gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$) als auch häufig Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen zeigen und darüber hinaus trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalierbaren Glucocorticoiden und einem langwirksamen inhalierbaren β_2 -Sympathomimetikum unter mehrfach dokumentierten schweren Asthmaexazerbationen litten [37].

Bronchospasmolytische Therapie

Zu den bronchospasmolytisch wirksamen Arzneistoffen gehören die kurz- und langwirksamen β_2 -Sympathomimetika, die Anticholinergika und Theophyllin. Dabei werden langwirksame β_2 -Sympathomimetika und Theophyllin insbesondere in der Dauertherapie eingesetzt, während kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika als Bedarfstherapie bei akuter Luftnot angewendet werden.

Kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika

Die kurzwirksamen inhalierbaren β_2 -Sympathomimetika (Fenoterol, Berotec®, Reproterol, z. B. Aarane® N, Salbutamol, z. B. Sultanol®, Terbutalin, z. B. Aerodur®; Tab. 5) sind die effektivsten Medikamente zur Beseitigung akuter Bronchospasmen. Sie werden daher bereits in den frühesten Stadien des Asthma bronchiale eingesetzt. Seit Beginn der 1990er Jahre dienen sie jedoch nicht mehr zur regelmäßigen Anwendung, sondern ausschließlich zur Bedarfsmedikation akuter Atemwegsobstruktionen [59–60]. Bei der Verminderung der Asthma-Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre könnte eine Rolle spielen, dass seit dieser Zeit der oft überhöhte Einsatz kurzwirksamer β_2 -Sympathomimetika zurückgegangen ist und die regelmäßige antientzündliche Therapie intensiv propagiert wurde.

Eine Monotherapie mit kurzwirksamen inhalierbaren β_2 -Sympathomimetika wird nur im Stadium I, dem milden intermittierenden Asthma, empfohlen (Abb. 3). Treten Beschwerden häufiger auf und gibt der Patient einen regel-

Tab. 5. Asthma-Therapie: Arzneistoffe und Dosierungsempfehlungen

Arzneistoffgruppe/ Arzneistoff	Handelsname	Dosierungsempfehlung (Erwachsene)
Inhalierbare Glucocorticoide:		
Beclometason-dipropionat	Z. B. Ventolair®	Niedrige Dosis: $\leq 500 \mu\text{g}/\text{d}^{1,2}$ Mittelhohe Dosis: $\leq 1000 \mu\text{g}/\text{d}^{1,2}$ Hohe Dosis: $\leq 2000 \mu\text{g}/\text{d}^{1,2}$
Budesonid	Z. B. Pulmicort®	Niedrige Dosis: $\leq 400 \mu\text{g}/\text{d}^1$ Mittelhohe Dosis: $\leq 800 \mu\text{g}/\text{d}^1$ Hohe Dosis: $\leq 1600 \mu\text{g}/\text{d}^1$
Ciclesonid	Alvesco®	Niedrige Dosis: $80 \mu\text{g}/\text{d}$ (vorzugsweise abends); maximal $160 \mu\text{g}/\text{d}$
Fluticason	Z. B. Flutide®	Diskus und Dosier-Aerosol (bei Inhalationslösung höhere Dosierungen): Niedrige Dosis: $\leq 250 \mu\text{g}/\text{d}^1$ Mittelhohe Dosis: $\leq 500 \mu\text{g}/\text{d}^1$ Hohe Dosis: $\leq 1000 \mu\text{g}/\text{d}^1$
Mometason-furoat	Asmanex®	Niedrige Dosis: $200 \mu\text{g}/\text{d}^1$ oder 3 Mittelhohe Dosis: $400 \mu\text{g}/\text{d}^1$ oder 3 Hohe Dosis: $800 \mu\text{g}/\text{d}^1$
Systemische Glucocorticoide:		
Prednisolon	Z. B. Decortin®H	Initial $50 \text{ mg}/\text{d}$ p. o. (morgens) über mindestens 3 Tage/bis zur Stabilisierung; Erhaltungstherapie meist $2,5\text{--}10 \text{ mg}/\text{d}$
Cysteinyl-Leuktrien-1-(CysLT₁-)Rezeptorantagonisten:		
Montelukast	Singulair®	$10 \text{ mg}/\text{d}$ p. o. (abends)
Anti-IgE-Antikörper:		
Omalizumab	Xolair®	1 Dosis ⁴ s. c. alle 2–4 Wochen
Kurzwirksame inhalierbare β_2-Sympathomimetika (Akutbehandlung):		
Fenoterol	Berotec®	1 Hub ($100 \mu\text{g}$), ggf. wiederholen falls nach 5 Minuten keine Besserung
Reproterol	Z. B. Aarane®N	1 Hub ($500 \mu\text{g}$), ggf. wiederholen falls nach 5 Minuten keine Besserung
Salbutamol	Z. B. Sultanol®	Dosieraerosol: 1–2 Hübe ($100\text{--}200 \mu\text{g}$) (bei Inhalationslösung höhere Dosierungen), ggf. wiederholen falls nach 4 Minuten keine Besserung
Terbutalin	Z. B. Aerodur®	1 Hub ($500 \mu\text{g}$), ggf. wiederholen falls nach 15 Minuten keine Besserung
Langwirksame inhalierbare β_2-Sympathomimetika:		
Salmeterol	Aeromax®, Serevent®	2×2 Sprühstöße (Dosier-Aerosol, $25 \mu\text{g}/\text{Dosis}$) bzw. 2×1 Einzeldosis (Diskus, $50 \mu\text{g}/\text{Dosis}/\text{d}$); ggf. Dosis verdoppeln
Formoterol	Foradil®, Oxis®	2×1 Sprühstoß bzw. Inhalation/d (entspricht $24 \mu\text{g}/\text{d}$); maximale Tagesdosis: 4 Sprühstöße/Inhalationen (entspricht $48 \mu\text{g}/\text{d}$)
Methylxanthine:		
Theophyllin (Retard-Tbl.)	Z. B. Broncho-retard®	Einschleichend dosieren; Ziel-Plasmaspiegel $8\text{--}20 \mu\text{g}/\text{ml}$; Erhaltungsdosis: $11\text{--}13 \text{ mg}/\text{kg KG}$ p. o. ¹ (bei $60\text{--}70 \text{ kg}$)

¹ verteilt auf 2 Einzeldosen (morgens und abends); ² bei Zubereitungen mit kleiner Partikelgröße muss die Dosis um 50% reduziert werden; ³ abends; ⁴ Dosierung errechnet sich aus dem vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basalwert [I.E./ml] und dem Körpergewicht, maximal 600 mg Omalizumab alle 2 Wochen

mäßigen Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika an, kann das Asthma durch diese Substanzen alleine nicht mehr kontrolliert werden [60]. Ab dem Schweregrad II der Erkrankung ist daher eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie unbedingt erforderlich [36–37].

Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika

In dieser Wirkstoffgruppe stehen Salmeterol (Aeromax[®], Serevent[®]) und Formoterol (Foradil[®], Oxis[®]) zur inhalativen Anwendung zur Verfügung. Seit ihrer Einführung haben die oralen Beta₂-Sympathomimetika weitestgehend ihre Bedeutung verloren. Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika ergänzen die antiinflammatorische Therapie [61]. Eine Monotherapie ist kontraindiziert, da das entzündliche Geschehen in vivo nicht relevant beeinflusst wird. Nach Stimulation des Beta₂-Rezeptors wird die intrazelluläre cAMP-Produktion gesteigert und die glatte Muskulatur des Bronchialsystems relaxiert. Salmeterol und Formoterol haben beide eine Wirkungsdauer von über 12 Stunden, so dass eine zweimal tägliche Applikation zu empfehlen ist (Tab. 5). Die Substanzen unterscheiden sich jedoch im Wirkungseintritt, der unter Salmeterol nach etwa 30 Minuten zu erwarten ist und unter Formoterol mit einem kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum vergleichbar ist. Bei Überdosierung kommt es zu tachykarden Herzrhythmusstörungen, Tremor, Hypokaliämie und einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Bei Daueranwendung langwirksamer Beta₂-Sympathomimetika scheint es zu einer Tachyphylaxie zu kommen. So lässt sich eine Verminderung des Schutzes gegen Allergenprovokation, Belastung oder unspezifische inhalative Reize bei langfristiger Anwendung nachweisen [62–63]. Diese Wirkungsabschwächung ist beispielsweise bei den CysLT₁-Rezeptorantagonisten (Montelukast), die auch zur dauerhaften Asthmakontrolle und zur Prävention beispielsweise von belastungsinduzierten Symptomen eingesetzt werden, nicht festzustellen [50]. Angesichts des raschen Wirkungseintritts kann Formoterol auch in der Akutsituation zur Anfallskupierung eingesetzt werden [37].

Seit Ende 2009 ist das Beta₂-Sympathomimetikum Indacaterol (Onbrez[®], Hirobriz[®]) im Handel, das sich durch einen schnellen Wirkungseintritt, entsprechend dem unter Formoterol, und eine Wirkdauer über 24 Stunden auszeichnet. Der Arzneistoff ist derzeit nur für die Behandlung der COPD zugelassen. Indacaterol zeigte in dieser Patientengruppe eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (Trough FEV₁, Peak FEV₁) über 12 Wochen gegenüber Placebo [64]. Der Verbrauch an Bedarfsmedikamenten sank, was eine Stabilisierung der COPD belegt. In einem unverblindeten Vergleich zum ebenfalls über 24 Stunden wirksamen Anticholinergikum Tiotropium zeigte sich ein geringer, klinisch nicht relevanter Unterschied in der FEV₁.

Anticholinergika

Ipratropiumbromid (z. B. Atrovent[®]) und Tiotropiumbromid (Spiriva[®]) hemmen muscarinische Acetylcholinrezeptoren des parasympathischen Nervensystems und bewirken so eine Relaxation der glatten Muskulatur. Bronchospastische Reaktionen auf Allergenkontakt oder körperliche Belastung können jedoch nicht beeinflusst werden. An Nebenwirkungen werden Mundtrockenheit oder eine Eindickung

der Atemwegssekrete beklagt [65]. In der Asthma-Therapie kommt Ipratropiumbromid in erster Linie bei Nebenwirkungen unter Beta₂-Sympathomimetika (z. B. Tachykardien, Arrhythmien oder Tremor) zum Einsatz. Der Stellenwert langwirksamer Anticholinergika (Tiotropiumbromid, bislang ausschließlich zur Behandlung der COPD zugelassen!) in der Therapie des Asthma bronchiale ist derzeit noch unklar. Hier wird erneut deutlich, wie bedeutsam die Unterscheidung von Asthma und COPD ist. Bei der COPD stellen die Anticholinergika zumindest eine gleichwertige Alternative gegenüber den Beta₂-Sympathomimetika dar. Vielfach werden sie sogar als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der COPD angesehen.

Theophyllin

Das Methylxanthin Theophyllin (z. B. Bronchoretard[®]; Tab. 5) hemmt unspezifisch Phosphodiesterasen, erhöht so den Gehalt an cAMP in der Zelle und führt zur Relaxation der glatten Muskulatur des Bronchialsystems. Darüber hinaus werden ihm auch Einflüsse auf die eosinophile und lymphozytäre Infiltration der Schleimhaut zugeordnet. Theophyllin vermag die Kontraktilität des Zwerchfells zu verstärken und die mukoziliäre Clearance zu verbessern [66]. Diese Faktoren wirken sich günstig auf die Sekretelimination aus. Allerdings ist die therapeutische Breite von Theophyllin gering und die bronchodilatatorische Wirkung nur schwach ausgeprägt. Aus diesem Grund scheint es nicht sinnvoll zu sein, Theophyllin zur notfallmäßigen Selbstmedikation dem Patienten zur Verfügung zu stellen, wenn bereits eine Dauertherapie betrieben wird. Darüber hinaus muss Theophyllin wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils als Mittel der letzten Wahl in der Asthma-Therapie angesehen werden. Dosisabhängig kommt es zur Tachykardie und Tachyarrhythmie, Übelkeit und Erbrechen und einer Stimulation des zentralen Nervensystems bis hin zu Krampfanfällen. Bereits unter therapeutischen Dosen klagen die Patienten über Schlafstörungen und eine Verschlimmerung vorbestehender gastroösophagealer Refluxbeschwerden oder Ulkuserkrankungen. Besonderes Augenmerk ist auf den Theophyllin-Serumspiegel zu legen, wenn eine begleitende Therapie mit interagierenden Medikamenten erfolgt. So erhöhen Cimetidin, Makrolid-Antibiotika, Chinolone und Ticlopidin den Theophyllinspiegel, während Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin und das Rauchen den Spiegel senken. Auch kardio-pulmonale, hepatische oder renale Begleiterkrankungen beeinflussen den Theophyllinspiegel [36].

Kombinationspräparate

Kombinationspräparate sollten unter klar definierten Bedingungen eingesetzt werden. Zum einen ist die Wirksamkeit jeder einzelnen Komponente nachzuweisen. Zum anderen müssen die Kombinationspartner in ihrer Pharmakokinetik zueinander passen. Kurz gesagt: Sinnvoll ist nur eine Kombination von Medikamenten, die der Patient *sämtlich* für seine Behandlung *zum gleichen Zeitpunkt* braucht und die auch *bei diesem Individuum wirksam* sind.

So kann eine Kombination von Bedarfsmedikamenten, beispielsweise von kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika, und antiinflammatorischen Substanzen nach unserer Mei-

nung kaum sinnvoll sein. Der Patient soll ja sein Glucocorticoid regelmäßig zweimal am Tag inhalieren, um eine dauerhafte Kontrolle der Schleimhautentzündung zu erreichen. Warum aber sollte er gerade zu diesem Zeitpunkt einen Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika haben? Umgekehrt: Tritt akut Dyspnoe ein, dann sollte der Patient ein kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum inhalieren. Aber warum sollte er genau dann und immer dann ein inhalierbares Glucocorticoid anwenden müssen? Daraus ergibt sich auch, dass die Kombination von kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und Cromoglicinsäure (DNCG) nur wenig sinnvoll erscheint. Zum einen ist die Wirksamkeit von DNCG bei Asthma insgesamt als fraglich anzusehen, zum anderen passt auch die zeitliche Abstimmung nicht zusammen. Bei Schweregrad III des Asthma bronchiale sind jedoch sowohl eine regelmäßige Therapie mit langwirksamen Bronchospasmolytika, als auch eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie, beispielsweise mit inhalierbaren Glucocorticoiden, indiziert. Hier stellen Kombinationspräparate aus langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und inhalierbaren Glucocorticoiden (z. B. Viani®) eine sinnvolle Kombination dar. Ein wesentlicher Vorteil der Kombination liegt für diese Gruppe von Betroffenen insbesondere in der Erleichterung der Therapie. Eine Limitation liegt in der mangelnden Flexibilität der fixen Kombination. Wie oben erwähnt, kann Formoterol als langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum wegen seines schnellen Wirkungseintritts auch zusätzlich bei akutem Bedarf eingesetzt werden. Hier ermöglicht die Einzelsubstanz eine größere Unabhängigkeit.

Gibt es ergänzende Therapieoptionen?

Ein kleiner Teil der Asthma-Patienten spricht nur unzureichend auf die etablierten Pharmaka an. So kann ein akuter Asthmaanfall in Einzelfällen kaum zu durchbrechen sein und Intubation und Beatmung drohen. In dieser Situation werden zum einen die *Inhalation eines Helium-Sauerstoff-Gemischs*, zum anderen Anästhetika wie *Halothan* oder *Ketamin* erfolgreich eingesetzt. Der empirische Einsatz von *Antibiotika* hat sich nicht bewährt, da eventuelle Infekte in der Regel viral bedingt sind. Antibiotika sollten daher nur bei klaren Hinweisen auf eine bakterielle Infektion verordnet werden [67–71].

Patienten, die nur unzureichend auf die komplexe Therapie für den Schweregrad IV ansprechen, leiden nicht nur unter den stark limitierenden Symptomen der Erkrankung, sondern häufig unter den Nebenwirkungen, insbesondere der systemischen Glucocorticoid-Therapie. Daher wurden zahlreiche Versuche unternommen, andere Substanzen einzusetzen, insbesondere um die Dosis systemischer Glucocorticoide zu reduzieren. Eine generelle Empfehlung kann für diesen Kreis von Betroffenen nicht gegeben werden, so dass es sich jeweils nur um Einzelfallentscheidungen nach Wirksamkeit und Nebenwirkungen handeln kann. *Inhaliertes Lidocain* führte in einer nicht kontrollierten Studie bei Patienten mit schwerem Glucocorticoid-abhängigem Asthma zu einer Reduktion des Glucocorticoid-Bedarfs, konnte aber auch belastungsinduzierte Bronchospasmen hemmen und bei mittelschwerem bis schwerem Asthma die Therapie sinnvoll ergänzen [72–74]. Zur antiinflamma-

torischen Therapie wurden Methotrexat, Gold, Ciclosporin, Colchicin, Hydroxychloroquin, intravenöses Immunglobulin, Dapson und Makrolid-Antibiotika eingesetzt. Unter *Methotrexat* konnte beim therapierefraktären Asthma eine geringe Reduktion der systemischen Glucocorticoid-Dosis bei gleichbleibender Lungenfunktion erreicht werden. Allerdings müssen seltene, jedoch ernste Nebenwirkungen, wie interstitielle Lungenkrankheiten, Leberaffektionen oder Pneumozystis-jiroveci-Pneumonien befürchtet werden. Auch für die Applikation von *Gold* und *Ciclosporin* ergibt sich keine zufriedenstellende Risiken-Nutzen-Abwägung. Die Ergebnisse für *Colchizin*, *Hydroxychloroquin*, *Dapson*, *Makrolide* und *Immunglobulin* zeigten keinen relevanten Therapieerfolg.

Von besonderem Interesse ist die Entwicklung von Pharmaka, die spezifisch an Mediatoren der asthmatischen Entzündung angreifen. Die monoklonalen Antikörper *Infliximab* und *Golimumab* binden und neutralisieren den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). *Etanercept* ist ein Protein, das TNF- α im Blut bindet. Bisher konnte mit keiner der Substanzen das Studienziel erreicht werden, auch wenn teilweise positive Wirkungen auf die Exazerbationsrate oder die Lebensqualität festgestellt werden konnten [75–78].

Th2-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des allergischen Asthma bronchiale. Ihre Aktivierung führt zur Produktion von Interleukin 2 (IL-2) und dem IL-2-Rezeptor. Ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor, *Daclizumab*, kann die Bindung des Mediators IL-2 an der Th2-Zelle und damit die Produktion des spezifischen Zellklons hemmen und zeigte in einer randomisierten Studie eine geringe Verbesserung von Lungenfunktion und Asthmakontrolle [79].

Auch Interleukin 5 (IL-5) hat eine wichtige Bedeutung in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale, da es die Migration von eosinophilen Granulozyten in die Atemwege bewirkt. So konnten mit dem gegen IL-5 gerichteten monoklonalen Antikörper *Mepolizumab* bei Patienten mit therapierefraktärem eosinophilem Asthma die Lebensqualität verbessert und die Exazerbationsraten verringert werden [80, 81].

Diese Ergebnisse ermutigen zu weiteren Forschungen für den klinischen Einsatz.

Current treatment of asthma bronchiale

Asthma bronchiale represents a relevant disorder for individual patients because it limits their quality of life and might permanently impair the exercise performance. Moreover, asthma is associated with socioeconomic consequences for societies due to loss of days at school and work and additional health care costs. A chronic inflammation of the mucosa is the central pathophysiological aspect which presents clinically with bronchial hyperreactivity to unspecific irritations. Acute alterations of the bronchus include mucosal edema, inflammatory infiltration, and muscle contraction. On the long term, the bronchial wall structurally changes (remodeling) with hypertrophic glands and muscles, enlargement of the basement membrane, and chronic cellular accumulation. The treatment of asthma consists of two components, suppression of inflammation (controller) and bronchodilation (reliever). Inhaled glucocorticosteroids and leukotrien receptor antagonists represent anti-inflammatory drugs while beta-receptor agonists are the most important agents to relieve symptoms. In asthma stage III beta-receptor agonists might be used regularly but only together with inhaled steroids. New pharmaceutical approaches focus at the inhibition of most relevant inflammatory mediators. This includes the leukotriene receptor antagonist Montelukast and the anti-IgE antibody Omalizumab which have already proven to be clinically efficacious.

Key words: Asthma bronchiale, sulfidoleukotrienes, glucocorticosteroids, anticholinergics, beta-receptor agonists

Literatur

1. Global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA) 2008; www.ginasthma.org. (Zugriff am 01.06.2009)
2. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: NHLBI, 2007 (NIH publication no. 08-4051); www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm. (Zugriff am 29.05.2008)
3. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ 3rd, et al. Am Rev Respir Dis 1992;146:888-94.
4. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Eur Respir J 1999;14:902-7.
5. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1647-52.
6. Boulet LP, Boulet V, Milot J. Chest 2002;122:2217-23.
7. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, et al. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65.
8. Patino CM, Okelo SO, Rand CS, Riekert KA, et al. J Allergy Clin Immunol 2008;122:936-43.e6.
9. Randerath W, Rühle KH. Med Monatsschr Pharm 2001;24:109-18.
10. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998;351:1225-32.
11. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315.
12. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, et al. Thorax 2009;64:476-83.
13. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996;9:687-95.
14. Weiss KB, Wagener DK. Chest 1990;98(Suppl 5):179S-84S.
15. Asthma - United States, 1982-1992. Morb Mortal Wkly Rep 1995;43:952.
16. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, et al. MMWR Surveill Summ 2002;51:1-13.
17. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, et al. MMWR Surveill Summ 2007;56:1-54.
18. Weiss KB, Gergen PJ, Crain EF. Chest 1992;101(Suppl 6):362S-75S.
19. Kemp T, Pearce N. Aust N Z J Med 1997;27:578-81.
20. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, et al. Chest 2009;135:1045-9.
21. Asthma mortality and hospitalization among children and young adults - United States, 1980-1993. Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:350-3.
22. Asthma mortality - Illinois, 1979-1994. Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:877-80.
23. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007 (NIH publication no. 08-4051); www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm. (Zugriff am 01.09.2007)
24. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:238-42.
25. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, Stealey BA, et al. Am Rev Respir Dis 1991;144:51-8.
26. Riccio MM, Proud D. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1252-63.
27. Peebles RS Jr., Permutt S, Trogias A. J Appl Physiol 1998;84:1500-5.
28. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, Upham JW, et al. Thorax 2001;56:823-6.
29. Nakae S, Ho LH, Yu M, Monteforte R, et al. J Allergy Clin Immunol 2007;120:48-55.
30. Stewart AG, Tomlinson PR, Fernandes DJ, Wilson JW, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;12:110-9.
31. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:975-81.
32. ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:744-8.
33. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1830-7.
34. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. J Allergy Clin Immunol 2002;109:189-94.
35. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, et al. Chest 2008;134:1183-91.
36. National Institutes of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication 1997; No. 97-4051.
37. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma 2009. 2. Auflage; www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma. (Zugriff am 19.07.2010)
38. Global Initiative for Asthma. GINA 2008. Global strategy for asthma management and prevention. Full article available: www.ginasthma.com.
39. Newhouse MT, Dolovich MB. N Engl J Med 1986;315:870-4.
40. Barnes PJ, Pedersen S. Am Rev Respir Dis 1993;148:51-26.
41. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, et al. Am Rev Respir Dis 1992;145:890-9.

42. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Eur Respir J 1988;1:883-9.
43. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Eur Respir J 1996;9:1427-32.
44. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, et al. Thorax 1992;47:414-7.
45. Ferlinz R. Pneumologie 1995;49:217-25.
46. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Am J Emerg Med 1992;10:301-10.
47. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Pediatrics 1993;92:513-8.
48. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, et al. Nature 1999;399:789-93.
49. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, et al. JAMA 1998;279:1181-6.
50. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, et al. N Engl J Med 1998;339:147-52.
51. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Am Rev Respir Dis 1993;147:1472-6.
52. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1862-8.
53. Health Nlo. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication 1997; No. 97-4051.
54. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Respir Med 2010;104:644-51. Epub 2009 Dec 23.
55. Alton EW, Norris AA. J Allergy Clin Immunol 1996;98:S102-5; discussion S5-6.
56. Creticos P, Burk J, Smith L, Comp R, et al. J Allergy Clin Immunol 1995;95:829-36.
57. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, Braun S, et al. Chest 1996;109:945-52.
58. Bergner M BR, Carter WB, Gilson BS. Med Care 1981;19:787-805.
59. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, et al. Lancet 1990;336:1391-6.
60. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, et al. N Engl J Med 1992;326:501-6.
61. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481-8.
62. Cheung D, Timmers MC, Zwiderman AH, Bel EH, et al. N Engl J Med 1992;327:1198-203.
63. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, et al. Respir Med 1994;88:363-8.
64. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, et al. Pulm Med 2010;10-1.
65. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, et al. N Engl J Med 1992;327:1413-9.
66. Weinberger M, Hendeles L. N Engl J Med 1996;334:1380-8.
67. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics - 2002. J Allergy Clin Immunol 2002;110(Suppl 5):S141-219.
68. Graham VLT, Rowe BH. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD002741.
69. Rosseel P, Lauwers LF, Baute L. Intensive Care Med 1985;11:241-6.
70. Habre W, Wildhaber JH, Sly PD. Anesthesiology 1997;87:585-90.
71. Hemming A, MacKenzie I, Finfer S. Thorax 1994;49:90-1.
72. Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, Kita H, et al. J Allergy Clin Immunol 2004;113:853-9.
73. Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Mayo Clin Proc 1996;71:361-8.
74. Enright PL, McNally JF, Souhrada JF. Am Rev Respir Dis 1980;122:823-8.
75. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:549-58.
76. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:753-62.
77. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, et al. N Engl J Med 2006;354:697-708.
78. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, et al. Thorax 2008;63:584-91.
79. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1002-8.
80. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, et al. N Engl J Med 2009;360:973-84.
81. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, et al. N Engl J Med 2009;360:985-93.
82. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:969-74.
83. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, et al. Am Rev Respir Dis 1992;146:76-81.
84. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Braxton-Oewns H, et al. Inhal Toxicol 1995;7:711.
85. Zeiger RS. J Allergy Clin Immunol 1992;90:478-95.
86. Hixson LJ, Kelley CL, Jones WN, Tuohy CD. Arch Intern Med 1992;152:717-23.
87. Randerath W, Rühle KH. Med Monatsschr Pharm 1999;23:6-11.
88. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, et al. Eur Respir J 2008;31:143-78.
89. Asthmaleitlinie der Deutschen Atemwegsliga e.V. (<http://www.atemwegsliga.de/download/asthmaleitlinie.pdf>). (Zugriff am 19.07.2010)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aktuelle Therapie des Asthma bronchiale

Fragen zum Thema

1. Welches ist kein typischer Befund bei Asthma bronchiale?

- A Anfallsweise auftretende Luftnot
- B Giemen (expiratorischer Stridor)
- C Verminderte Einsekundenkapazität
- D Teilreversibilität nach Bronchospasmyse

2. Welche Aussage zur Epidemiologie ist falsch?

- A Im internationalen Vergleich ergab sich bei Erwachsenen eine Asthma-Prävalenz von 2,0 bis 11,9%
- B Seit Mitte der 1990er Jahre ist eine Stabilisierung der Sterblichkeitsrate bei Asthma bronchiale festzustellen
- C Bei erstmaligem Auftreten von Luftnot nach dem 25. Lebensjahr ist die Diagnose Asthma sehr unwahrscheinlich
- D In drei Vierteln der Fälle wird Asthma vor dem 7. Lebensjahr diagnostiziert

3. Welche Aussage zur Pathogenese des allergischen Asthma bronchiale ist korrekt?

- A Die Frühsymptome (Fließschnupfen, Niesen, Luftnot) sind Folge einer IgG-vermittelten Reaktion
- B Zu den Entzündungsmediatoren bei Asthma gehören unter anderem Cysteinyl-Leukotriene
- C TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) spielt hier keine Rolle
- D Eine verzögerte Kontraktion der Atemwegsmuskulatur (Spätreaktion) ist IgE-vermittelt

4. Welche Aussage zur Diagnostik ist nicht richtig?

- A Bei der Peak-Flow-Metrie sind Schwankungen um > 15% als klinisch relevant anzusehen
- B Bei Verdacht auf Asthma bronchiale und normaler Einsekundenkapazität (FEV₁) in Ruhe kann ein Metacholin-Provokationstest Klarheit bringen
- C Bei pathologischer FEV₁ in Ruhe empfiehlt sich ein Bronchospasmysetest zur Abgrenzung gegenüber einer COPD
- D Zur Sicherung der pathogenetischen Bedeutung eines Allergens vor Beginn einer Hyposensibilisierungsbehandlung reicht ein positiver Hauttest aus

5. Was gehört nicht zu den Therapie-Zielen?

- A Reduktion der nächtlichen Symptome auf $\leq 2 \times$ /Woche
- B Vermeidung dauerhafter Schädigungen
- C Möglichst geringer Bedarf an Notfallmedikamenten
- D Regelrechte Lungenfunktion

6. Was ist nicht Teil der Basis-/Begleitmaßnahmen in der Asthma-Therapie?

- A Beseitigung von Entzündungen der oberen Atemwege
- B Vermeidung von Zigarettenrauch (aktiv und passiv!)
- C Bei gleichzeitig bestehender kardialer Indikation Umstellung auf einen β_1 -selektiven Beta-Rezeptorenblocker
- D Keine körperliche Anstrengung bei Inversionswetterlagen

7. Welche Aussage zur Stufentherapie ist korrekt?

- A Bei intermittierendem Asthma (Stadium I) werden niedrig dosierte inhalierbare Glucocorticoide empfohlen
- B Bei Stufe 2 können CysLT₁-Rezeptorantagonisten angewendet werden
- C Eine Behandlungsoption bei Stufe 3 ist ein hoch dosiertes inhalierbares Glucocorticoid plus ein langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum
- D Bei Stufe 4 wird eine Monotherapie mit Omalizumab empfohlen

8. Welche Aussage zur Wirkung von Glucocorticoiden bei Asthma bronchiale ist nicht richtig?

- A Sie verringern die bronchiale Hyperreagibilität
- B Sie unterdrücken die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren
- C Es gibt keine Hinweise darauf, dass sie einen irreversiblen Umbau der Schleimhaut verhindern können
- D Sie reduzieren das Ausmaß der Obstruktion

9. Welche Aussage zur bronchospasmytischen Therapie bei Asthma bronchiale ist nicht korrekt?

- A Kurzwirksame Beta₂-Sympathomimetika werden als Bedarfstherapie angewendet
- B Salmeterol kann aufgrund seines raschen Wirkungseintritts auch zur Anfallskupierung eingesetzt werden
- C Ipratropiumbromid sollte nur dann eingesetzt werden, wenn unter Beta₂-Sympathomimetika Nebenwirkungen auftreten
- D Theophyllin wird wegen seines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles als Mittel der letzten Wahl angesehen

10. Wobei handelt es sich um eine sinnvolle fixe Kombination zur Therapie des Asthma bronchiale?

- A Kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum + inhalierbares Glucocorticoid
- B Theophyllin + kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum
- C Kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum + Cromoglicinsäure
- D Inhalierbares Glucocorticoid + langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum

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

Lösungen aus Heft 6/2010:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Aktuelle Therapie des Asthma bronchiale

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. 2760809002041970019; 1.1.-31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.-31.12.2010)

für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolviertes „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	Abonentennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten 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. September 2010 bis
15. Oktober 2010)

	AMT-Redaktion, Stuttgart	

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Oktober 2010** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Psychiatrische Störungen bei HIV-positiven Patienten

Gabriele Arendt und Thorsten Nolting, Düsseldorf

Zu Beginn der AIDS-Pandemie waren psychiatrische Störungen auf den schlechten physischen Zustand der Patienten, auf Virus-assoziierte Gehirnerkrankungen oder auf problematische Lebensumstände zurückzuführen. Nach Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) nahmen psychiatrische Störungen auf dem Boden eines schlechten Allgemeinzustands und die Inzidenz der HIV(human immunodeficiency virus)-assoziierten Demenz ab. Nach wie vor treten aber häufig affektive Störungen auf, was insbesondere aufgrund des negativen Einflusses auf die Therapieadhärenz von Bedeutung ist. Ebenfalls nicht selten bei HIV-Patienten sind Drogengebrauch und Persönlichkeitsstörungen. Unter den antiretroviralen Medikamenten provoziert vor allem Efavirenz psychiatrische Symptome (Verwirrheitszustände, Alpträume, Depressionen). Bedeutsam für Ärzte, die HIV-Patienten betreuen, sind Kenntnisse über Interaktionen zwischen in der Psychiatrie angewendeten Medikamenten und der HAART, die im schlimmsten Fall durch Induktion ihrer Abbausysteme unwirksam werden kann. Die Betreuung psychiatrisch kranker HIV-Patienten ist eine medizinische und menschliche Herausforderung.

Arzneimitteltherapie 2010;28:269–76.

In den frühen Jahren der HIV-Pandemie (1981–1989) wurden Inzidenz und Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen bei HIV-Patienten mangels guter Studien überschätzt. In den Folgejahren begann dann eine strukturiertere Forschung, bei der standardisierte psychiatrische Interviewtechniken eingesetzt wurden [3, 24]. Zu Beginn dieses Jahrtausends wurden dann getrennt Daten für Frauen erhoben, da bekannt ist, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für bestimmte psychiatrische Erkrankungen (z.B. für depressive Episoden mit wahnhaften Inhalten) haben [20, 26]. Die wenigen guten Studien stammen überwiegend aus den USA; europaweit gibt es kaum Untersuchungen zu psychiatrischen Erkrankungen bei HIV-Patienten. HIV-Spezialisten sind sich bewusst, dass psychiatrischen Erkrankungen größere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss, da sie zu mangelnder Compliance und damit zu einer negativen Beeinflussung der HIV-Erkrankung führen können.

Übereinstimmend sprechen Forschungsergebnisse dafür, dass insbesondere Depressionen mit wahnhaften Inhalten, Drogengebrauch sowie Persönlichkeits- und Anpassungsstörungen in Populationen HIV-infizierter Patienten häufiger sind als in HIV-negativen Bevölkerungsgruppen.

Affektive Störungen

Im Verlauf der HIV-Infektion können primäre und sekundäre affektive Erkrankungen auftreten. Die Diagnose einer primären affektiven Erkrankung setzt voraus, dass der Patient bereits vor Diagnosestellung seiner HIV-Infektion psychisch auffällig war. Eine chronische Intoxikation oder Entzugssymptome müssen ausgeschlossen sein. Außerdem

dürfen die Leitsymptome einer Depression mit oder ohne wahnhaftige Züge oder einer bipolaren Psychose nicht Nebenwirkung der hochaktiven antiretroviralen Therapie sein. In **Tabelle 1** sind die diagnostischen Kriterien für affektive Erkrankungen gemäß DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) dargestellt.

Singuläre manische Episoden

Die primäre Manie hat eine Lebenszeitprävalenz von 1–2% in der Allgemeinbevölkerung und 2,8–6,5% bei Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen [7]. Zur Prävalenz der Manie bei HIV-infizierten Patienten gibt es keine Untersuchungen. Auch zur Häufigkeit manischer Psychosen bei Patienten in Früh- und Spätstadien gibt es keine Studien. Psychotische Erkrankungen bei HIV-Patienten werden auch heute noch meist in Spätstadien, also in AIDS-definierten Erkrankungsphasen, gesehen, sind aber wahrscheinlich im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART; heute zur Verfügung stehende Arzneistoffe siehe **Tabelle 2**) seltener geworden.

Bei HIV-infizierten Patienten gibt es zwei Typen der Manie: eine präexistente Manie, die bereits vor Diagnosestellung der HIV-Infektion bestand, und eine Manie AIDS-definierter Spätstadien, die mit einer HIV-assoziierten Demenz verbunden ist [12]. In Spätstadien der HIV-Infektion treten häufiger manische Symptome auf als in der HIV-negativen Bevölkerung.

Prof. Dr. med. Gabriele Arendt, Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: arendtg@uni-duesseldorf.de; Thorsten Nolting, Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf, Rheinische Kliniken/LVR, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf, E-Mail: thorsten.nolting@lvr.de

Tab. 1. Diagnostische Kriterien für affektive Erkrankungen gemäß DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)

Diagnose	DSM-IV-Kriterien	Schweregrade
Bipolare Erkrankung der Kategorie I – singuläre manische Episode	Auftreten einer einzigen manischen Episode ¹ , in der Vergangenheit keine depressiven Episoden mit wahnhaften Inhalten	– Mild, mäßiggradig, schwer – Mit psychotischen Symptomen – In partieller Remission – In voller Remission – Unspezifisch
Bipolare Erkrankung des Typs I	Gegenwärtig oder in der Vorgeschichte eine oder mehrere Episoden einer Depression mit wahnhaften Inhalten ² oder mindestens eine manische oder bipolare Episode	– Mild, mäßiggradig, schwer – Mit psychotischen Symptomen – In partieller Remission – In voller Remission – Unspezifisch
Bipolare Erkrankung des Typs II	Gegenwärtig oder in der Vergangenheit eine oder mehrere Episoden einer depressiven Erkrankung mit wahnhaften Inhalten ² , wenigstens eine hypomanische Episode, in der Vergangenheit keine manische oder gemischte Episode	– Mild, mäßiggradig, schwer – Mit psychotischen Symptomen – In partieller Remission – In voller Remission – Unspezifisch
Depression	Depressive Stimmung, Anhedonie, Schlafstörungen, Appetitmangel und Gewichtsverlust, Energiemangel, erhöhte oder verminderte psychomotorische Aktivität, Konzentrationsschwächen, Schuld- oder Wertlosigkeitsgefühl, Suizidideen; jedes Symptom sollte länger als 2 Wochen bestehen	– Ausgeprägt: mehr als 5 der genannten Kriterien – Geringgradig: 2–4 Symptome – Dysthymie ³

¹ gehobene, expansive oder reizbare Stimmung über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche (bei Hospitalisierung auch kürzer), wobei mindestens 3 der folgenden Symptome bestehen: Selbstüberschätzung, geringer Schlafbedarf, ungebremster Redefluss, Ideenflucht, Ablenkbarkeit, Hyperaktivität, emotionale und moralische Enthemmung; ² die emotionalen Symptome stehen nicht in Zusammenhang mit schizophreniformen Erscheinungen; ³ Dysthymie: depressive Verstimmung über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren; während der depressiven Verstimmung bestehen mindestens 2 der folgenden Symptome: Appetitlosigkeit/übermäßiges Bedürfnis zu essen, Schlaflosigkeit/übermäßiges Schlafbedürfnis, Energiemangel/Erschöpfung, geringes Selbstwertgefühl, Konzentrationsstörungen/Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, Gefühl der Hoffnungslosigkeit

Klinische Symptome der AIDS-assoziierten Manie sind:

- Gereizte, mehr als gehobene Stimmung
- Gedächtnis- und Konzentrationsschwächen als Zeichen der assoziierten Gehirnerkrankung
- Überwiegend chronischer Verlauf, kaum Spontanremissionen [6]; ohne Dauerbehandlung kommt es zum Rückfall

Therapie

Manische Erkrankungen in Frühstadien der HIV-Infektion werden – wie auch in der HIV-negativen Population – mit Lithiumsalzen, Antipsychotika und Antiepileptika (Carbamazepin und Valproinsäure) behandelt (Tab. 3). Antipsychotika müssen wegen ihrer anticholinergen Effekte mit

Tab. 2. Zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung stehende Arzneistoffe

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff (Abkürzung)	Handelsname
Nucleosidische/nucleotidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI):	
Zidovudin (AZT)	Retrovir®
Lamivudin (3TC)	Z. B. Epivir®
AZT + 3TC	Combivir®
Abacavir (ABC)	Ziagen®
AZT + 3TC + ABC	Trizivir®
3TC + ABC	Kivexa®
Didanosin (ddI)	Videx®
Stavudin (d4T)	Zerit®
Tenofovir (TDF)	Viread®
Emtricitabin (FTC)	Emtriva®
FTC + TDF	Truvada®
FTC + TDF + EFV	Atripla®
Nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI):	
Nevirapin (NVP)	Viramune®
Efavirenz (EFV)	Sustiva®
Etravirine (ETV)	Intence®

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff (Abkürzung)	Handelsname
Protease-Inhibitoren (PI):	
Saquinavir (SQV)	Invirase500®
Indinavir (IDV)	Crixivan®
Nelfinavir (NLV)	Viracept®
Ritonavir (RTV)	Norvir®
Fosamprenavir (APV)	Telzir®
Lopinavir/Ritonavir (LPV)	Kaletra®
Atazanavir (ATV)	Reyataz®
Tipranavir (TPV)	Aptivus®
Darunavir (DRV)	Prezista®
Fusions-Inhibitoren:	
Enfuvirtid T20	Fuzeon®
Integrase-Inhibitoren:	
Raltegravir	Isentress®
CCR5-Antagonisten:	
Maraviroc	Celsentri®

Tab. 3. Psychopharmakotherapie singularer manischer Episoden/bipolarer Störungen Typ I und II bei HIV-Patienten

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Handelsname	Dosierungsempfehlungen	Zulassung (lt. Fachinformationen)	Bemerkungen
Antipsychotika				
Risperidon	Z. B. Risperdal®	1 bis 4 mg/d	Zugelassen u. a. zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Episoden	
Quetiapin	Seroquel®	400 bis 800 mg/d	Zugelassen u. a. zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen und von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen sowie zur Prävention von Rückfällen bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat	
Olanzapin	Zyprexa®	Initial 10 (Kombinationstherapie) bis 15 (Monotherapie) mg/d, dann bis 20 mg/d	Zugelassen u. a. zur Behandlung mäßig schwerer bis schwerer manischer Episoden und zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat	
Aripiprazol	Abilify®	15 (bis maximal 30) mg/d	Zugelassen u. a. für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer erneuten manischen Episode bei Patienten, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol angesprochen haben	
Ziprasidon	Zeldox®	Akutphase: 2 × 40 bis 2 × 80 mg/d; Erhaltungstherapie: 2 × 20 mg/d	Zugelassen u. a. zur Behandlung manischer oder gemischter Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen)	
Antiepileptika				
Valproinsäure	Z. B. Ergenyl® chrono	Bis zu 2 000 mg/d	Zugelassen u. a. zur Behandlung akuter Manien und zur Prophylaxe bipolarer Störungen	Cave: hepatotoxisch → Einsatz als Phasenprophylaktikum meist begrenzt, insbesondere bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Lebererkrankung (Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion, Mycobacterium-avium-Infektion)
Carbamazepin	Z. B. Tegretal®	Bis zu 1 200 mg/d	Zugelassen u. a. zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn die Therapie mit Lithiumsalzen versagt hat, wenn es unter Lithiumsalzen zu schnellen Phasenwechseln kam oder wenn Lithiumsalze kontraindiziert sind	Cave: knochenmarktoxisch; kann den Metabolismus der HAART steigern und dadurch zum Wirkungsverlust führen
Lamotrigin	Z. B. Lamictal®	Bis zu 200 mg/d	Nicht zur Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert!	
Mood-Stabilizer				
Lithiumsalz	Z. B. Quilonum® retard	1–0–1 Tbl./d	Zugelassen u. a. zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major-Depression; zur Behandlung der manischen Episode, gegebenenfalls in Kombination mit Antipsychotika; zur Behandlung bestimmter akuter Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva	

großer Sorgfalt angewendet werden. Die Nebenwirkungen sind bei HIV-Patienten deutlich schwerer ausgeprägt als in HIV-negativen Populationen und werden bereits im Niedrigdosisbereich relevant. Schlimmstenfalls kann es zur Entwicklung eines lebensbedrohlichen, schwer therapierbaren *Hyperthermiesyndroms* kommen. Ursache ist eine Störung dopaminerger Systeme durch das HI-Virus. Man sollte

daher bevorzugt atypische Antipsychotika wie *Risperidon*, *Quetiapin* und *Olanzapin* einsetzen. Diese Substanzen haben gegenüber konventionellen Antipsychotika zudem den Vorteil, dass sie nicht negativ mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie interagieren. Der Gebrauch von *Valproinsäure* als Phasenprophylaktikum ist meist durch die Hepatotoxizität der Substanz begrenzt,

insbesondere bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Lebererkrankung (Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion, Mycobakterium-avium-Infektion).

Carbamazepin ist – wie auch viele Substanzen der hochaktiven antiretroviralen Therapie – knochenmarktoxisch und kann den Metabolismus der HAART steigern, so dass die Substanzen schneller umgesetzt und damit ineffektiv werden. Eine Alternative stellt Lamotrigin dar, das diese Probleme nicht provoziert.

Bipolare Erkrankungen Typ I und II

Bipolare Erkrankungen Typ I und II nach DSM-IV (Tab. 1) treten bei HIV-infizierten Patienten meist parallel zur HIV-assoziierten Demenz auf. Psychotische Symptome sind ein negativer Krankheitsprädiktor, insbesondere dann, wenn sie trotz eingeleiteter neuroleptischer Therapie floride bleiben. Die hochaktive antiretrovirale Therapie kann diesen Verlauf offensichtlich nicht positiv beeinflussen. Es müssen hochpotente Antipsychotika im Niedrigdosisbereich angewendet werden (Tab. 3).

Depressive Störungen

Im Rahmen der HIV-Infektion können leichte, mäßige, aber auch schwere depressive Episoden (DSM-IV-Kriterien siehe Tabelle 1) auftreten. Leichte und mäßige Episoden ohne wahnhaftige Inhalte können Reaktionen auf die HIV-Infektion oder Therapie Nebenwirkungen sein; die sehr häufig

angewendete antiretrovirale Substanz Efavirenz (Sustiva®) provoziert beispielsweise depressive Phasen.

Schwere depressive Erkrankungen sind meist gegenüber der HIV-Infektion präexistent und offenkundig nicht mit dieser in Verbindung zu bringen.

Die Lebenszeitprävalenz schwerer depressiver Episoden mit wahnhaften Inhalten beträgt nach US-amerikanischen Studien in der Gruppe der 30- bis 44-Jährigen bei Männern 3 bis 13% und bei Frauen 5 bis 21%; deutsche Zahlen sind vergleichbar. Depressive Homosexuelle und Männer, die i. v. Drogen konsumieren und depressiv sind, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine HIV-Infektion zu erwerben; die Lebenszeitprävalenz schwerer depressiver Episoden beträgt in diesen Gruppen zwischen 25 und 35%, es besteht also gegenüber dem oben genannten Kollektiv der 30- bis 44-Jährigen ein deutlich erhöhtes Risiko. Frauen haben grundsätzlich ein höheres Risiko, an depressiven Störungen zu erkranken, als Männer, insbesondere, wenn sie i. v. Drogen konsumieren oder Partner aus dieser Personengruppe haben; in diesem Fall beträgt die Lebenszeitprävalenz bis zu 40% [9].

In einer Studie, die die Assoziation zwischen HIV-Serostatus, Streit in der Partnerschaft und Suizidrisiko bei Frauen untersuchte, berichteten 50% von 611 untersuchten HIV-positiven Frauen über depressive Phasen, darunter insbesondere Frauen mit chronischen Drogenproblemen [15].

Neuere Studien [5] weisen nach, dass in den USA die Hospitalisierung von Frauen mit HIV-Infektion und psychiatrischen Diagnosen von 1994 bis 2004 noch einmal deutlich angestiegen ist; sie beträgt in der zitierten Studie 73%. Dies wird darauf zurückgeführt, dass Menschen mit HIV-Infektionen heutzutage länger leben und somit die Wahrscheinlichkeit, an einer HIV-abhängigen oder -unabhängigen psychischen Störung zu erkranken, größer wird.

Seit den frühesten Tagen der Pandemie haben sich Kliniker mit der Prävalenz der Depression bei diesen Patienten befasst. Es gibt jedoch methodologische Probleme, gute klinische Studien durchzuführen, da die Dunkelziffer sehr hoch ist [28]. Mehrere Studien [8, 22, 27] fanden eine besonders hohe Depressionsprävalenz bei älteren HIV-Positiven, was insbesondere deshalb wichtig ist, weil man in Zukunft mit einem deutlich höheren Anteil HIV-positiver Menschen über 55 Jahre rechnet.

Lyketsos et al. stellten fest, dass depressive Symptome mit Fortschreiten der Immunschwäche an Frequenz und Schwere zunehmen, wobei schwere depressive Episoden mit wahnhaften Inhalten häufig unmittelbar vor dem Ausbruch von AIDS auftreten [24]. Atkinson und Grant beschrieben 1994 eine 25-prozentige kumulative Zweijahresinzidenz schwerer depressiver Episoden bei HIV-Patienten mit asymptomatischen, milde symptomatischen oder AIDS-definierten Infektionen [4].

Ob der Verlauf affektiver Erkrankungen bei HIV-Patienten mit Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz (Tab. 4) in Zusammenhang steht, ist heute noch nicht bekannt.

Bei HIV-infizierten Patienten kann eine primäre, schwere depressive Episode mit wahnhaften Inhalten vor oder nach Feststellung der HIV-Infektion zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten. Sogenannte Life events können ebenfalls depressive Episoden provozieren. Auch heute

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. HIV-assoziierte Demenz und Vorstufen (Definitionen)

Asymptomatisches, HIV-1-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit (ANDP):
<ul style="list-style-type: none"> - Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen (verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen, visuelle Informationsverarbeitung); die Ergebnisse von mindestens 2 standardisierten Tests liegen außerhalb der einfachen Standardabweichung - Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht - Die Dauer der Defizite beträgt mehr als 1 Monat - Andere Gründe für ein ANDP sind ausgeschlossen, d. h. es dürfen keine schwere depressive Episode, keine Psychose und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen
HIV-1-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (MNCD):
<ul style="list-style-type: none"> - Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten neuropsychologischen Tests liegen außerhalb der einfachen Standardabweichung - Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar (→ der Patient klagt über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion; Bestätigung oder primäres Erwähnen der genannten Defizite durch Familie und/oder Partner) - Die Defizite dauern länger als 1 Monat - Andere Ursachen für die Symptome sind ausgeschlossen (psychiatrische Erkrankungen, Drogen- u./o. Alkoholmissbrauch)
HIV-assoziierte Demenz (HAD):
<ul style="list-style-type: none"> - Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens 2 psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung - Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen - Die Beeinträchtigung besteht seit mehr als einem Monat - Andere Ursachen sind ausgeschlossen

noch werden psychisch kranke Patienten häufig nicht auf eine HIV-Infektion getestet, daher nicht primär präventiv versorgt und – wenn sie infiziert sind – häufig nicht konsequent antiretroviral behandelt, da die Therapieadhärenz depressiver Menschen sehr niedrig ist [30].

Es ist bei depressiven wie auch bei manischen und bipolar erkrankten Patienten wichtig, primäre Depressionen von depressiven Symptomen zu trennen, die Teilaspekt einer HIV-assoziierten Demenz sind. Bei Individuen mit einer HIV-assoziierten Demenz treten depressive Symptome in Zusammenhang mit kognitiven und motorischen Defiziten auf, die durch neuropsychologische Screening-Untersuchungen diagnostiziert werden können [1, 2]. In den Zusatzuntersuchungen finden sich Verlangsamungen der psychomotorischen Geschwindigkeit sowie aller geschwindigkeitsabhängigen kognitiven Leistungen. Die kraniale Kernspintomographie zeigt in Frühstadien Läsionen in den Basalganglien sowie in den hemisphärischen Marklagern, einen Hypometabolismus in subkortikalen Kernstrukturen (Positronen-Emissions-Tomographie) und eine Hochregulation glialer Marker in der Magnet-Resonanz-Spektroskopie. Von Giesen et al. zeigten 2001 [16], dass eine depressive Stimmung die Testung der psychomotorischen Geschwindigkeit nicht beeinflusst und dass beide Symptomenkomplexe bei HIV-infizierten Menschen unabhängig voneinander existieren können.

In der an der Ostküste der USA durchgeführten Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) wurden die Krankheitsprogression von der Diagnosestellung der HIV-Infektion bis zur AIDS- und Demenz-Manifestation, Überlebenszeiten und primäre Intelligenz analysiert sowie Alter und somatische Symptome der Depression als signifikante Prädiktoren für die Progression der HIV-Infektion und das Überleben der Patienten identifiziert. Somatische Depressionssymptome (Schlafstörungen, Appetitmangel, Obstipation) waren klar mit kürzerer Überlebensdauer assoziiert [14]. Evans et al. berichteten über eine doppelt so hohe Mortalitätsrate HIV-positiver Frauen mit chronischer Depression im Vergleich zu HIV-positiven Frauen ohne psychische Erkrankung [13]. Cook und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass HIV-positive Frauen mit psychischen Erkrankungen, also auch Frauen mit depressiven Störungen, deutlich seltener die hochaktive antiretrovirale Therapie zuverlässig einnahmen als diejenigen, deren psychiatrische Erkrankung sich als gut behandelbar erwies [10]. In einer prospektiven Kohortenstudie von HIV-positiven männlichen Individuen stellten Jia et al. fest, dass familiäre Unterstützung und hohe CD4⁺-Zellzahl Prädiktoren für eine gute Prognose bei HIV-Patienten sind, wohingegen depressive Symptome bei Diagnosestellung prädiktiv für eine negative gesundheitliche Entwicklung und sexuelles Risikoverhalten sind [21]. Dies scheint auch für weibliche Kohorten zu gelten [17, 20].

Zusammenfassend sind depressive Erkrankungen bei HIV-positiven Männern und Frauen ein zusätzliches Gesundheitsrisiko und negativer Prädiktor für die gesamtgesundheitliche Entwicklung dieser Patienten.

Therapie

Zur Therapie von Depressionen bei HIV-Infizierten eignen sich besonders die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-

Inhibitoren (SSRI), da das HI-Virus im Gehirn einen relativen Serotoninmangel provoziert. Es können aber auch alle anderen in **Tabelle 5** aufgeführten Arzneistoffe angewendet werden. Nur bei den klassischen trizyklischen Antidepressi-

Tab. 5. Pharmakotherapie von Depressionen bei HIV-Patienten

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Handelsname	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) und nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI)			
Amitriptylin	Z. B. Saroten®	25–50	100–300
Amitriptylinoxid	Z. B. Equilibrin®	30–60	100–300
Clomipramin	Z. B. Anafranil®	25–50	100–250
Doxepin	Z. B. Aponal®	25–50	100–300
Imipramin	Z. B. Tofranil®	25–50	100–300
Maprotilin	Z. B. Ludiomil®	25–50	100–225
Nortriptylin	Nortrilen®	25–50	50–200
Trimipramin	Z. B. Stangyl®	25–50	100–300
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)			
Citalopram	Z. B. Cipramil®	20	20–40
Escitalopram	Cipralax®	10	10–20
Fluoxetin	Z. B. Fluclin®	20	20–40
Fluvoxamin	Z. B. Fevarin®	50	100–250
Paroxetin	Z. B. Seroxat®, Tagonis®	20	20–40
Sertralin	Z. B. Gladem®, Zoloft®	50	50–100
Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)			
Moclobemid	Z. B. Aurorix®	150	300–600
Tranlycypromin	Jatrosom®	10	20–40
Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)			
Venlafaxin	Z. B. Trevilor®	37,5–75	75–225
Duloxetin	Cymbalta®	30–60	60
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)			
Reboxetin	Z. B. Edronax®	4–8	10–100
Alpha₂-Rezeptorantagonisten			
Mianserin	Z. B. Mianeurin®	30	60–120
Mirtazapin	Z. B. Remergil®	15	15–45
Selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer			
Bupropion	Elontril®	150	150–300
Melatonin-Rezeptorantagonisten und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptorantagonisten			
Agomelatin	Valdoxan®	25	25–50
Nichtklassifizierte Antidepressiva			
Trazodon	Z. B. Trazodon HEXAL	50–100	200–400
Weitere			
Lithiumsalze	Z. B. Quilonum® retard		1–0–1 Tbl./d

va (z. B. Amitriptylin) sind mögliche Interaktionen mit der HAART zu berücksichtigen (Induktion des Abbaus).

Schizophrene Psychosen

In der Literatur wird die Prävalenz schizophrener beziehungsweise schizophreniformer Psychosen bei HIV-Infizierten mit 4 bis 19% angegeben [11]. An diesen Zahlen hat sich bis heute nichts geändert. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die HIV-Infektion Schizophrenien provoziert, wohl aber provozieren schizophrene Erkrankungen ein Risikoverhalten, dass eine HIV-Infektion nach sich ziehen kann. Somit müssen schizophrene Patienten sehr sorgfältig auf ihr sexuelles Risikoverhalten hin befragt werden.

Die generelle Prävalenz der Schizophrenie beträgt 1 bis 2% in der Gesamtbevölkerung. Schizophrenien werden meist im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, neu auftretende Erkrankungen nach dem vierzigsten Lebensjahr sind eine Seltenheit. In der HAART-Ära, also nach 1996, existieren kaum aussagekräftige Studien zur Prävalenz der Schizophrenie bei HIV-positiven Patienten/-innen.

Bei HIV-Infizierten neu auftretende schizophrene Psychosen stehen meist in Zusammenhang mit einer dementiven Entwicklung, opportunistischen Infektionen oder chronischem Drogengebrauch.

Die Ätiologie der Schizophrenie wird durch komplexe Interaktionen genetischer und umweltbedingter Faktoren bestimmt. Bei HIV-Infizierten erstmals auftretende Psychosen werden der direkten Virusaktivität, opportunistischen Infektionen oder der Interaktion zwischen HIV und opportunistischen Erregern zugeordnet [18]. Der prädisponierende Befall subkortikaler Strukturen und der Temporalregion durch das HI-Virus mag in der Ätiologie psychotischer Symptome bei diesen Patienten eine Rolle spielen.

In der Diagnostik gilt es, isolierte psychotische Symptome von psychotischen Syndromen und Erkrankungen zu unterscheiden. Entsprechend der DSM-IV-Klassifikation sind Symptome wie Sinnestäuschungen, Halluzinationen, Inkohärenz des Denkens und Verhaltensauffälligkeiten klassische Schizophreniesymptome. Wenn isolierte psychotische Symptome wie Wahnideen oder akustische Halluzinationen sich im Verlauf einer klinisch manifesten HIV-assozierten Demenz entwickeln, lautet die Diagnose „HIV-assozierte Demenz mit inhaltlichen Denkstörungen oder Halluzinationen“. Der Patient ist auf die Manifestation eines Delirs oder einer schizophrenen Psychose hin zu beobachten. Wenn ein psychotisches Symptom aus einem akuten oder chronischen Drogengebrauch resultiert, spricht man von einer „Drogen-induzierten Psychose“.

Die klinische Präsentation einer im Rahmen einer zeitgleich manifesten HIV-Infektion neu auftretenden Psychose ist variabel. Inhaltliche Denkstörungen bestimmen das klinische Bild, insbesondere Verfolgungs- und Ausbreitungswahn sowie körperbezogene Symptome. In den meisten Fällen berichten Patienten auch über eine Lockerung des assoziativen Denkens. Bei den Wahrnehmungsstörungen überwiegen auditive Halluzinationen. Affektive Auffälligkeiten begleiten meist die HIV-assozierte Schizophrenie oder schizophrene Psychose, vor allem Angst und Depression, Euphorie und Irritabilität.

Die meisten Studien über HIV-assozierte Psychosen wurden vor der HAART-Ära durchgeführt, woraus indirekt geschlossen wird, dass die Prognose heutzutage günstiger sein mag. Psychotische Symptome, die im Verlauf einer HIV-assozierten Demenz auftreten, gelten als ungünstiger Prognosefaktor. Frühe Studien berichteten von rascher Verschlechterung und Tod des Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Erkrankungsbeginn [29].

Therapie

Die Behandlungsprinzipien stimmen mit denen bei entsprechenden Psychosen des HIV-negativen Patienten überein. Zur Behandlung der erstmalig im Verlauf der HIV-Infektion auftretenden Psychose haben sich hoch- und niederpote Antipsychotika als gleichermaßen effektiv erwiesen. Die therapeutische Dosis beträgt 1/10 bis 1/3 der zur Behandlung primärer Schizophrenien eingesetzten Dosierungen. Eine Besserung tritt meist innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen ein. Die im Vergleich zur Behandlung der primären Schizophrenien deutlich geringeren Dosierungen sind am ehesten auf die HIV-induzierten Funktionsänderungen der Zielstrukturen (Basalganglien) zurückzuführen. Der Arzt darf nie außer Acht lassen, dass HIV-Patienten extrem empfindlich auf Antipsychotika reagieren [19].

Nebenwirkungen der hochaktiven antiretroviralen Therapie

Der nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer Efavirenz (Tab. 2) kann in den ersten Wochen der Einnahme ein akutes, dem LSD-Rausch ähnliches Bild hervorrufen. Dies wird einem zu hohen Serumspiegel des Arzneistoffs zugeordnet und zwingt zum Absetzen von Efavirenz.

Die durch Efavirenz induzierten Alpträume hingegen werden nur von manchen Patienten so wenig toleriert, dass das Präparat abgesetzt werden muss. Bei mehrmonatiger bis mehrjähriger Einnahme können depressive Episoden mit Antriebs- und Lustlosigkeit auftreten. Es ist im Einzelfall zu entscheiden, ob die antiretrovirale Therapie geändert oder der Patient antidepressiv behandelt werden soll.

Persönlichkeitsstörungen

Insbesondere in US-amerikanischen Studien wird diskutiert, ob Persönlichkeitsstörungen ein Risikofaktor für den Erwerb einer HIV-Infektion sind. In Populationen von Menschen mit Persönlichkeitsstörungen erweisen sich klassische Präventivmaßnahmen (z. B. Gesundheitserziehung) als wirkungslos.

Die Persönlichkeit wird definiert durch emotionale und Verhaltenscharakteristika beziehungsweise durch Charakterzüge, die das Sozialverhalten eines Individuums voraus sagbar machen. Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung fügen sich selbst durch ihr Verhalten fortgesetzt Schaden zu. Man kann Persönlichkeiten in extro- und introvertierte, stabile und instabile Persönlichkeiten trennen. Extrovertierte Persönlichkeiten sind gegenwartsorientiert, vermitteln ihre Empfindungen sehr direkt und suchen Bestätigung. Diese Menschen sind emotionsgesteuert und ihre primäre Motivation ist meist die sofortige Beseitigung von Unlust-

gefühlen. Introvertierte Persönlichkeiten sind zukunfts- bzw. vergangenheitsorientiert, intellektuell gesteuert und scheuen Konsequenzen. Logisches Denken dominiert ihre Gefühle. Der Begriff „stabile/instabile Persönlichkeiten“ bezieht sich auf das emotionale Ausdrucksverhalten von Menschen; stabile Individuen verlieren selten die emotionale Kontrolle und gewinnen diese bei kurzfristigen Destabilisierungen rasch zurück, was instabilen Persönlichkeiten nicht möglich ist. In der Forschung über Persönlichkeitsstörungen fanden sich Verbindungen zwischen Extrovertiertheit, Neurotizismus sowie Drogen- und Alkoholgebrauch. Die wenigen existierenden Studien sprechen von einer höheren Inzidenz von Persönlichkeitsstörungen unter HIV-positiven Patienten [23].

Suizidales Verhalten

In der „Vor-HAART-Ära“ gab es Studien, in denen bei HIV-Patienten ein dreifach erhöhtes Suizidrisiko festgestellt wurde [25]. Ob das Suizidrisiko seit der Möglichkeit der HAART deutlich niedriger liegt, ist nicht abschließend untersucht. Sicher ist hingegen, dass das Suizidverhalten stark positiv mit psychiatrischen Erkrankungen korreliert, in erster Linie mit schweren depressiven Episoden, bipolaren und schizophrenen Psychosen sowie Drogengebrauch. Frauen sollen gegenüber Männern ein noch höheres Suizidrisiko haben.

Drogenkonsum

Drogenkonsum ist ein Hauptrisikofaktor für den Erwerb einer HIV-Infektion, was sich sowohl auf intravenös applizierte Drogen als auch auf sexuelles Risikoverhalten bezieht. Der Anteil an Drogenkonsumenten unter HIV-positiven und -negativen homosexuellen Männern ist gleich groß. Auch die Rückfallrate ist in beiden Gruppen vergleichbar.

Alkohol und andere Drogen sensibilisieren zerebrale Rezeptoren für das HI-Virus und erleichtern ihm das Eindringen ins Gehirn. Nur durch klinische Verlaufsuntersuchungen ist es möglich, Drogen- von Viruseffekten auf das Gehirn zu trennen.

HIV-positive, Drogen konsumierende Menschen müssen von erfahrenen Suchttherapeuten behandelt werden, um Abstinenz zu erreichen und so schweren Gehirnschäden vorzubeugen.

Die Kriterien für Substanzmissbrauch und -abhängigkeit nach DSM-IV sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Fazit

Zusammenfassend ist die Mehrheit der psychiatrischen Erkrankungen in HIV-positiven Populationen häufiger als in HIV-negativen. Die HIV-Infektion und gleichzeitig bestehende psychische Erkrankungen führen auch heute noch zu einer Doppelstigmatisierung betroffener Menschen. Sie brauchen multidisziplinäre Betreuungskonzepte, die nicht nur medizinische Fachdisziplinen, sondern auch beispielsweise die Sozialpädagogik integrieren. Auch in den Industrieländern sind die Betreuungskonzepte für diese Menschen noch nicht umfassend genug.

Tab. 6 Kriterien für Substanzmissbrauch und -abhängigkeit nach DSM-IV

<p>Substanzmissbrauch liegt vor, wenn mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit, einer geregelten Alltagstätigkeit nachzugehen; Verwahrlosung von Kindern und Haushalt - Wiederholter Drogengebrauch im Verkehr (z. B. beim Steuern eines Autos) - Konflikte mit dem Gesetz - Trotz vermehrter sozialer Probleme Festhalten an z. B. Trinkgewohnheiten
<p>Abhängigkeit definiert sich durch mindestens 1 der folgenden Symptome mit Auftreten innerhalb von 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toleranzentwicklung - Entzugssymptome - Kontrollverlust (Einnahme länger und in größeren Mengen als beabsichtigt) - Wunsch, den Drogengebrauch zu kontrollieren - Reduktion sozialer Kontakte - Fortgesetzter Drogengebrauch trotz schwerer physischer und psychologischer Probleme - Widmung eines Großteils des Tages der Drogenbeschaffung

Psychiatric diseases in HIV-positive patients

At the beginning of the AIDS-pandemic, psychiatric disease was due to patient's bad physical condition, to HIV-associated brain disease as well as to problematic living conditions. After the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) psychiatric disease due to bad physical condition and the incidence of HIV-associated dementia declined in frequency. However, affective disorders continue to occur, which might have a negative influence on therapy adherence. Among the antiretroviral drugs, especially efavirenz provokes psychiatric symptoms such as confusion, nightmares and depression. Not rare and thus relevant for psychiatrists caring for HIV-positive patients are drug abuse and personality disorders. Furthermore, it is important for psychiatrists to learn about the possible interactions between psychiatric routine medication and HAART which might become ineffective because of metabolic pathway induction. Caring for HIV-patients with psychiatric diseases is a medical and human challenge.

Key words: HIV-infection, psychiatric disease, HAART side effects and -interactions

Literatur

1. Arendt G, Haslinger BA. Psychiatrische Erkrankungen und HIV-Infektion. *MMW* 2003;70:343-5.
2. Arendt G. Affective disorders in patients with HIV infection. *CNS Drugs* 2006;20:507-18.
3. Atkinson JH, Grant I. Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:859-64.
4. Atkinson JH, Grant I. Natural history of neuropsychiatric manifestations of HIV disease. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17:17-33.
5. Bansil P, Jamieson DJ, Posner SF, et al. Trends in hospitalizations with psychiatric diagnoses among HIV-infected women in the USA, 1994-2004. *AIDS Care* 2009;21:1432-8.
6. Bauer LO, Ceballos NA, Shanley JD, et al. Sensorimotor dysfunction in HIV/AIDS: effects of antiretroviral treatment and comorbid psychiatric disorders. *AIDS* 2005;19:495-502.
7. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 4):8-13.
8. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, et al. Effects of HIV infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS* 2004;18(Suppl. 1):27-34.
9. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:725-30.
10. Cook JA, Cohen MH, Burke J, et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30 (4):401-9.
11. Cournois F, Empfield M, Horwath E, et al. HIV seroprevalence among patients admitted to two psychiatric hospitals. *Am J Psychiatry* 1991;148:1225-30.
12. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, et al. Secondary mania in patients with HIV infection. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:353-60.

13. Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes and natural killer cells in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002;159:1752-9.
14. Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:654-70.
15. Gielen AC, McDonnell KA, O'Campo PJ, et al. Suicide risk and mental health indicators: do they differ by abuse and HIV status? *Womens Health Issues* 2005;15: 89-95.
16. von Giesen HJ, Bäcker R, Heftner H, et al. Depression does not influence basal ganglia-mediated psychomotor speed in HIV-1-infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:88-94.
17. Gonzalez JS, Penedo FJ, Antoni MH, et al. Social support, positive states of mind, and HIV treatment adherence in men and women living with HIV/AIDS. *Health Psychol* 2004;23:413-8.
18. Harris J, Jeste DV, Gleghorn A, et al. New-onset psychosis in HIV-infected patients. *J Clin Psychiatry* 1991;52:369.
19. Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, et al. Extrapyrmidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
20. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 cell count decline and depressive symptoms among HIV-seropositive women. *JAMA* 2001;285:1466-74.
21. Jia H, Uphold CR, Wu S, et al. Predictors of changes in health-related quality of life among men with HIV infection in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19:395-405.
22. Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18(Suppl. 1):49-59.
23. Lodhi PH, Thakur S. Personality of drug addicts: Eysenckian analysis. *Pers Individ Dif* 1993;15:121-8.
24. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter Aids Cohort Study. *Am J Psychiatry* 1996;153:1430-7.
25. Marzuk PM, Tierney H, Tardiff K, et al. Increased risk of suicide in persons with AIDS. *J Am Med Assoc* 1988;259:1333.
26. Morrison M, Petitto J, Ten Have T, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002;5:789-96.
27. Rabkin JG, McElhiney MC, Ferrando SJ. Mood and substance use disorders in older adults with HIV/AIDS: methodological issues and preliminary evidence. *AIDS* 2004;18(Suppl. 1):43-8.
28. Rabkin JG. HIV and depression:2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008;5:163-71.
29. Sewell DD, Jeste DV, Atkinson JH, et al. HIV-associated psychosis: a prospective, controlled study of 20 cases. *Am J Psychiatry* 1994;151:237-42.
30. Weiser SD, Wolfe WR, Bangsberg DR. The HIV epidemic among individuals with mental illness in the United States. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:186-92.

— Bücherforum —

Herzinsuffizienz

Ursachen, Pathophysiologie und Therapie

Von Erland Erdmann (Hrsg.). Unter Mitarbeit von C. Albus, F. M. Baer, K. Brockmeier, H. Diedrichs et al. 5., völlig neu bearbeitete Auflage. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. XXII, 698 Seiten, 148 Abbildungen, 93 Tabellen. Gebunden. 86,- Euro.*

Die jetzt in der 5. Auflage erschienene Ausgabe mit fast 700 Seiten und vielen ausführlichen Tabellen und Abbildungen stellt sowohl ein kompaktes Lehrbuch als auch ein ausführliches Nachschlagewerk zum Thema Herzinsuffizienz dar. Es wendet sich an einen großen Leserkreis, da neben der koronaren Herzkrankheit und den Herzrhythmusstörungen die Behandlung der Herzinsuffizienz eines der drei großen Teilgebiete der modernen Kardiologie ist.

Eine klare Gliederung mit vielen Kapiteln der einzelnen Koautoren erstreckt sich systematisch über das ganze Buch. Auf die fast zu ausführliche Darstellung der Pathophysiologie und Ätiologie der Herzinsuffizienz auf den ersten 200 Seiten einschließlich der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse bis hin zur

Molekularbiologie folgen eingehende Abhandlungen der medikamentösen Therapie mit detaillierter Beschreibung bewährter wie auch neuester pharmakologischer Entwicklungen zur Behandlung sowohl der akuten als auch der chronischen Herzinsuffizienz.

Modernste invasive Therapieverfahren und alle aktuell verfügbaren Device-Therapien werden in der Folge übersichtlich dargestellt.

Neben interventionellen Kreislauf-Unterstützungssystemen wird auch auf chirurgische Verfahren mit dem Kunstherzen eingegangen. Auch der Herztransplantation wird genügend Raum gewidmet.

Auf den letzten 100 Seiten sind die aktuellen ESC-Guidelines zur Behandlung der Herzinsuffizienz zur Vervollständigung wiedergegeben.

Viele Kapitel sind übersichtlich mit einer Zusammenfassung abgeschlossen, alle Kapitel besitzen einen ausführlichen Literaturnachweis im Anhang. Die Tabellen und Abbildungen sind modern und verständlich konzipiert. Leider sind im Register nicht alle typischen Stichwörter zu finden. Die jüngste Auflage des Buchs ist um neue Verfahren wie beispielsweise CRT (kardiale Resynchronisationsthe-



rapie) oder CCM (kardiale Kontraktionsmodulation) ebenso erweitert worden wie um die Darstellung psychosomatischer Aspekte, die Behandlung älterer Menschen und die Bedeutung von Sport zur Behandlung der Herzinsuffizienz.

Letztlich ist das Buch eine Bereicherung für jeden Arzt, der Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz in der Praxis oder Klinik täglich behandeln muss. Es ist sowohl zum Nachschlagen für den schnellen Leser als auch für das eingehende Studium geeignet.

Dr. med. Christoph Scholl,
Heilbronn

Teriparatid – ein Überblick

Gabriele Lehmann und Gunter Wolf, Jena

Teriparatid (Forsteo®) ist ein den Knochenaufbau stimulierendes Peptidhormon. Die Behandlung mit Teriparatid führt zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte und zu einer Steigerung des Knochenumbaus. In histomorphometrischen Studien konnten Effekte auf Knochenstruktur, -masse und -qualität nachgewiesen werden. Mit einer Dosierung von 20 µg – einmal täglich subkutan appliziert – konnte eine Senkung des Frakturrisikos bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose, bei Männern mit idiopathischer oder hypogonadaler Osteoporose und bei Patienten beiderlei Geschlechts mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose erzielt werden. Die Begrenzung der Therapiedauer und die hohen Therapiekosten limitieren den Einsatz von Teriparatid für Patienten mit einem sehr hohen Frakturrisiko und für Patienten, die andere Osteoporosetherapien nicht vertragen oder mit unzureichendem Ansprechen reagiert hatten.

Arzneimitteltherapie 2010;28:277–82.

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Beide Komponenten münden in eine gesteigerte Knochenfragilität und damit in eine erhöhte Frakturgefahr. Die jährliche Inzidenz nichtvertebraler Frakturen liegt bei 50- bis 79-jährigen Frauen in Deutschland bei 1,9% und bei Männern gleichen Alters bei 0,7%. Die Inzidenz von Wirbelkörper- und nichtvertebralen Frakturen nimmt mit dem Lebensalter exponentiell zu. Die klinische Relevanz der osteoporoseassoziierten Frakturen liegt in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen und in der Steigerung der Morbidität und Mortalität.

Die Diagnose einer Osteoporose basiert neben der Berücksichtigung von Alter und Risikofaktoren auf dem Nachweis einer niedrigen Knochendichte als essenzieller Komponente der Osteoporose. Auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichte (T-Score in der DXA-[dual-energy-x-ray]-Absorptiometrie <-2,5; siehe **Infokasten 1**) liegt die Prävalenz einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren bei etwa 7% und steigt auf 19% im Alter von 80 Jahren.

Bei der medikamentösen Therapie der Osteoporose stellen Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl dar. Für die Substanzklasse wurde in zahlreichen evidenzbasierten Studien eine Reduktion des Frakturrisikos nachgewiesen [1–6]. Bisphosphonate wirken über einen primären Angriff am Osteoklasten *antiresorptiv*. Als *osteoanabole* Substanz, die ihre Wirkung durch Stimulation des Osteoblasten entfaltet, steht seit Juni 2003 das rekombinante humane Parathormon-Fragment (1–34) (rhPTH (1–34)) Teriparatid (Forsteo®) zur Verfügung.

Parathormon – Physiologie

Parathormon (PTH) ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das in der Nebenschilddrüse gebildet wird.

Zusammen mit Calcitonin und dem Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) besteht seine biologische Funktion in der Gewährleistung der Calcium- und Phosphathomöostase. Die Sekretion von PTH erfolgt in Abhängigkeit von der Serumkonzentration des biologisch aktiven (ionisierten) Calciums, gemessen von Calcium-Sensing-Rezeptoren, die auf Nebenschilddrüsen- und Nierentubuluszellen exprimiert sind [7].

PTH hat drei Zielorgane:

- An der Niere bewirkt es eine Steigerung der Calciumrückresorption aus dem Primärharn und eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat.
- Im Darm führt es in Zusammenarbeit mit Calcitriol zu einer Erhöhung der Calciumabsorption.
- Am Knochen ist der Osteoblast die primäre Zielzelle. PTH wird hier an einen Typ-1-PTH/PTHrP (Parathormon-related Protein)-Rezeptor gebunden und bewirkt nachfolgend über eine Aktivierung der Adenylatcyclase beziehungsweise über das Phospholipase-C-aktivierende Protein eine Stimulierung der Bildung von Wachstumsfaktoren (IGF-1, IGF-2 und TGF-β) und damit einen osteoanabolen Effekt [8, 9]. Eine dauerhafte Erhöhung des PTH-Spiegels hat durch eine Aktivierung von RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa b ligand; siehe **Infokasten 2**) und einen Abfall der Osteoprotegerin-mRNA- und -Proteinexpression eine persistierende Osteoklastenstimulation zur Folge [10–12]. Durch intermittierende Applikation (einmal täglich subkutan) des rekombinanten humanen Parathormon-Fragments (1–34) können die Knochenbildung durch Steigerung des Knochenremodellings induziert und die trabekuläre Vernetzung sowie die Dicke von kortikalem Knochen erhöht werden [13–15].

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Gabriele Lehmann, Prof. Dr. med. Gunter Wolf, Friedrich Schiller Universität Jena, Klinik Innere Medizin III, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, E-mail: Gabriele.Lehmann@med.uni-jena.de

Infokasten 1: DXA-(dual-energy-x-ray-)Absorptiometrie

Bei der DXA-Absorptiometrie handelt es sich um das etablierteste Verfahren zur Messung der Knochendichte. Es ist durch eine hohe Messpräzision, eine niedrige Strahlenbelastung und kurze Scan-Zeiten gekennzeichnet und wurde in der Mehrzahl der prospektiven Studien/Therapiestudien zum Thema Osteoporose/Knochenstoffwechsel verwendet. Die gemessene Knochendichte wird als T-Wert angegeben, das heißt als Abweichung vom Normalwert in Vielfachen einer Standardabweichung. Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose bei einem T-Wert < -2,5 vor, also wenn der gemessene Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von gesunden 30-jährigen Personen des gleichen Geschlechts (sog. peak bone mass) liegt.

Infokasten 2: RANK, RANKL, Osteoprotegerin

Das von den Osteoblasten sezernierte Protein RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa b ligand) bindet an den auf der Oberfläche von Präosteoklasten exprimierten Rezeptor RANK, was eine Differenzierung der Präosteoklasten zu aktiven Osteoklasten und damit eine Steigerung des Knochenabbaus zur Folge hat. Neben RANKL bilden Osteoblasten das Protein Osteoprotegerin, das durch Bindung an RANKL verhindert, dass dieses mit seinem Rezeptor RANK in Wechselwirkung treten kann. Osteoprotegerin kontrolliert somit das Ausmaß des Knochenabbaus.

Erste Hinweise, dass intermittierend applizierter Nebenschilddrüsenextrakt zu einer Zunahme des Volumens von Knochen trabekeln führt, gehen auf Bauer und Albright (1929) zurück [16]. 1974 gelang Niall et al. die Sequenzierung der heute als biologisch aktiv anerkannten 34 N-terminalen Aminosäuren des menschlichen Parathormons [17]. 1980 berichteten Reeve et al. über die Behandlung von 21 Osteoporose-Patienten mit täglichen subkutanen Injektionen von 100 µg/500 U humanem Parathormon (1–34) (hPTH (1–34)). Knochenhistologien nach einer Behandlungsdauer von 6 bis 24 Monaten zeigten einen Anstieg des Knochen volumens um 70% gegenüber den mittleren Ausgangswerten. Der neu gebildete Knochen wies keine Zeichen einer Osteomalazie auf [18]. 1987 konnten Dobnig und Turner an Sprague-Dawley-Ratten zeigen, dass eine einmal tägliche Gabe von hPTH (1–34) – subkutan oder als 1-stündige Infusion – die Knochenneubildungsrate durch Zunahme der Osteoblastenzahl an der trabekulären Oberfläche erhöhte, während sich der Anteil der Osteoklasten im histologischen Knochenpräparat nicht veränderte. Die Zahl der Osteoklasten nahm nur bei kontinuierlicher Infusion zu [19]. Die Erhöhung der Osteoblastenzahl unter einer intermittierenden PTH-Gabe beruht auf einer Reduktion der Apoptose der Osteoblasten [20] und einer Stimulation von Präosteoblasten zur Differenzierung zu aktiven Osteoblasten [21, 22].

Teriparatid – chemische Struktur und Pharmakokinetik

Das rekombinante humane Parathormon-Fragment Teriparatid besteht aus den N-terminalen Aminosäuren 1–34 des PTH-Moleküls (Abb. 1). Es wird mittels DNA-Technologie durch Extraktion von Fragmenten aus E.-coli-Kulturen her-

gestellt. Etwa 30 Minuten nach subkutaner Injektion wird der maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa eine Stunde, das Verteilungsvolumen liegt bei 1,7 l/kg [23]. Die Elimination erfolgt hepatisch und renal. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion auf eine Creatinin-Clearance von <30 ml/min verlängert sich die Plasmahalbwertszeit um 80% [24].

Studienergebnisse

In großen, nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin durchgeführten Studien mit Frauen mit postmenopausaler Osteoporose, Männern mit hypogonadaler und idiopathischer Osteoporose sowie Patienten beiderlei Geschlechts mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose konnte gezeigt werden, dass Teriparatid zu einer Verminderung des Frakturrisikos, einem Anstieg der Knochenmineraldichte – insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) – und einem Anstieg der Knochenumbaumarker (Abb. 2) führt.

Teriparatid bei postmenopausaler Osteoporose

In der umfangreichsten der Studien wurden 1637 Frauen untersucht, die sich seit mindestens fünf Jahren in der Postmenopause befanden [25]. Einschlusskriterium für diese doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie waren weiterhin röntgenologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen ohne traumatische Vorgeschichte. Waren weniger als zwei mittelgradige Frakturen (Höhenminderung 25–40%) [26] vorhanden, musste zusätzlich eine verminderte Knochendichte mit einem T-Wert unter -1 vorliegen. Die Patientinnen wurden auf drei Gruppen verteilt und verabreichten sich während durchschnittlich rund 18 Monaten subkutan Plazebo (n=544) oder eine von zwei Teriparatid-Dosen (1-mal täglich 20 µg, n=541, oder 40 µg, n=552). Darüber hinaus erhielten alle Frauen 1000 mg Calcium und 400 bis 1200 I.E. Vitamin D pro Tag.

Bei Studienende war in der Plazebo-Gruppe bei 14,3% der Frauen mindestens eine neue Wirbelfraktur nachweisbar, während in der Gruppe, die 20 µg Teriparatid erhielt, lediglich bei 5,0% und unter der Behandlung mit 40 µg Teriparatid bei 4,4% der Patientinnen neue Frakturen aufgetreten

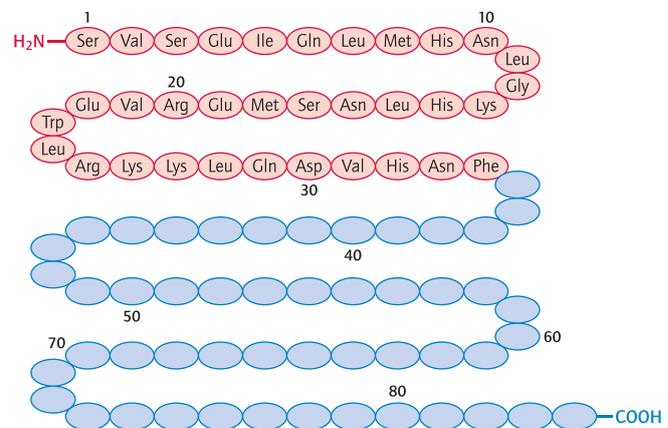


Abb. 1. Humanes Parathormon

Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren; das rekombinante humane Parathormon-Fragment Teriparatid umfasst die heute als biologisch aktiv anerkannten ersten 34 N-terminalen Aminosäuren.

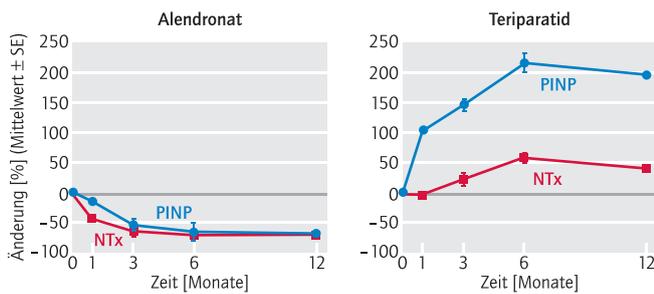


Abb. 2. Biochemische Marker des Knochenbaus (PINP: Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid) und des Knochenabbaus (NTx: N-terminales Telopeptid) unter der Therapie mit Teriparatid über 12 Monate [nach 41]

Bei 203 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde in einer 18 Monate dauernden randomisierten doppelblinden Studie der Einfluss von 20 µg Teriparatid/d und 10 mg Alendronat/d auf Knochendichte und biochemische Marker des Knochenbaus verglichen. Unter Teriparatid war die Serumkonzentration von PINP bereits nach einem Monat signifikant angestiegen ($p < 0,05$) und erreichte nach 6 Monaten den Höchstwert (218%); die Konzentration von NTx im Urin war nach 3 Monaten signifikant angestiegen ($p < 0,05$) und erreichte ebenfalls nach 6 Monaten ihren Höchstwert (58%). Unter Alendronat konnte im Gegensatz dazu ein signifikanter Abfall der beiden Knochenbaumarke festgestellt werden ($p < 0,001$).

SE: Standardfehler des Mittelwerts

waren. Das entspricht einer Reduktion des relativen Frakturrisikos um 65% unter 20 µg und um 69% unter 40 µg Teriparatid täglich. Die Analyse der Inzidenz mittelschwerer (Höhenminderung 25–40%) und schwerer (Höhenminderung >40%) Frakturen ergab unter 20 µg Teriparatid/Tag eine relative Reduktion des Frakturrisikos um 90%. Für nichtvertebrale osteoporoseassoziierte Frakturen (proximaler Femur, Radius) ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den mit Teriparatid behandelten Patientinnen [27]. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass der Teriparatid-Effekt unabhängig vom Alter der Patienten, ihrer Nierenfunktion, der vor Therapiebeginn bestehenden Mineraleichteminderung und der Anzahl und dem Schweregrad vorbestehender Wirbelkörperfrakturen war [27].

Mikro-CT-Bilder belegen die Verbesserung der Mikroarchitektur des Knochens unter Teriparatid-Einfluss mit einer Zunahme des Knochenvolumens und der Kortikalisdicke sowie einer vermehrten Vernetzung der Spongiosatrabeikel [13] (Abb. 3).

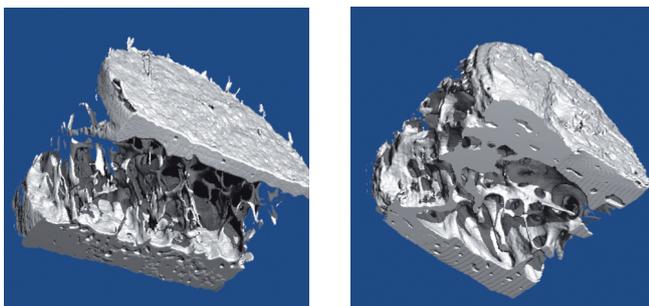


Abb. 3. Osteoanaboler Effekt von Teriparatid [©2006 Lilly Deutschland GmbH] Mikro-CT-Aufnahmen einer Biopsie vor (links) und 21 Monate nach (rechts) Beginn einer Behandlung mit 20 µg Teriparatid pro Tag zeigen eine Volumenzunahme von Kortikalis und Spongiosa mit deutlich stärkerer Vernetzung der Trabekel.

Idiopathische und hypogonadale Osteoporose bei Männern

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde der Effekt von Teriparatid bei Männern mit idiopathischer und hypogonadaler Osteoporose ($n=437$) untersucht, bei denen die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur unterhalb eines T-Werts von $-2,0$ lag. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule von Studienbeginn bis zum Ende eines Behandlungszeitraums von zwei Jahren; sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen der Knochendichte unter anderem im Bereich des Schenkelhalses und des Radius.

Nach einer mittleren Therapiedauer von 11 Monaten (die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem sich in einer Studie zur Toxizität bei Ratten eine erhöhte Rate an Osteosarkomen zeigte, s. u.) betrug die Knochendichtezunahme in der Lendenwirbelsäule unter 20 µg Teriparatid/Tag 5,9% und unter 40 µg/Tag 9,0%, während unter Placebo-Therapie lediglich eine Zunahme um 0,5% erreicht wurde ($p < 0,001$). Im Bereich des Schenkelhalses konnte nach dieser Zeit unter Teriparatid eine Zunahme der Knochendichte um 1,5% (20 µg) bzw. 2,9% (40 µg) festgestellt werden, im Vergleich zu 0,3% unter Placebo (p -Werte vs. Placebo 0,029 bzw. 0,023). Die Knochendichte im Bereich des Radius unterschied sich bei Studienende zwischen den mit Teriparatid behandelten Patienten und der Placebo-Gruppe nicht signifikant.

Die Frakturhäufigkeit wurde in dieser Studie nicht ermittelt [28].

Das Ausmaß der Mineraleichtezunahme im Behandlungszeitraum war bei den Männern vergleichbar mit dem bei Frauen. In Abbildung 4 sind die Daten aus zwei getrennt durchgeführten Studien mit 437 Männern [28] und 1637 Frauen [25] gemeinsam dargestellt [42].

Effekte nach vorausgegangener antiresorptiver Therapie

In einer prospektiven, randomisierten Open-Label-Studie (EUROFORS, European Study of Forsteo) wurde der Frage nachgegangen, in welcher Weise der Effekt einer Teriparatid-Behandlung durch eine antiresorptive Vortherapie modifiziert wird. Diese Fragestellung ist praktisch relevant, da die Mehrzahl der Patienten vor dem Einsatz von Teriparatid bereits eine antiresorptive Vorbehandlung erhalten hat. Eingeschlossen wurden 868 postmenopausale Frauen mit Osteoporose, die drei Gruppen zugeordnet wurden: Gruppe 1 schloss Patientinnen ohne vorherige Therapie ein, Gruppe 2 Patientinnen mit einer vorausgegangenen antiresorptiven Therapie und Gruppe 3 Patientinnen mit inadäquatem Ansprechen auf eine antiresorptive Therapie, definiert durch das Auftreten neuer Frakturen oder eine Mineraleichtezunahme um mindestens 3,5% in Lendenwirbelsäule oder proximalem Femur im Verlauf einer mindestens 2-jährigen Behandlungszeit. Die Dauer der Vortherapie mit Bisphosphonaten betrug 10 bis 43 Monate.

Bei Patienten mit und ohne antiresorptive Vorbehandlung führte die Therapie mit 20 µg Teriparatid pro Tag über 24 Monate zu einem Anstieg der Mineraleichte im Bereich der Lendenwirbelsäule, der Gesamtfemurregion („total

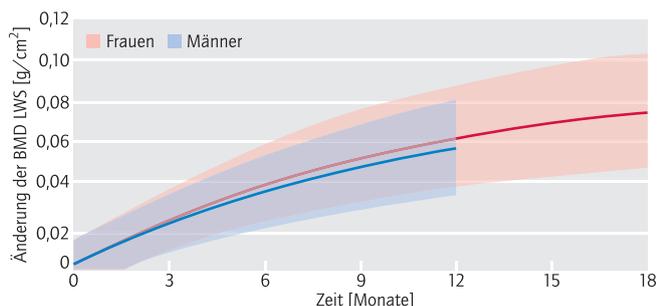


Abb. 4. Entwicklung der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density, BMD) an der LWS (Absolutwerte in g/cm²) unter der Therapie mit 20 µg/d Teriparatid bei Männern und Frauen [nach 42]

hip“) und des Schenkelhalses. Eine vorausgegangene anti-resorptive Therapie reduzierte das Ausmaß des Mineraldichteanstiegs unter der Behandlung mit Teriparatid (Gruppe 2 vs. Gruppe 1: LWS: 10,8 vs. 13,5%; „total hip“: 2,8 vs. 3,9%; Schenkelhals: 3,4 vs. 4,6%) [43]. Im Vergleich zu einer Behandlungszeit von 18 Monaten war der Mineraldichtezuwachs nach 24 Monaten bei einem unveränderten Sicherheitsprofil höher [25, 29].

Diese Effekte konnten in einer Subgruppenanalyse der Studienpopulation der EUROFORS-Studie bei 245 Patientinnen für verschiedene Bisphosphonate übereinstimmend gezeigt werden [30]. Auch die Auslenkung histologischer Parameter des Knochenbaus (Aktivierungsfrequenz, Osteoid-bedeckte endostale Trabekeloberfläche) war in einer Untersuchung mit gepaarten Beckenkammbiopsien vor und nach einer 2-jährigen Behandlungszeit mit Teriparatid unabhängig von einer Vortherapie mit Alendronat [31].

Teriparatid bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose

Grundlage für die Zulassung von Teriparatid zur Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose ist eine doppelblind und randomisiert durchgeführte direkte Vergleichsstudie mit Teriparatid und Alendronat, in die 428 Patienten (277 postmenopausale Frauen, 68 prämenopausale Frauen und 83 Männer) mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose eingeschlossen waren. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 18 Monaten entweder täglich 20 µg Teriparatid s. c. sowie Plazebo p. o. oder eine tägliche Plazebo-Injektion sowie einmal täglich 10 mg Alendronat p. o. Die Basistherapie bestand für alle Patienten aus Calcium (1 g/Tag) und Vitamin D₃ (800 I.E./Tag) [32]. Als primärer Endpunkt war die Änderung der Knochenmineraldichte im Bereich der Lendenwirbelsäule definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Knochenmineraldichte der Gesamtfemurregion („total hip“), Knochenumbaumarker, der zeitliche Verlauf der Knochenmineraldichteänderungen, Frakturinzidenz und Therapiesicherheit.

Bei Studienende war die Knochenmineraldichtezunahme im Bereich der Lendenwirbelsäule bei den mit Teriparatid behandelten Patienten mit 7,2±0,7% ausgeprägter als bei den mit Alendronat behandelten Patienten (3,4±0,7%; p<0,001). Dieses Ergebnis konnte in einer späteren Analyse konsistent für prä- und postmenopausale Frauen sowie für Männer gezeigt werden [33]. Eine signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte bereits

nach sechs Monaten nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Knochenmineraldichtezunahme am proximalen Femur war nach 12 Monaten unter Teriparatid-Gabe größer als unter Alendronat-Therapie (p=0,01). Während der 18-monatigen Studiendauer traten in der Teriparatid-Gruppe signifikant weniger neue Wirbelkörperfrakturen auf als bei den mit Alendronat behandelten Patienten (0,6% vs. 6,1%; p=0,004); die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (5,6% vs. 3,7%; p=0,36).

Therapie nach Abschluss der Teriparatid-Behandlung

Aus den Ergebnissen der Teriparatid-Zulassungsstudie [25] ist offensichtlich, dass die erreichten Zuwächse an Knochenmineraldichte ohne eine anschließende anti-resorptive Therapie nicht aufrechterhalten werden können [34]. Für eine Folgetherapie mit einem Estrogen hingegen konnte ein Erhalt des unter Teriparatid-Gabe erreichten Mineraldichtezuwachses nachgewiesen werden und nach Einsatz von Alendronat wurde eine weitere Zunahme der Mineraldichte gezeigt [35, 36]. Eine Folgetherapie mit Estrogenen ist jedoch von begrenzter praktischer Relevanz, da diese in der osteologischen Therapie bei postmenopausalen Frauen nur unter bestimmten Randbedingungen (bei gleichzeitig bestehenden vasomotorischen Beschwerden) empfohlen wird.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nach subkutaner Injektion von Teriparatid kann sich eine transiente Hyperkalzämie entwickeln. Eine bei zwei Patienten beschriebene Pankreatitis ist am ehesten in diesem Zusammenhang zu interpretieren.

Ein Anstieg der Serum-Calciumkonzentration wurde bei zuvor normokalzämischen Patienten zwei Stunden nach der Injektion festgestellt. Nach 4 bis 6 Stunden erreichte der Serum-Calciumspiegel ein Maximum und fiel nach 16 bis 24 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau zurück [37]. In der zur Zulassung führenden Studie von Neer et al. [25] konnte eine Dosisabhängigkeit der Hyperkalzämie-Inzidenz nachgewiesen werden: 16 bis 24 Stunden post injectionem zeigten 28% der Patientinnen nach Injektion von 40 µg Teriparatid und 11% der Patientinnen, die 20 µg Teriparatid erhalten hatten, einen Anstieg des Serum-Calciumspiegels auf über 10,6 mg/dl. Eine persistierende Hyperkalzämie wurde auch in anderen Studien nicht beobachtet. Die Inzidenz von Hyperkalzurie und Urolithiasis war unter Teriparatid-Therapie im Vergleich zu Plazebo nicht signifikant verschieden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (beobachtet bei mehr als einem von 10 Patienten) waren Gliederschmerzen. Weiterhin wurden Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Herzpalpitationen beschrieben. In klinischen Studien berichteten 82,8% der Patienten unter Teriparatid-Therapie und 84,5% der Patienten unter Plazebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis [37].

In präklinischen Studien zur Toxizität wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet. Die-

ser kanzerogene Effekt manifestierte sich bei Jungtieren, denen Teriparatid in hohen Dosen und über längere Zeit verabreicht worden war [38, 39]. Die Konsequenz, die sich daraus für den klinischen Einsatz von Teriparatid ableitet, ist eine Beschränkung der Anwendungsdauer auf maximal 24 Monate [37].

Indikationen und Kontraindikationen

Indikationen

Teriparatid ist zur Osteoporose-Therapie bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko sowie zur Behandlung einer mit einem hohen Frakturrisiko einhergehenden Osteoporose infolge einer systemischen Glucocorticoid-Therapie zugelassen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 µg als einmalige subkutane Injektion in Oberschenkel oder Abdomen. Die Behandlungsdauer ist auf 24 Monate begrenzt. Aus ökonomischen Gründen wird eine Einsatzbeschränkung auf Patienten empfohlen, bei denen unter einer Bisphosphonat-Therapie weitere Frakturen auftreten oder die unter dieser Therapie einen 3% überschreitenden weiteren Knochenmineraldichteverlust bieten. In der aktuellen Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose des Dachverbands deutschsprachiger osteologischer Gesellschaften (DVO) ist Teriparatid aufgrund der Ergebnisse randomisierter Studien, die den Anforderungen der „evidence based medicine“ entsprechen, mit dem Empfehlungs-/Evidenzgrad A-1 bewertet [40].

Kontraindikationen

Folgende Erkrankungen und Zustände gelten als eine absolute Kontraindikation zum Einsatz von Teriparatid:

- Vorbestehende Hyperkalzämie
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Chronische Niereninsuffizienz Stadium IV und V (Creatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Metabolische Knochenerkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus und Morbus Paget) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose
- Maligne Skeletterkrankungen/Knochenmetastasen
- Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase
- Vorausgegangene Strahlentherapie (extern oder implantiert), bei der das Skelett im Strahlenfeld lag
- Noch nicht abgeschlossenes Körperwachstum (offene Epiphysenfugen)

Teriparatide at a glance

Teriparatide (Forsteo®) is an osteoanabolic acting peptide hormone. Teriparatide treatment results in activation of bone remodelling and increases bone mineral density. Effects on bone structure, bone mass and bone quality have been demonstrated in histomorphometric studies. Once-daily subcutaneous administration was shown to be effective in reduction of fracture risk in postmenopausal osteoporosis, in idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men and in glucocorticoid induced osteoporosis. Due to limited treatment period and high costs Teriparatide is the treatment of choice only in patients with high fracture risk and failed response or intolerance of other antiosteoporotic therapies.

Key words: Teriparatide, bone remodelling, fracture risk reduction

Literatur

1. Papapoulos SE, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468–74.
2. Thiebaud D, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298–307.
3. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
4. Levis S, et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:409–15.
5. Brown JP, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103–11.
6. Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
7. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999;106:238–53.
8. Morley P, et al. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2001;7:671–87.
9. Kronenberg HM. PTH: mechanism of action, in primer on metabolic bone diseases. In: Favus M (editor). *American Society of Bone and Mineral Research*. 3rd edition. Lippincott Raven, 1996:68–70.
10. Fu Q, et al. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NF kappa B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002;277:48868–75.
11. Lee SK, Lorenzo JA. Regulation of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin mRNA expression by parathyroid hormone is predominantly mediated by the protein kinase A pathway in murine bone marrow cultures. *Bone* 2002;31:252–9.
12. Ma YL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001;142:4047–54.
13. Jiang Y, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932–41.
14. Dempster DW, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846–53.
15. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40:1447–52.
16. Bauer W, et al. Studies of calcium and phosphorus metabolism. V. A study of the bone trabecular as a readily available reserve of calcium. *J Exp Med* 1929;49:145–61.
17. Niall HD, et al. The amino-acid sequence of the amino-terminal 37 residues of human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71:384–8.
18. Reeve J, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980;280:1340–4.
19. Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1–34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997;138:4607–12.
20. Jilka RL, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439–46.
21. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995;136:3632–8.
22. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349–51.
23. Blick SK, et al. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs* 2008;68:2709–37.
24. Miller PD, et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59–68.
25. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
26. Genant HK, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Min Res* 1993;8:1137–48.
27. Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:869–83.
28. Orwoll ES, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9–17.

29. Ettinger B, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745–51.
30. Boonen S, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:852–60.
31. Stepan JJ, et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010 Feb 5. [Epub ahead of print].
32. Saag KG, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
33. Langdahl BL, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095–104.
34. Lindsay R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
35. Cosman F, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925–31.
36. Rittmaster RS, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129–34.
37. Fachinformation Forsteo®, Stand März 2010.
38. Tashjian AH Jr., Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1–34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:1151–61.
39. Vahle JL, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312–21.
40. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009;18:304–28.
41. McClung MR, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005;165:1762–8.
42. Satterwhite J, et al. Men and postmenopausal women with osteoporosis have similar lumbar spine bone mineral density responses to recombinant human parathyroid hormone (1–34) despite pharmacokinetic and biochemical marker differences. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl 9):255.
43. Obermayer-Pietsch B, et al. Response of BMD to 24 months of teriparatide (rhPTH 1–34) in patients with and without prior antiresorptive treatment: final results from the EUROFOR Study. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl.1):43.

— Bücherforum —

Arzneimittelinformation und -beratung

Arzneistoffporträts mit Bewertungen für Ärzte und Apotheker

Von Hermann P. T. Ammon, Ernst Mutschler und Hasso Scholz (Hrsg.). Gesamtwerk einschließlich 6. Aktualisierungslieferung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2010. 1 200 Seiten. Loseblatt, 2 Ringordner. Fortsetzungswerk. 98,- Euro.

Von Ärzten und Apothekern wird aufgrund der großen Fortschritte in der medikamentösen Therapie, was die Wahl des richtigen Arzneimittels und die kompetente Beratung des Patienten angeht, fundiertes Fachwissen gefordert.

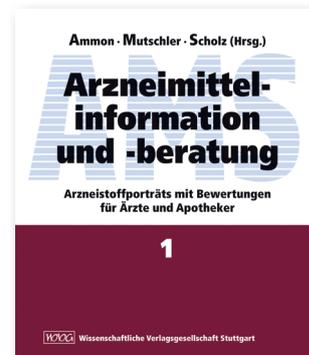
Die im Frühjahr 2010 erschienene Aktualisierungslieferung „Arzneimittelinformation und -beratung“ von den Herausgebern Ammon, Mutschler, Scholz mit dem Stand Dezember 2009 stellt eine Sammlung von Arzneistoffmonographien dar, in der praxisrelevante Informationen für den Leser übersichtlich, neutral und objektiv aufbereitet sind. Das Gesamtwerk einschließlich der Aktualisierungslieferung ist eine Loseblattsammlung, die die Option für Ergänzungslieferungen nicht ausschließt.

Schwerpunktmäßig richten sich die beiden Ringbuchordner an pharmazeutisch tätige Mitarbeiter, aber auch an Ärzte, die sich in kurzer Zeit einen umfassenden Überblick über einen Wirkstoff für die Beratung oder aber Verordnung verschaffen möchten.

So können sie im persönlichen Beratungsgespräch kompetent und individuell beraten.

Aktuell sind 218 Monographien zumeist verschreibungspflichtiger Arzneistoffe enthalten, die von verschiedenen Mitarbeitern aus den unterschiedlichsten pharmazeutischen Tätigkeitsbereichen sehr intensiv und detailliert bearbeitet wurden.

Die einzelnen Monographien gliedern sich unter anderem in die Abschnitte Einordnung (des Wirkstoffs in eine Wirkstoffgruppe), Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Anwendung/Darreichungsform, Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft/Stillzeit (geeignet/ungeeignet), Überdosierung/Anwendungsfehler sowie Aufbewahrung/Haltbarkeit. Im Kapitel Handelspräparate werden neben dem Originalpräparat beispielhaft einige Generika und Kombinationspräparate (jeweils wenn vorhanden) genannt. Die pharmakokinetischen Daten, die gebräuchlichen Therapieregime und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind für den Leser übersichtlich in tabellarischer Form zusammengefasst. Den wichtigsten Abgabehinweisen und Beratungstipps ist auf der ersten Seite der jeweiligen Monographie ein eigener Abschnitt gewidmet. Neu am Ende der Monographien sind zusammenfassende, objektive Bewertungen des jeweiligen Wirkstoffs hinsichtlich seines aktu-



ellen Stellenwerts in der Therapie. Weiterhin sind am Schluss jeder Arzneistoffmonographie die verwendeten Informationsquellen aufgelistet. Dabei handelt es sich um die geläufigsten pharmakotherapeutischen Standardwerke (zum Beispiel Martindale), die bekanntesten Faktendatenbanken (beispielsweise Drugdex) und die Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel.

Darüber hinaus ist auf den ersten Seiten des Werks eine ausführliche Tabelle mit bekannten Cytochrom-P450-Inhibitoren und -Induktoren, unterteilt nach den Isoenzymen, enthalten. Das bekannte Standardwerk „Arzneimittelinformation und -beratung“ stellt somit eine nützliche Bereicherung (speziell auch für Berufs[wieder]einsteiger) für die tägliche Arbeit dar: Die wichtigsten Informationen zu einem Wirkstoff erhält man sehr übersichtlich, objektiv und vor allem in kürzester Zeit ohne langes Suchen auf einen Blick zusammengefasst!

Gesine Picksak, Hannover

Therapiehinweise

Arzneimittelsicherheit auf Intensivstationen

Fehler bei parenteraler Gabe von Arzneimitteln: Häufigkeit und Risikofaktoren

Auf Intensivstationen treten bei der parenteralen Applikation von Arzneimitteln relativ häufig Fehler auf, teilweise mit schwerwiegenden Konsequenzen. Da dies ein ernstzunehmendes Sicherheitsproblem ist, wurden in einer multinationalen Studie die Häufigkeit und Merkmale von Medikationsfehlern sowie Faktoren, die das Auftreten dieser Fehler begünstigen, näher untersucht. Eine zunehmende Komplexität der Pflege schwer kranker Patienten erhöht das Risiko für das Auftreten von Fehlern im Zusammenhang mit der parenteralen Applikation von Arzneimitteln. Maßnahmen wie die Einführung von Fehler-Berichtssystemen und routinemäßige Überprüfungen könnten dazu beitragen, das Risiko für das Auftreten solcher Vorkommnisse zu verringern.

Bedenken über die Therapiesicherheit auf Intensivstationen gibt es schon seit einiger Zeit. Erste Hinweise diesbezüglich lieferten Studien, die an einzelnen Krankenhäusern durchgeführt wurden, weshalb zunächst unklar war, ob es sich dabei um ein Problem einzelner Kliniken oder um ein generelles Problem handelt. In einer ersten multinationalen Studie, der sogenannten *Sentinel-events-evaluation-(SEE)-1-Studie* wurden von 205 teilnehmenden Intensivstationen insgesamt 38,8 Zwischenfälle pro 100 Patiententage registriert. Die hierbei erfassten Ereignisse verteilten sich auf verschiedene Kategorien (zu- und ableitende Schläuche, Beatmung, Equipment, Umgang mit Alarm, Medikation). In dieser Studie berichtete das Personal der Intensivstationen von 10,5 Vorkommnissen pro 100 Patiententage, die allein bei der Verschreibung und Verabreichung von Arzneimitteln auftraten.

Da Medikationsfehler ein besonders hohes Potenzial für schwerwiegende Folgeschäden besitzen, wurde diese Fragestellung in der zweiten Studie dieser Art, der *SEE-2-Studie*, genauer untersucht.

Methoden

In der prospektiven, multinationalen Beobachtungsstudie wurden Häufigkeit und Merkmale von Fehlern bei der parenteralen Verabreichung von

Arzneimitteln auf Intensivstationen, der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten dieser Fehler sowie Maßnahmen zur Fehlervermeidung untersucht (Tab. 1). Die Querschnittsstudie wurde weltweit auf 113 Intensivstationen in 27 Ländern durchgeführt. An einem Stichtag wurden die Daten von 1328 Patienten erfasst. Ein Fehler bei der Verabreichung von Arzneimitteln war dabei definiert als Fehler im Zusammenhang mit der parenteralen Arzneimittelgabe, sei es Verabreichung oder Auslassen der Verabreichung, der einem Patienten geschadet hat oder einen Patienten hätte schädigen können. Alle Krankenschwestern, Pfleger und Ärzte, die während der 24-stündigen Studiendauer Dienst hatten, sollten einen Fragebogen, der am Bett jedes Patienten verfügbar war, ausfüllen. Mithilfe dieses Fragebogens wurde dokumentiert, ob und zu welchem Zeitpunkt sich ein Fehler im Zusammenhang mit der parenteralen Therapie ereignete und dieser bemerkt wurde. Zusätzlich wurde nach einer formalisierten und kodierten Beschreibung jedes Fehlers gefragt und es wurden verschiedene patienten- und stationsbezogene Daten erfasst.

Im Anschluss an die Erhebung der Daten wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Fehlern und verschiedenen Variablen ermittelt.

Tab. 1. Beschreibung von Fehlern bei der parenteralen Arzneimittelapplikation und Faktoren, deren Einfluss auf die Fehler untersucht wurde

Klassifikation und Merkmale der aufgetretenen Fehler:
<ul style="list-style-type: none"> - Falsche Dosis - Falscher Wirkstoff - Falscher Applikationsweg - Falscher Zeitpunkt der Applikation - Ausgelassene Medikation
Applikationsart:
<ul style="list-style-type: none"> - Intravenös (Bolus) - Intravenös (kontinuierlich) - Subkutan
Wirkstoffklassen:
<ul style="list-style-type: none"> - Sedativa, Analgetika - Gefäßverengende Stoffe, Catecholamine - Antimikrobielle Pharmaka - Stoffe mit Einfluss auf die Blutgerinnung - Elektrolyte - Insulin - Andere
Auswirkungen des Fehlers auf den Patienten:
<ul style="list-style-type: none"> - Veränderungen ja/nein - Intervention nötig/nicht nötig - Vorübergehende/anhaltende Schädigung - Tod
Faktoren, die das Auftreten von Fehlern beeinflussen können:
<ul style="list-style-type: none"> - Schriftliche Kommunikation - Mündliche Kommunikation - Übergabe - Arbeitsüberlastung, Stress, Müdigkeit - Erfahrung, Wissen, Überwachung - Vorgehen mit Regelverletzung oder nach Standard - Vor Kurzem veränderter Markenname des Arzneimittels - Fehlerhaftes Equipment - Andere
Situationsfaktoren:
<ul style="list-style-type: none"> - Einlieferung, Entlassung - Notfall oder Routinebehandlung - Verlegung innerhalb des Krankenhauses - Intervention - Notfall eines anderen Patienten - Andere
<ul style="list-style-type: none"> - Waren die formalen Anforderungen für eine sichere Arzneimittelverschreibung erfüllt? - Waren Auszubildende beteiligt? - Wurde das Arzneimittel von derselben Person zubereitet und verabreicht?

Studienergebnis

Innerhalb des eintägigen Studienzeitraums wurden bei den 1328 Patienten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

861 Fehler registriert, von denen 441 Patienten betroffen waren. Bei 67% der Patienten trat kein Fehler auf, bei 19% der Patienten kam ein Fehler, bei 14% mehr als ein Fehler vor. Somit eigneten sich pro 100 Patiententage 74,5 Fehler (95%-Konfidenzintervall 69,5–79,4). 19% der teilnehmenden Intensivstationen berichteten keine Fehler.

Die häufigsten Fehler waren eine falsche Verabreichungszeit (n=386) und eine vergessene Medikation (n=259), gefolgt von einer falschen Dosis (n=118), einem falschen Wirkstoff (n=61) und einem falschen Applikationsweg (n=37). Dabei traten die meisten Fehler im Routinebetrieb auf (69%), in anderen Situationen waren sie deutlich seltener (jeweils 3–8% der Fehler).

Als häufigster einflussnehmender Faktor wurde vom Personal der Stationen angegeben Arbeitsüberlastung/Stress/Müdigkeit (32%), an zweiter Stelle vor Kurzem veränderter Markenname des Arzneimittels (18%); in keinem Fall sah das Personal einen Zusammenhang mit einem fehlerhaften Equipment.

Die Fehlerquote (Anteil der Fehler pro Applikation) war mit jeweils 9% am höchsten in den Wirkstoffklassen der Sedativa/Analgetika und der antimikrobiellen Wirkstoffe und mit jeweils 6% am niedrigsten bei Insulinen und Elektrolyten – insgesamt traten Fehler also bei allen Wirkstoffklassen ähnlich häufig auf.

71% der parenteralen Medikationsfehler zogen keine Veränderung des Patientenstatus nach sich. Dagegen erlitten zwölf Patienten (0,9% der Stu-

dienpopulation) eine bleibende Schädigung (n=7) oder verstarben (n=5) infolge von insgesamt 15 Fehlern bei der Arzneimittelapplikation. Bei acht dieser Fälle waren Auszubildende beteiligt. Weitere Analysen ergaben, dass ein höherer Schweregrad der Erkrankung, eine höhere Pflegestufe sowie ein höherer Anteil an parenteraler Arzneimittelapplikation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von mindestens einem Medikationsfehler assoziiert waren. Weiterhin waren die Risiken für das Auftreten von mindestens einem Medikationsfehler erhöht bei einem zunehmenden Verhältnis von Patienten zu Pflegern, aber erniedrigt, wenn in der Klinik bereits ein Berichtssystem über kritische Ereignisse etabliert war.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende multinationale Studie bestätigt die Ergebnisse vorangegangener kleinerer Studien zur Therapiesicherheit auf Intensivstationen; ein wunder Punkt ist dabei die parenterale Verabreichung von Arzneimitteln. In der Tatsache, dass schwer kranke Patienten mit entsprechend mehr parenteralen Verabreichungen häufiger von Fehlern betroffen sind, spiegelt sich die Komplexität der Intensivpflege und der damit verbundenen größeren Fehlermöglichkeiten wider.

Eine entscheidende Erkenntnis dieser Studie ist, dass die meisten Medikationsfehler während der routinemäßigen Pflege und nicht in außergewöhnlichen Situationen auftreten. Im Hinblick auf mögliche Präventivmaßnahmen sollte neben dieser Erkennt-

nis berücksichtigt werden, dass das Risiko für das Auftreten von Fehlern bei der parenteralen Arzneimittelapplikation mit zunehmender Anzahl von Betten und zunehmendem Verhältnis von Patienten zu Pflegepersonal steigt. Ein interessanter Aspekt ist auch, dass Fehler häufiger auftraten, wenn Infusionen appliziert wurden, die zuvor von einem Apotheker vorbereitet wurden. Dagegen traten Fehler seltener auf, wenn Spritzen verabreicht wurden, die die Pflegenden selbst vorbereitet hatten. Möglicherweise ist dieser Zusammenhang darauf zurückzuführen, dass eine Zunahme der Komplexität der Arbeitsabläufe mit einer größeren Zahl von Kommunikations- und Informationsschnittstellen verbunden ist. Das Fehlerrisiko wird demnach kleiner, wenn die Medikation dort zubereitet wird, wo sie angewendet wird.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf Auszubildende in den Intensivstationen gelegt werden, da sie an mehr als der Hälfte der Zwischenfälle mit schweren Auswirkungen beteiligt waren.

Eine routinemäßige Überprüfung von Perfusions- und Infusionspumpen bei jedem Schichtwechsel sowie ein etabliertes Berichtssystem über kritische Ereignisse sind ein erster Schritt zu einer größeren Therapiesicherheit.

Quelle

Valentin A, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. Br Med J 2009;338:b814.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapierelevanten Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel, die nicht mit Tamoxifen kombiniert werden sollten

Tamoxifen gehört nach wie vor zur Standardtherapie des Estrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Der Wirkstoff ist ein klassisches Pro-Drug, das durch metabolische Aktivierung in den wirksamen Metaboliten Endoxifen

umgewandelt wird. Die Pro-Drug-Aktivierung wird vorwiegend durch das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 2D6 vermittelt – wie viel Endoxifen gebildet wird, ist folglich von der CYP2D6-Enzymaktivität abhängig. Eine verminderte Funktion von CYP2D6, die sowohl durch genetische Variation als

auch durch pharmakologische Inhibition des Enzyms bedingt sein kann, vermag die Endoxifen-Plasmakonzentration signifikant zu reduzieren und dadurch zu einer verminderten Wirksamkeit von Tamoxifen zu führen.

Eine Liste von Arzneimitteln mit mittel- bis starken Hemmstoffen von CYP2D6 wurde kürzlich im Journal of Clinical Oncology publiziert. Danach sollte Tamoxifen nicht mit folgenden Arzneistoffen kombiniert werden:

- Antidepressiva: Paroxetin (z. B. Seroxat[®]), Fluoxetin (z. B. Fluctin[®]), Bupropion (Elontril[®]; Zyban[®] – zugelassen zur Hilfe bei der Raucherentwöh-

nung) und *Duloxetine* (Cymbalta®; Yentreve® – zugelassen zur Behandlung von Frauen mit (mittel-)schwerer Belastungsharninkontinenz; *Ariclaim*® – zugelassen zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie)

- Antipsychotika: *Thioridazin* (z. B. Melleril®), *Perphenazin* (z. B. Decentan®) und *Pimozid* (Orap®)
- Kardiovaskuläre Pharmaka: *Chinidin* (Cordichin®), *Ticlopidin* (z. B. Tiklyd®)
- Sonstige: *Cinacalcet* (Mimpara®), *Terbinafin* (z. B. Lamisil®)

Quelle

Sideras K, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010;28:2768–76.

Vardenafil erleichtert Penetration von Trastuzumab ins ZNS

Die Wirksamkeit von Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörpern bei primären Hirntumoren und Hirnmetastasen wird durch die Blut-Hirn-Schranke limitiert. Neue Ergebnisse von Tierversuchen legen nahe, dass mo-

noklonale Antikörper wie Trastuzumab (Herceptin®) bei gleichzeitiger Gabe von Phosphodiesterase-5-Hemmern wie Vardenafil (Levitra®) die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren können.

Bei diesen Versuchen wurde Mäusen zunächst Tumorgewebe von Lungen- oder Brustkrebs-Patienten ins Gehirn verpflanzt. Diese Tumorarten bilden beim Menschen besonders häufig Hirnmetastasen. Dann wurde den Tieren Trastuzumab in Kombination mit Vardenafil verabreicht.

Bei den Mäusen, die die Kombinationstherapie Trastuzumab plus Vardenafil erhielten, gelangte die zweifache Menge an Trastuzumab ins Gehirn, im Vergleich zu den mit Trastuzumab-Monotherapie behandelten Tieren. Die Mäuse unter der Kombinationstherapie lebten deutlich länger als die Tiere, die nicht zusätzlich Vardenafil erhielten (70 vs. 59 Tage). In Versuchen mit Zellkulturen wurden unter Sildenafil (Viagra®) ähnliche Effekte beobachtet.

Der PDE-5-Hemmer sorgt offenbar dafür, dass große Moleküle wie der

Antikörper Trastuzumab vermehrt durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht genau bekannt. Es ergaben sich jedoch deutliche Hinweise auf eine verstärkte Aufnahme durch Makropinozytose, das heißt die Aufnahme größerer Vesikel von etwa 0,5 bis 3 µm Durchmesser durch Einstülpungen der Zellmembran.

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass Phosphodiesterase-5-Hemmer monoklonalen Antikörpern die Passage der Blut-Hirn-Schranke durch Beeinflussung ihrer Permeabilität erleichtern und dadurch möglicherweise die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper bei Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren steigern können.

Quelle

Hu J, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors increase herceptin transport and treatment efficacy in mouse metastatic brain tumor models. *PLoS One* 2010;5:e10108.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

Zerebelläre Ataxie

Besserung durch Riluzol?

In einer randomisierten doppelblinden Plazebo-kontrollierten Pilotstudie führte Riluzol zu einer Verlangsamung des Fortschreitens zerebellärer Funktionsstörungen im Vergleich zu Plazebo.

Es gibt eine Vielzahl von zerebellären Ataxien, die ganz überwiegend hereditär bedingt sind. Bisher gibt es keine kausale Therapie, um das Fortschreiten dieser neurodegenerativen Erkrankungen aufzuhalten. *Riluzol* (Rilutek®) hemmt die Glutamat-vermittelte Exotoxizität und ist für die Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen. Die Hemmung der neuronalen Überregbarkeit könnte auch bei zerebellärer Ataxie ein pathophysiologisch begründeter Therapieansatz sein.

Eine italienische Arbeitsgruppe führte deshalb eine randomisierte doppelblinde Plazebo-kontrollierte Pilotstudie mit Riluzol bei 40 Patienten mit zerebellären Ataxien unterschiedlicher Ätiologie durch; 17 Patienten hatten

eine erbliche Ataxie, 10 eine sporadische Ataxie und die übrigen Patienten andere Ursachen für eine progrediente Ataxie. 20 Patienten erhielten 100 mg Riluzol pro Tag, die anderen 20 Plazebo. Die Behandlung erfolgte über acht Wochen.

Es gab zwei primäre Endpunkte, nämlich den Anteil der Patienten mit einer Abnahme um mindestens 5 Punkte auf der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) nach vier und acht Wochen verglichen mit dem Ausgangswert und die mittlere Änderung des ICARS-Werts im Vergleich zur Baseline. Der ICARS-Score kann im ungünstigsten Fall 100 Punkte betragen.

Die Patienten waren im Durchschnitt seit knapp 10 Jahren erkrankt und hatten einen ICARS-Score von 39,3

(Riluzol-Gruppe) bzw. 37,1 (Plazebo-Gruppe).

Eine Abnahme des ICARS-Werts um mindestens 5 Punkte erreichten

- nach vier Wochen 9 von 19 versus 1 von 19 Patienten in der Verum- und Plazebo-Gruppe,
- nach acht Wochen 13 von 19 versus 1 von 19 Patienten.

Beide Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,003$ bzw. $p=0,001$). Die mittlere Abnahme des Ataxie-Scores betrug 7,05 versus 0,16 nach acht Wochen ($p<0,001$).

Nebenwirkungen spielten keine wesentliche Rolle.

Die Studienergebnisse legen nahe, dass Riluzol als symptomatische Therapie bei unterschiedlichen Formen der zerebellären Ataxie wirksam sein könnte.

Kommentar

Dies ist die erste Studie, deren Ergebnisse nahelegen, dass Riluzol bei Patienten mit unterschiedlichen Formen progredienter zerebellärer Ataxien möglicherweise symptomatisch wirksam ist. Es muss allerdings kritisch ange-

merkt werden, dass die Patientenzahl sehr niedrig und die Beobachtungszeit sehr kurz war. Aufgrund des Verträglichkeitsprofils von Riluzol ist eine Entblindung durch Nebenwirkungen sehr unwahr-

scheinlich. Riluzol sollte allerdings erst in die Therapie zerebellärer Ataxien aufgenommen werden, wenn das Ergebnis in einer größeren multizentrischen Studie reproduziert werden konnte.

Quelle

Ristori G, et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2010;74:839–45.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Wie häufig bei Biologika-Therapie?

Das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie bei Therapie mit antirheumatischen Biologika ist zwar gering, dennoch kann diese Nebenwirkung nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse einer Datenbankanalyse wurden im Juni 2010 auf dem EULAR-Kongress in Rom präsentiert.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wird durch das zu den Polyoma-Viren gehörende JC-Virus ausgelöst. Der Name des Virus leitet sich von den Initialen des Patienten ab, bei dem es erstmals isoliert wurde. Die Durchseuchung mit JC-Virus bei Erwachsenen ist relativ hoch, sie liegt bei 40 bis 60%. Die Erkrankung tritt fast ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten auf, sie hat eine schlechte Prognose und es gibt keine zuverlässige Behandlungsmöglichkeit. Nun wurden die in der AERS-Datenbank (Adverse event reporting system) der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zwischen

1997 und 2008 berichteten PML-Fälle analysiert. 17 Patienten hatten eine rheumatische Autoimmunerkrankung ohne weitere Risikofaktoren wie HIV, lymphoproliferative Erkrankung oder Organtransplantation. Neun Fälle wurden als bestätigt, vier als möglich und vier als unbestätigt eingeordnet. Sechs Patienten waren mit einem Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Blocker und drei mit Rituximab behandelt worden, wovon ein Patient beide Medikamente erhielt. Die anderen Patienten hatten klassische immunsuppressiv wirkende Antirheumatika erhalten. Nur bei einem Patienten mit einer Vaskulitis, der mit Infliximab

plus Cyclophosphamid behandelt worden war, galt der Zusammenhang mit der PML als bestätigt.

Fazit

Die PML ist eine schwere Komplikation bei unterschiedlichen Erkrankungen und Therapieformen. Es gibt bislang zwar wenig aussagekräftige Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen TNF α -Blocker-Therapie und PML, dennoch wird zur Wachsamkeit geraten. Immer wenn verdächtige zerebral-nervöse Nebenwirkungen auftreten, sollte man an die PML denken und ein MRT anfertigen.

Quelle

Molloy E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and biologic therapy in rheumatic diseases: an analysis of the FDA AERS database. Annual European Congress of Rheumatology – EULAR 2010, Rom, 16. bis 19. Juni 2010, Poster THU0461.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

TAMARA-Studie

Wirksamkeit von Tocilizumab unter Alltagsbedingungen bestätigt

Die beim EULAR-Kongress im Juni 2010 in Rom präsentierten endgültigen Daten der TAMARA-Studie belegen, dass mit dem Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab (RoActemra®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auch unter Alltagsbedingungen eine hohe Remissionsrate bei guter Verträglichkeit erreicht werden kann.

In der offenen, einarmigen TAMARA-Studie (Tocilizumab and DMARDs: Achievements in rheumatoid arthritis) wurden bei einer breit gefächerten, der klinischen Behandlungsrealität

möglichst nahekommenden Gruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab (8 mg/kg alle vier Wochen) untersucht.

Design

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren rheumatoiden Arthritis (DAS28 >3,2) eingeschlossen, die auf ihre bisherige Therapie mit konventionellen und/oder biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) nicht ausreichend angesprochen hatten. Primärer Endpunkt war die Ermittlung des Anteils an Patienten mit einem DAS28 <3,2 (LDAS) nach 24 Wochen Therapie. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem weitere Veränderungen bei DAS28, ACR-Ansprechen sowie bei der Lebensqualität (HAQ-DI und FACIT-Fatigue-

Abkürzungen

- DAS28:** Disease Activity Score 28
- ACR-Ansprechen:** Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatism (ACR)
- HAQ-DI:** Health Assessment Questionnaire – Disability Index; umfasst Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 3 (schwerste Beeinträchtigung)
- FACIT:** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
- SF-36:** (Short form 36 health survey) Fragebogen zum Gesundheitszustand mit 36 Items

Fragebogen; s. **Kasten**). In den ersten 28 Tagen nach Therapiebeginn führten die Patienten ein Tagebuch, um früh Veränderungen bei Schmerz, Fatigue und Morgensteifigkeit zu erfassen. Zwischen September 2008 und Juli 2009 nahmen an der Studie 70 Zentren in Deutschland mit 286 Patienten teil.

Ergebnisse

Etwa 75% der Patienten waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 54,9 Jahren, der mittlere Körpermassenindex bei 26,6 kg/m². 69,0% der Patienten hatten einen positiven Rheumafaktor-Test. Die Patienten litten im Mittel seit acht Jahren an der Erkrankung. Die Krankheitsaktivität war mit einem DAS28 von 6,0 hoch. 99,7% der Patienten waren vorbehandelt, die meisten mit konventionellen DMARDs (57,0%). Biologika hatten 42,7% der Patienten erhalten.

Bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn war eine eindeutige Wirkung von Tocilizumab anhand der deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität sowie der Verbesserung von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit festzustellen. 57,0% der Patienten erreichten in Woche 24 eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 ≤3,2) und 47,6% eine Remission (DAS28 <2,6). Auch Patienten, die mit konventionellen DMARDs oder mit TNF-α-Blockern vorbehandelt waren, sprachen gut an. Im Vergleich mit den für die Zulassung relevanten Studien konnten in der TAMARA-Studie höhere Remissionraten erzielt werden. Tocilizumab zeigte damit unter den Bedingungen der klinischen Praxis eine bessere Wirkung als unter Studienbedingungen. Die Mittelwerte des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutkörperchen-

senkungsgeschwindigkeit waren bereits nach der ersten Infusion stark gesunken und fast vollständig normalisiert. Die von den Patienten berichteten Wirkungen auf Schmerz, Fatigue und Morgensteifigkeit belegten bereits ab dem ersten Behandlungstag eine früh beginnende und kontinuierlich fortschreitende Besserung der Beschwerden. In den ersten vier Wochen nahmen der Schmerz um rund 30%, die Dauer der Morgensteifigkeit um etwa 40% und die Fatigue um 20% ab (Abb. 1).

Die körperliche Funktion der Patienten besserte sich signifikant, der HAQ-DI sank von einem Ausgangswert von 1,48±0,65 auf 1,00±0,75 in Woche 24. Bereits in Woche 4 zeigten 59,6% der Patienten eine HAQ-Response, in Woche 24 waren es 65,4%. Die Lebensqualität der Patienten besserte sich in allen Subskalen des SF-36-Fragebogens. Bei 15 Patienten (5,2%) wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird. Meist handelte es sich um Infektionen (n=9). Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab in der TAMARA-Studie entsprach dem in anderen klinischen Studien und ist mit dem anderer derzeit zugelassener Biologika vergleichbar.

Fazit

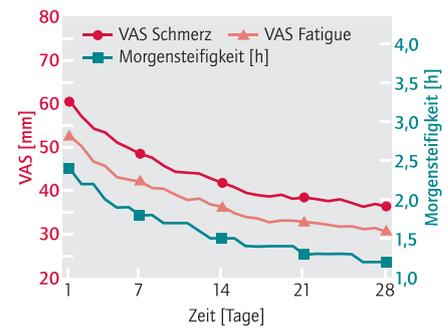
Die unter praxisnahen Bedingungen erzielten Ergebnisse der TAMARA-Studie bestätigen die

TENDER-Studie

Tocilizumab wirkt bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis

Der Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab (RoActemra®) zeigte bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) nach den beim EULAR 2010 in Rom vorgestellten Ergebnissen der TENDER-Studie eine vielversprechende Wirksamkeit.

Die sJIA kommt mit einer Häufigkeit von 1,8 bis 6,3/100 000 bei Personen unter 16 Jahren vor, die Erkrankung ist also selten. Die Ursachen sind unbekannt. Die Krankheit kann monozyklisch oder polyzyklisch verlaufen und spontan ausheilen. Sie kann je-



Hinweis: Die Werte zu Tag 1 wurden nach der ersten Infusion dokumentiert.

Abb. 1. TAMARA-Studie: Rasch einsetzende Besserung von Fatigue, Schmerz und Morgensteifigkeit, dokumentiert im Patiententagebuch in den ersten 28 Tagen der Tocilizumab-Behandlung.

VAS: visuelle Analogskala

Resultate aus dem umfangreichen klinischen Phase-III-Studienprogramm mit Tocilizumab.

Quellen

- Rubbert-Roth A, Feist E, Braun J, Kellner H, Burmester GR. Effectiveness after 4 and 24 weeks and safety of the novel interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis – final results of the TAMARA study. EULAR 2010, Poster SAT0170.
- Feist E, Rubbert-Roth A, Kaufmann J, Kurthen R, Rockwitz K, Wollenhaupt J, Burmester GR. Effectiveness after 4 and 24 weeks and safety of the novel interleukin-6 (IL-6) receptor inhibitor tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis– analysis of patient-reported outcomes (PRO) in the TAMARA study. EULAR 2010, Poster SAT0171.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Höhere Tocilizumab-Dosis bei Jüngeren

Die höhere körperrgewichtbezogene Dosierung von Tocilizumab bei leichteren/jüngeren Kindern beruhte auf pharmakokinetischen Voruntersuchungen. In der TENDER-Studie wurden ebenfalls pharmakokinetische Daten erhoben. In beiden Dosierungsgruppen ergab sich eine ähnliche Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) über 2 Wochen, nämlich $1\,337\ \mu\text{g} \times \text{d}/\text{ml}$ bzw. $1\,346\ \mu\text{g} \times \text{d}/\text{ml}$ mit 8 bzw. 12 mg/kg; die Spitzenspiegel lagen bei 226 bzw. 263 $\mu\text{g}/\text{ml}$. [Zhang et al.]

setzt. Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Blocker wirken nicht ausreichend. Mit Interleukin-1-Antagonisten konnten einzelne Erfolge erzielt werden. In der Phase-III-Studie TENDER wurden nun Wirksamkeit und Sicherheit des Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab über zwölf Wochen randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert bei 112 Patienten mit sJIA untersucht. Die Patienten im Alter zwischen 2 und 17 Jahren erhielten als Basistherapie stabile Dosen von

Glucocorticoiden, Methotrexat oder nichtsteroidalen Antiphlogistika. 75 Patienten wurden randomisiert mit Tocilizumab (8 mg/kg bei einem Körpergewicht ab 30 kg [n=37], 12 mg/kg bei einem Körpergewicht unter 30 kg [n=38] alle zwei Wochen; siehe **Kasten**) behandelt; 37 Patienten erhielten Plazebo mit der Möglichkeit, bei Symptomverschlechterung offen mit Tocilizumab weiterbehandelt zu werden. Im Anschluss an die Doppelblindphase konnten die Patienten an einer noch laufenden offenen Langzeitphase über fünf Jahre teilnehmen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem JIA-ACR-30-Ansprechen und einem Fehlen von Fieber in Woche 12. Diese Daten wurden beim EULAR 2010 präsentiert.

Den primären Endpunkt erreichten

- 64 Patienten (85%) in der Tocilizumab-Gruppe und
- 9 Patienten (24%) in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

71% der Patienten erreichten mit Tocilizumab ein JIA-ACR-70- und 37% ein JIA-ACR-90-Ansprechen (jeweils

$p < 0,0001$ im Vergleich zu Plazebo). Durch die Tocilizumab-Behandlung sank die Zahl der Gelenke mit Rheumaaktivität, ferner besserten sich Anämie und Thrombozytose signifikant. Es wurden keine bislang unbekanntes Nebenwirkungen von Tocilizumab beobachtet.

Damit bietet Tocilizumab erstmals eine hoch wirksame Behandlungsmöglichkeit für Kinder mit sJIA, deren Nebenwirkungen handhabbar sind. Dieses neue Therapieprinzip muss nun in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Quelle

De Benedetti FJ, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 Tender trial. Annual European Congress of Rheumatology – EULAR 2010, Rom, 18. Juni 2010, OP0273.

Zhang et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 Tender study. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):641.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Hormonale Kontrazeptiva**Gestagene können das Risiko für Thromboembolien beeinflussen**

Es ist bekannt, dass kombinierte orale Kontrazeptiva das Risiko für Thromboembolien erhöhen. Auch wenn das absolute Risiko bei Einnahme moderner kombinierter oraler Kontrazeptiva gering ist, erscheinen – angesichts der großen Zahl der Anwenderinnen – selbst kleine Unterschiede klinisch relevant. Dass das Risiko durch die Dosis des Estrogens beeinflusst wird, ist seit längerem bekannt. Gegenstand neuerer Untersuchungen ist der Einfluss der Art des Gestagens auf das Risiko. Bei einem Pressegespräch am Rande des Fortbildungskongresses der Frauenärztlichen Bundesakademie am 5. März 2010 in Düsseldorf, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH, wurden hierzu aktuelle Studienergebnisse vorgestellt. Demnach ist das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel geringer als bei Kombinationspräparaten mit einem der neueren Gestagene Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat.

Die ersten oralen Kontrazeptiva kamen in den 1960er Jahren auf den Markt. Bereits in den frühen 60er Jahren wiesen erste Berichte auf einen möglichen Zusammenhang zwischen deren Einnahme und dem Auftreten von venösen Thrombosen und Lungenembolien hin.

Da nachfolgende Studien auf einen Zusammenhang zwischen der Estrogen-Dosis und einem Thromboserisiko hindeuteten, wurde eine neue Generation oraler Kontrazeptiva mit niedrigerem Estrogen-Gehalt entwickelt (Kontrazeptiva der 2. Generation). Mit ihnen

sollte der Einfluss auf die hämostatischen Faktoren, die Thrombogenität, so gering wie möglich gehalten werden. Während frühere Kontrazeptiva Ethinyl-estradiol in einer Dosis von 50 μg und mehr enthielten, kommen die derzeit verfügbaren Präparate mit einer niedrigeren Dosis von 20 bis 30 μg Ethinylestradiol aus.

Das Thromboembolierisiko ist deshalb bei Einnahme moderner kombinierter oraler Kontrazeptiva insgesamt gering. Es beträgt absolut weniger als eine Thromboembolie pro 1000 Frauenjahre. Da aber allein in Deutschland rund sieben Millionen Frauen diese Präparate anwenden, können schon kleine Unterschiede im Thromboserisiko klinisch relevant sein.

Aus Studien der 90er Jahre ging hervor, dass nicht nur die Höhe der Estrogen-Dosis, sondern auch die Art des Gestagens das Thromboserisiko oraler Kontrazeptiva beeinflusst. Aus großen klinischen Studien ist bekannt, dass orale Kontrazeptiva der 3. Generation, also später auf den Markt gekommene kombinierte orale Kontrazeptiva mit neueren Gestagenen, das Thrombose-

risiko im Vergleich zu Präparaten der 2. Generation erhöhen. Bei Präparaten der 2. Generation mit dem Gestagen Levonorgestrel liegt der Wert bei 20 Fällen pro 100 000 Frauenjahre. Bei kombinierten oralen Kontrazeptiva der 3. Generation mit den Gestagenen Desogestrel oder Gestoden wurde ein höheres Risiko von etwa 40 Fällen pro 100 000 Frauenjahre festgestellt. Auch für das jüngste Gestagen Drospirenon wurde inzwischen gezeigt, dass es das Thromboserisiko stärker erhöht als kombinierte orale Kontrazeptiva mit Levonorgestrel. Bei Frauen, die keine Kontrazeptiva einnehmen, beträgt das Risiko für Thromboembolien circa 5–10 Fälle pro 100 000 Frauenjahre. Nach einer Empfängnis ist es allerdings deutlich höher, dann liegt es bei rund 60 Fällen pro 100 000 Schwangerschaften.

Einfluss der Gestagene auf das Thromboserisiko

In einer dänischen Kohortenstudie [Lidegaard et al.] wurde das Risiko für venöse Thromboembolien bei Anwendung verschiedener hormoneller Kontrazeptiva untersucht, und zwar in Abhängigkeit von Einnahmedauer, Regime (Kombinationspräparate vs. reine Gestagenpräparate), Estrogen-Dosis, Art des Gestagens und Applikationsart. Hierfür wurden die Daten mehrerer nationaler dänischer Register ausgewertet. Ermittelt wurden alle Frauen, die im Zeitraum von 1995 bis 2005 im Alter von 15 bis 49 Jahren waren, nicht schwanger waren und keine malignen Erkrankungen oder kardiovaskulären Ereignisse in der Vorgeschichte hatten. Diese Population entsprach insgesamt 10,4 Millionen Frauenjahren, davon 3,3 Millionen Frauenjahren mit laufender Anwendung oraler Kontrazeptiva. Endpunkte waren das erstmalige Auftreten tiefer sowie nicht näher definierter Venenthrombosen, Thrombosen der Pfortader, der Hohlvene, der Nierenvene und Lungenembolien. Registriert wurden 4213 Fälle erstmaliger thrombotischer Ereignisse. 2045 Fälle traten in der Gruppe der derzeitigen Anwenderinnen von hormonellen Kontrazeptiva auf. Das absolute Risiko für eine Thrombose lag bei Frauen, die derzeit keine hormonellen Kontrazeptiva anwendeten, bei 3,01 Fällen/10000 Frauenjahre und war

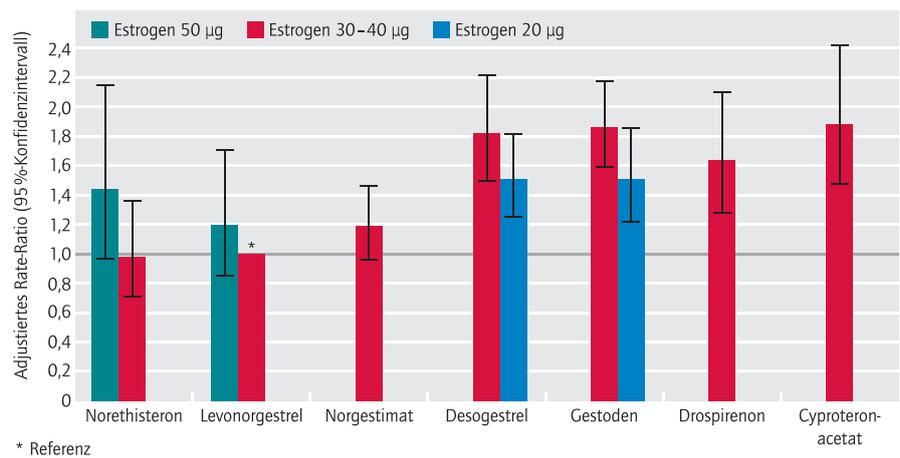


Abb. 1. Relatives Risiko für venöse Thromboembolien unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Estrogen-Dosis und der Art des Gestagens, verglichen mit einer Kombination von Levonorgestrel mit 30–40 µg Estrogen, adjustiert nach Alter und Einnahmedauer [nach 3]

bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, mit 6,29 Fällen/10000 Frauenjahre rund doppelt so hoch. Das Risiko war am höchsten im ersten Jahr der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva und sank bei längerer Anwendungsdauer. Das Risiko war geringer bei Präparaten mit niedrigerer Estrogen-Dosis (bei gleicher Art des Gestagens und adjustierter Anwendungsdauer). Beim Vergleich von oralen Kontrazeptiva mit unterschiedlichen Gestagenen (bei gleicher Estrogen-Dosis und adjustierter Anwendungsdauer) war das Risiko für Präparate mit Levonorgestrel und Norethisteron nahezu gleich, es war leicht erhöht bei Präparaten mit Norgestimat und deutlich höher bei Präparaten mit Desogestrel, Gestoden, Drospirenon und Cyproteronacetat (Abb. 1). Die Einnahme reiner Gestagenpräparate und

die Anwendung hormonfreisetzender intrauteriner Systeme erwiesen sich als günstig. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie [van Hylckama Vlieg et al.] wurden die Daten von Frauen ausgewertet, die zwischen März 1999 und September 2004 aufgrund einer erstmaligen Venenthrombose oder Lungenembolie in einer von sechs teilnehmenden dänischen Kliniken für Gerinnungsstörungen behandelt wurden. Eingeschlossen waren aus dieser Kohorte 1524 Frauen zwischen 18 und 50 Jahren, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, nicht schwanger oder postmenopausal waren und nicht innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen entbunden hatten. Diesen Frauen wurden 1760 weibliche Kontrollpersonen gegenübergestellt, die zuvor noch keine Thrombose hatten. Alle Teilneh-

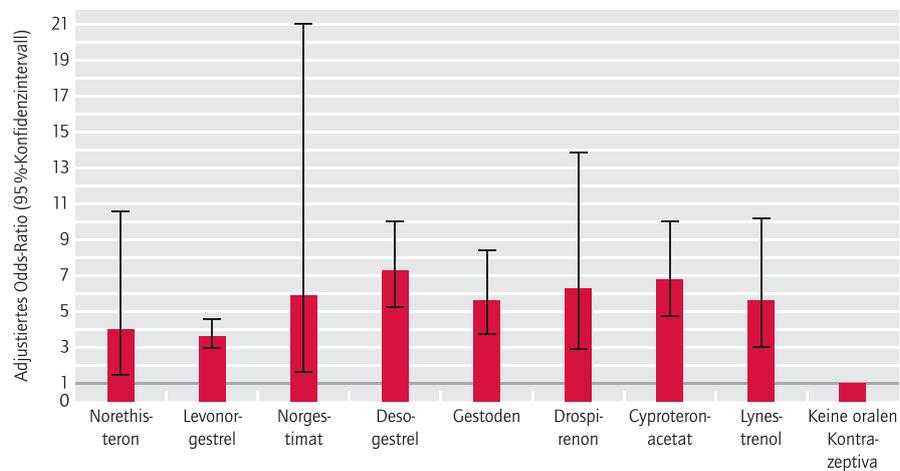


Abb. 2. Risiko für venöse Thrombosen unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Art des Gestagens, adjustiert nach Alter und Einnahmedauer [nach 4]

mer füllten einen Fragebogen aus, in dem nach dem Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und nach verschiedenen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse gefragt wurde.

Das Risiko für eine venöse Thromboembolie im Vergleich zur Nichtanwendung war unter oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel um das Vierfache erhöht, bei anderen Gestagenen war es sechs- bis siebenfach erhöht (Abb. 2). Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko mit der Estrogen-Dosis steigt, und dass es während der ersten Monate der Einnahme am höchsten ist.

Aus diesen Gründen empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), bei der Verordnung und Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva die Kontraindikationen und Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse zu berücksichtigen (Tab. 1).

Fazit

Ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Wahl eines kombinierten oralen Kontrazeptivums ist die Beurteilung des individuellen Thromboserisikos. Für normalgewichtige Frauen ohne

genetische Disposition scheint vor dem Hintergrund der beiden aktuellen Studien ein niedrig dosiertes Kombinationspräparat die erste Wahl zu sein. Neben der Estrogen-Dosis spielt auch die Art des enthaltenen Gestagens eine Rolle. Besteht ein bekanntes Thromboserisiko, beispielsweise eine genetisch bedingte Thrombophilie, sollten reine Gestagen-Präparate angewendet werden, da estrogenfreie orale Kontrazeptiva und hormonfreisetzende intrauterine Systeme das Thromboserisiko nicht erhöhen.

Für alle kombinierten oralen Kontrazeptiva ist das Risiko für eine venöse Thromboembolie im ersten Jahr der Anwendung am höchsten.

Quellen

- Prof. Dr. Herbert Kuhl, Frankfurt/M., Dr. Robert Klamroth, Berlin, „Orale Kontrazeption und Thromboserisiko – das gibt es Neues!“, Düsseldorf, 5. März 2010, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH.
- Drife J. Oral contraception and the risk of thromboembolism: What does it mean to clinicians and their patients? *Drug Safe* 2002;25:893–902.
- Lidegaard Ø, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national fol-

Tab. 1. Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Genetisch bedingte Faktoren
Thrombophilie
Erworbene Faktoren
Immobilisation
Operative Eingriffe
Schwangerschaft und Wochenbett
Rauchen
Adipositas
Fettstoffwechselstörungen
Hypertonie
Diabetes mellitus
Weitere internistische Erkrankungen
Höheres Lebensalter

low-up study. *BMJ* 2009;339:b2890(10.1136/bmj.b2890).

Van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921(10.1136/bmj.b2921).

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Risikoinformationen: Hormonale Kontrazeptiva und venöse Thrombosen (27.08.2009) und Yasmin® und venöse Thrombosen: Aktualisierung der Produktinformationen (29.03.2010).

European Medicines Agency, Pharmacovigilance working party: Monthly Report. EMA/173011/2010 (25.03.2010).

Dr. Claudia Heß,
Mainz

Gynäkologie

Neue Perspektive bei der Endometriosetherapie

Die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Krankheit Endometriose sind beschränkt. Insbesondere die massiven Nebenwirkungen beeinträchtigen die Anwendungsdauer und -intensität der bisher zugelassenen Präparate. Für einen umfassenden Therapieerfolg ist aber eine langfristige Anwendung oft unumgänglich. Die therapeutischen Möglichkeiten werden durch Dienogest (Visanne®) erweitert, das seit Mai 2010 für die Behandlung der Endometriose verfügbar ist. Bei einer Pressekonferenz von Bayer Health Care am Rande des Fortbildungskongresses der Frauenärztlichen Bundesakademie im März 2010 in Düsseldorf wurden dazu erste Daten vorgestellt [1].

Endometriose ist eine häufige Diagnose in der Gynäkologie. Rund 10 bis 20% aller Frauen im gebärfähigen Alter leiden daran. Jedoch vergehen bis zu ihrer Entdeckung im Durchschnitt zwischen sieben und neun Jahre, da die Erkrankung oft mit Regelschmerzen verwechselt wird und deshalb erst spät der Gang zum Arzt erfolgt. Neben krampf-

artigen Menstruationsbeschwerden machen den Patientinnen besonders allgemeines Unwohlsein, diffuse Bauchschmerzen, Völlegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs und Stimmungsschwankungen zu schaffen. Auch chronische Bauch- oder Rückenschmerzen können vorkommen.

Entgegen der weit verbreiteten Meinung, dass Endometriose ausschließlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt, können auch Mädchen vor der Menarche und postmenopausale Frauen betroffen sein. Deshalb sollten bei Beschwerden der genannten Art auch diese Patientinnen auf Endometriose hin untersucht werden.

Die Erkrankung ist zwar gutartig, aber unbedingt ernst zu nehmen. Sie ist bei einem Fünftel der Patientinnen mit ungewollter Kinderlosigkeit der alleinige Sterilitätsfaktor. Diagnostisch gesichert wird die Endometriose durch Laparoskopie. Dabei können zugleich Endometrioseherde entfernt werden. Der Eingriff erfordert Erfahrung. Der kritische Faktor ist die mögliche Beeinträchtigung der Fertilität.

Neben der Operation galt die endokrine Behandlungsmöglichkeit mit GnRH-Analoga, besonders Leuprorelinacetat (Enantone®-Gyn), bisher als Goldstandard. Dadurch wird die Estrogenbil-

derung in den Ovarien unterdrückt und damit das weitere Wachstum der Endometrioseherde. Doch da die Ausschüttung der Gonadotropine FSH und LH komplett blockiert wird, sind auch die Nebenwirkungen sehr belastend und ähneln Wechseljahresbeschwerden: Viele Patientinnen klagen über Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Folgen einer Schleimhautatrophie und starke Stimmungsschwankungen. Meist werden auch die Knochen schnell demineralisiert. Daher ist die Anwendungsdauer von GnRH-Analoga in der Regel auf ein halbes bis ein Jahr begrenzt, was den Therapieerfolg dieser Kurzzeitbehandlung fraglich machen kann. Weitere Therapiemöglichkeiten sind der Off-Label-Use von oralen Kontrazeptiva und/oder der Einsatz von Cyclooxygenasehemmern. Die Therapie sollte langfristig angelegt sein, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt und nach dem Absetzen der Medikation rasch wieder mit dem erneuten Auftreten von Beschwerden zu rechnen ist. Das Rezidiv mit nachfolgender Chronizität gilt deshalb als die schwerwiegendste Komplikation bei Endometriose.

Monotherapie mit Dienogest

Die Therapie mit Dienogest (Visanne®) als Monosubstanz zur Endometriosebehandlung stellt wahrscheinlich einen Fortschritt in dem beschriebenen Dilemma dar. Das Gestagen Dienogest ist bereits als Gestagenzusatz aus oralen Kontrazeptiva und aus der Hormonersatztherapie bekannt (Abb. 1). Sein pharmakologisches Profil scheint gut geeignet für die Behandlung von Endometriose. Das Gestagen kombiniert günstige Eigenschaften der 19-Nortestosteron-Derivate wie die kurze Halbwertszeit, die hohe orale Bioverfügbarkeit (>90%) und die starke gestagene Wirkung am Endometrium mit Eigenschaften der Progesteron-Derivate. Hier sind besonders die moderate antigonadotrope Wirkung, die Stoffwechsellneutralität und die antiandrogene Partialwirkung zu nennen. Hinsichtlich vaskulärer, hepatischer oder zentraler Wirkungen scheint sich Dienogest neu-

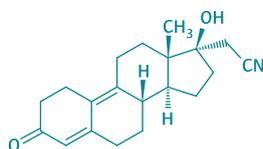


Abb. 1.
Dienogest

tral zu verhalten, wie jahrelange Praxiserfahrungen damit bereits zeigten. Irreguläre Blutungen – wie oft bei anderen Gestagenen – treten unter Dienogest nur sehr selten auf.

Dosisfindungsstudien zeigten eine effektive Behandlung mit 2 mg Dienogest täglich [2]. In dieser Dosierung hat sich Dienogest in klinischen Studien Plazebo als überlegen erwiesen. In einer Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie erhielten 198 Patientinnen zunächst für 12 Wochen entweder 2 mg Dienogest oder Plazebo. Die Patientinnen im Verum-Arm hatte bereits nach vier Wochen signifikant weniger Schmerzen. Gemessen wurde mit der visuellen Analogskala. In der sich anschließenden einjährigen offenen Studienphase erhielten alle Teilnehmerinnen Dienogest. Jetzt profitierte auch der Plazebo-Arm von dem Präparat und die beiden Schmerzkurven glichen sich bereits nach wenigen Wochen an und zeigten über den gesamten Studienzeitraum anschließend einen parallelen Verlauf [3].

Gegenüber dem GnRH-Analogen Leuprorelinacetat zeigte sich Dienogest in einer Vergleichsstudie ebenfalls gut klinisch wirksam. Hier wurden 252 Frauen mit Endometriose 24 Wochen lang entweder mit 2 mg Dienogest täglich oder 3,75 mg des GnRH-Analogons intramuskulär einmal monatlich behandelt. In beiden Gruppen wurden die Beschwerden vergleichbar reduziert [4]. Aufgrund dieser Ergebnisse kann Dienogest eine Alternative zum bisherigen Goldstandard darstellen.

Pentaerithryltetranitrat

Nitrat bei Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie?

Bei Gabe von Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®) an Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie sinkt nach den Ergebnissen einer Pilotuntersuchung der linksventrikuläre Füllungsdruck deutlich. In der CAESAR-Studie (Clinical efficacy study of Pentalong for pulmonary hypertension in heart failure) soll nun geprüft werden, wie PETN bei solchen Patienten im Vergleich zu Plazebo wirkt.

Unabhängig vom Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit führt eine Herzinsuffizienz zur vaskulären endothelialen Dysfunktion, die die Prognose

Fazit

Von der Dienogest-Monotherapie kann aufgrund der bisherigen Ergebnisse und der guten klinischen Erfahrungen mit dem Wirkstoff eine Verbesserung der Therapie bei Endometriose erwartet werden. Die Anwendungsdauer ist aufgrund der guten Verträglichkeit nicht wie bei GnRH-Analoga zeitlich begrenzt, wenngleich Behandlungserfahrungen bislang nur für bis zu 15 Monate vorliegen. Die chronische Krankheit Endometriose wird aber immer noch zu spät erkannt. Sie ist deshalb ein wesentlicher Grund für ungewollte Kinderlosigkeit. Sorgfältige Diagnosestellung und in vielen Fällen die zügige Entscheidung zu einem operativen Eingriff sind daher erforderlich.

Quellen

1. Prof. Andreas D. Ebert, Berlin, Prof. Alfred O. Mueck, Tübingen, Pressekonferenz „Visanne® – neue Perspektive für die Behandlung der Endometriose“, Düsseldorf, 4. März 2010, veranstaltet von Bayer Health Care.
2. Köhler G, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynecol Obstet 2010;108:21-5.
3. Strowitzki T, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 (Epub ahead of print).
4. Strowitzki 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.

Dr. Claudia Heß, Mainz

tonie und Diabetes mellitus, können ebenfalls eine vaskuläre Dysfunktion auslösen. Darüber hinaus führt die Herzinsuffizienz zur neurohumoralen Aktivierung, die wiederum Rückwirkungen auf die Blutgefäße hat.

Das NO-System hat am normalen Endothel viele Effekte, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz sehr willkommen wären: es wirkt vasodilatatorisch, antiproliferativ, antithrombotisch und antiinflammatorisch. An Ratten konnte ein Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion und einer gesteigerten vaskulären Bildung von Superoxidanionen gezeigt werden. Bei Herzinsuffizienz mit Endotheldysfunktion konnte im Tierversuch durch eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems die Empfindlichkeit der Blutgefäße gegen NO normalisiert werden. Transgene Mäuse ohne Gen für endotheliale NO-Synthase (eNOS) 3 zeigen eine sehr rasche und ausgeprägte linksventrikuläre Dilatation nach

Myokardinfarkt. Eine Überexpression von eNOS verbesserte das Überleben nach Myokardinfarkt. Dies spricht für eine wichtige Rolle von NO bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz. Zudem könnten die protektiven und funktionsverbessernden Wirkungen von PETN auf endotheliale Vorläuferzellen bei kardiovaskulären Erkrankungen, die mit endothelialer Dysfunktion einhergehen, nützlich sein.

PETN bei pulmonaler Hypertonie?

Die Beeinflussung des NO-Signalwegs bietet sich als therapeutisches Prinzip bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie (PH) an. So wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt, dass Glyceroltrinitrat zusätzlich zu ACE-Hemmern gegeben die Leistungstoleranz verbesserte, das linksventrikuläre Volumen reduzierte und die Auswurfraction steigerte. Allerdings kann Glyceroltrinitrat wegen der Toleranzentwicklung nicht für

die Langzeitbehandlung genutzt werden. PETN hat jedoch im Vergleich zu anderen Nitraten den Vorteil, dass es keine Nitrattoleranz hervorruft. In einer Pilotstudie mit 13 Patienten mit stabiler, symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II/III) und pulmonaler Hypertonie zeigte PETN (2 × 50 mg/Tag) günstige Wirkungen auf die pulmonale Hämodynamik. Deshalb soll nun in der CAESAR-Studie der Frage nachgegangen werden, ob ein NO-Donator wie PETN geeignet ist, Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie zu helfen.

Quelle

Prof. Dr. G. Ertl, Priv.-Doz. Dr. S. Rosenkranz, Satellitensymposium „Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie. Herausforderungen für ein interdisziplinäres Management“, veranstaltet von Actavis Deutschland GmbH bei der 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 9. April 2010.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt der Katalog International Pharmaceutical and Medical Publication 2011 des Deutschen Apotheker Verlags bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. 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

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zur 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 abweichend sind. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2009

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart