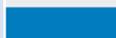


Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

-  **Catumaxomab** 
-  **Erfahrungen mit Duloxetine**
-  **Mehrfachresistente Tuberkulose**
-  **Alemtuzumab in frühen MS-Stadien**
-  **Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer**
-  **Selektiver Adenosin-A₁-Antagonist bei Herzinsuffizienz**
-  **Differenzialtherapie bei chronischer Hepatitis B**

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 9
September 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
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 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans Christoph Diener, Essen

Antihypertensiva zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse 263

Auf die Blutdrucksenkung selbst kommt es an

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Carsten Bokemeyer und Gunter Schuch, Hamburg

Catumaxomab 264

Antikörper-basierte intraperitoneale Therapie bei malignem Aszites



Zertifizierte Fortbildung 271

Übersichten

Hans-Peter Volz, Werneck

Duloxetine 273

Datenlage und Einsatz in der Praxis

Doris Hillemann, Sabine Rüscher-Gerdes und Ulf Greinert, Borstel

Epidemiologie und Therapie der mehrfachresistenten Tuberkulose 279

MDR- und XDR-Tuberkulose

Referiert & kommentiert

Aus Forschung & Entwicklung 286

Multiple Sklerose: Alemtuzumab versus Interferon beta-1a in frühen Stadien der multiplen Sklerose – Akuter ischämischer Schlaganfall: Intravenöse Desmoteplase innerhalb 3 bis 9 Stunden nicht besser als Placebo

Therapiehinweise 288

Sekundärprävention mit Clopidogrel: *CYP2C19**2-Genvariante als häufige Ursache für Therapieversagen – Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom: Indikation für Protonenpumpenhemmer streng stellen – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell – Diabetische Retinopathie: Verbesserungen durch Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade

Kongresse, Symposien, Konferenzen 293

Nierentransplantation: Patienten profitieren von frühzeitigem Wechsel auf eine Sirolimus-basierte Immunsuppression – Akute dekompensierte Herzinsuffizienz: Selektiver Adenosin-A₁-Rezeptorantagonist mit Angriffspunkt an der Niere – Chronische Hepatitis B: Differenzialtherapie bei nicht vorbehandelten Patienten – NSABP-C-08-Studie: Bevacizumab in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms – RIBBON-1-Studie: Bevacizumab verlängert PFS bei Frauen mit HER2-negativem Mammakarzinom

Impressum 298

Antihypertensiva zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Auf die Blutdrucksenkung selbst kommt es an

Es gibt keinen Zweifel, dass die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod wirksam ist. Der therapeutische Nutzen ist in der Sekundärprävention allerdings höher als in der Primärprävention, was an der höheren Anzahl vaskulärer Ereignisse liegt. Weiterhin heftig umstritten ist die Frage, ob es Klassenunterschiede zwischen einzelnen Antihypertensiva gibt und ob die Kombination verschiedener Antihypertensiva in niedrigerer Dosis wirksamer ist als eine Monotherapie in hoher Medikamentendosis.

Um hier mehr Klarheit zu gewinnen, führten Law et al. [1] eine Metaanalyse von 147 randomisierten Studien aus den Jahren 1966 bis 2007 durch. Die Studie umfasst 464 000 Patienten in 3 Gruppen, nämlich Primärprävention, Zustand nach koronarer Herzerkrankung und Zustand nach Schlaganfall. Nimmt man alle Studien zusammen, ergab sich für *Schlaganfälle* eine 41%ige relative Risikoreduktion bei einer Senkung des systolischen Blutdrucks von 10 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks um 5 mmHg. Dabei war die Risikoreduktion in der Primär- und Sekundärprävention vergleichbar.

Bei Betrachtung der einzelnen Klassen von Blutdrucksenkern ergab sich die höchste Effektivität für *Thiazide* und *Calciumkanalblocker* mit einer etwas geringeren Effektivität für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Am wenigsten wirksam waren *Betablocker*. Auch in direkten Vergleichen verschiedener Klassen von Antihypertensiva ergab sich eine verminderte Wirksamkeit von Betablockern gegenüber anderen Antihypertensiva und eine überlegene Wirksamkeit von Calciumkanalblockern gegenüber anderen Antihypertensiva für die Schlaganfallprävention. Die *Kombination* verschiedener Antihypertensiva in halber Dosis war signifikant besser wirksam als eine Monotherapie mit einem Antihypertensivum in voller Dosis.

Diese große Metaanalyse zeigt, dass das wichtigste Kriterium der Schlaganfallprävention bei Patienten mit arterieller Hypertonie die *Reduktion erhöhter Blutdruckwerte* per se ist. Dieser Parameter ist wichtiger als die Verwendung einer oder mehrerer spezieller Klassen von Antihypertensiva. Während Betablocker bei Patienten mit *koronarer Herzerkrankung* eindeutig wirksam sind, ist die Wirkung bei Patienten mit Schlaganfall nur marginal. Daher sollten andere Gruppen von Antihypertensiva bei Patienten nach Schlaganfall eingesetzt werden. Für die klinische Praxis ist insbesondere die Beobachtung wichtig, dass es sinnvoller ist, mehrere Antihypertensiva in halber Dosis miteinander zu kombinieren als ein Antihypertensivum auszureizen. Dies erhöht auch wegen geringerer Nebenwirkung die Compliance der Patienten. Nach wie vor sollte sich aber die Wahl des Antihypertensivums nach Grund- und Begleiterkrankungen richten und in der Regel zwischen Hausarzt, Internisten, Kardiologen und Neurologen abgesprochen werden.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Quelle

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

Catumaxomab

Antikörper-basierte intraperitoneale Therapie bei malignem Aszites

Carsten Bokemeyer und Gunter Schuch, Hamburg

Der bispezifische trifunktionale Antikörper Catumaxomab (Removab®) ist das erste von der EMEA zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von malignem Aszites infolge epithelialer Tumorerkrankungen. Catumaxomab bindet mit seinen Antigen-Bindungsstellen einerseits an T-Zellen, die wichtigsten Antitumor-Effektorzellen, und andererseits an EpCAM-positive Tumorzellen; zusätzlich können über die intakte Fc-Region akzessorische Zellen gebunden werden. Durch die Rekrutierung von Immunzellen zum Tumorherd wird eine komplexe und zielgerichtete Immunreaktion induziert, die wiederum eine Reduktion EpCAM-positiver Tumorzellen bewirkt. In der Zulassungsstudie wurde der klinische Vorteil der intraperitonealen Catumaxomab-Therapie gegenüber der Standardbehandlung Parazentese bei Patienten mit malignem Aszites infolge verschiedener Primärkarzinome untersucht. Die Zeit bis zur nächsten therapeutisch notwendigen Parazentese beziehungsweise bis zum Eintreten des Todes konnte durch die Catumaxomab-Therapie unabhängig von der zugrunde liegenden Krebserkrankung signifikant verlängert werden, was für die Patienten einen deutlichen klinischen Vorteil gegenüber der alleinigen Parazentesebehandlung darstellte.

Arzneimitteltherapie 2009;27:264–70.

Maligner Aszites ist eine schwerwiegende Folge verschiedener epithelialer Tumorarten und entsteht durch Streuung der Tumorzellen in den Peritonealraum (Abb. 1). Häufige Primärtumoren sind Ovarial-, Mamma-, Magen- oder kolorektale Karzinome [1, 2].

Maligner Aszites manifestiert sich klinisch durch Schmerzen im Abdominalbereich, Erbrechen, Ileus-Symptomatik und Dyspnoe. Mobilität und Lebensqualität der betroffenen Patienten sind stark eingeschränkt. Das Auftreten von Aszites geht in der Regel mit einer ungünstigen Prognose einher. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tumorart beträgt die mediane Überlebenszeit nur wenige Wochen oder Monate [2, 4, 15].

Antikörper in der Krebstherapie

Antikörper sind biologische Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Krebstherapie eingesetzt werden können. Das Prinzip beruht auf der Eigenschaft monoklonaler Antikörper, ein spezifisches Oberflächenantigen auf Tumorzellen zu erkennen und durch die gleichzeitige Bindung von akzessorischen Zellen an ihre Fc(fragment crystalline)-Region eine komplexe immunologische Reaktion auszulösen (Abb. 2a). Auf diesem Prinzip basierend wurden in den letzten Jahren therapeutische Antikörper entwickelt. Bispezifische Moleküle (Abb. 2b) verfügen im Gegensatz zu den klassischen monoklonalen Antikörpern über zwei verschiedene spezifische Bindungsarme, deren Antigen-bindende Fragmente (Fab) sowohl Tumorzellen als auch T-Zellen binden, besitzen aber keine Fc-Bindungsstelle. Die Klasse der trifunktionalen Antikörper vereint die Eigenschaften monoklonaler Antikörper und bispezifischer Fragmente. Sie besitzen wie bispezifische Moleküle zwei Antigen-Bindungsarme unterschiedlicher Spezifität, verfügen aber zusätzlich über eine Fc-Bindungsdomäne (Abb. 2c).

Als Therapiemaßnahmen werden Parazentese und palliative Chemotherapie angewendet. Die Wirksamkeit und Dauer dieser Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt und stellen oft eine große Belastung für den Patienten dar. Wiederholte Punktionen sind mit einem erheblichen Proteinverlust verbunden, was die bei fortgeschrittenen Malignomen häufig auftretende Kachexie fördert.

Die Mehrzahl der epithelialen Tumore (Karzinome) exprimiert das membranständige Adhäsionsmolekül EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) [3, 18], das sich daher als Target für eine gerichtete Antitumortherapie durch Antikörper eignet [8]. Die intraperitoneale Behandlung mit dem bispezifischen trifunktionalen Antikörper Catumaxomab richtet sich gegen dieses Oberflächenantigen und bietet damit den Vorteil einer zielgerichteten Behandlung von epithelialen Tumorzellen im Peritoneum. Durch die induzierte lokale immunologische Reaktion werden die EpCAM-positiven Tumorzellen eliminiert und damit die Ursachen für die Akkumulation von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle reduziert. Infolgedessen nehmen durch den malignen Aszites bedingte Symptome und Beschwerden ab und die Lebensqualität der Patienten steigt. Da die Pathogenese des malignen Aszites sich bei den verschiedenen zugrunde liegenden

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Priv.-Doz. Dr. med. Gunter Schuch, II. Medizinische Klinik, Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie, Hubertus Wald Tumorzentrum – Universitäres Cancer Center Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, E-Mail: c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de

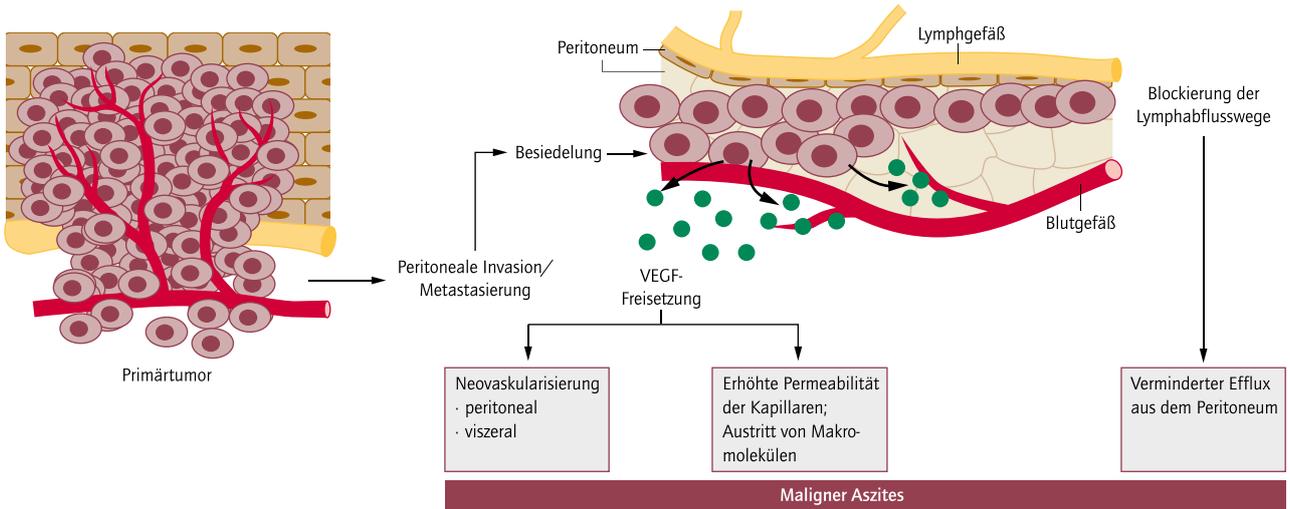


Abb. 1. Pathogenese des malignen Aszites

Die Invasion und Metastasierung eines epithelialen Primärtumors in den Peritonealraum ist die Hauptursache der Entstehung von malignem Aszites. Die Tumorzellen produzieren Faktoren wie z. B. VEGF (vascular endothelial growth factor), die die Angiogenese stimulieren und darüber hinaus die Permeabilität der Gefäße erhöhen. Außerdem verlegen die Tumorzellen abführende Lymphwege und verhindern so den Abfluss von Flüssigkeit aus dem Peritonealraum. Das Ergebnis ist eine Akkumulation von peritonealer Flüssigkeit, der maligne Aszites.

Tumorarten nicht unterscheidet, ist der Einsatz von Catumaxomab bei einer Vielzahl von Karzinomen möglich.

Die Antitumorwirkung von Catumaxomab

Ziel der Therapie mit Catumaxomab ist es, durch seine Tri-funktionalität eine stärkere spezifische immunologische Reaktion gegen Krebszellen zu erreichen als mit klassischen Antikörpern. Wie bispezifische Moleküle besitzt Catumaxomab zwei Antigen-Bindungsstellen unterschiedlicher Spezifität, die gleichzeitig an EpCAM-positive Tumorzellen und das Antigen CD3 auf T-Zellen binden (Abb. 2 und Kasten). Darüber hinaus kann es aber über seine Fc-Region zusätzlich an die Fc γ -Rezeptoren I, IIa und III von akzessorischen Zellen (Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen) binden (Abb. 3). Die simultane Rekrutierung der Effektorzellen führt zur Bildung eines Tri-Zell-Komplexes und ermöglicht eine interzelluläre „Kommunikati-

on“ zwischen T-Zellen und akzessorischen Zellen, was die Freisetzung von Zytokinen (z. B. Interleukinen [IL-1, IL-2, IL-6, IL-12], Tumornekrosefaktor alpha [TNF- α], Interferon gamma [IFN- γ]) und die Expression von kostimulatorischen Rezeptoren (z. B. CD40/40L, CD28/B7-1/-2, CD2/CD58) fördert. Diese wechselseitige Interaktion führt außerdem zur Aktivierung und Proliferation der T-Zellen, die eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort auslösen [11, 14, 19, 20].

Die Ausschüttung von Zytokinen stimuliert jedoch nicht nur die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten, sondern verstärkt auch Antikörper-vermittelte (ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity) und Komplement-vermittelte zytotoxische Reaktionen (CDC, complement dependent cytotoxicity) gegen die Tumorzellen. Diese Mechanismen induzieren die Lyse und Apoptose der Tumorzellen und letztendlich die Phagozytose durch aktivierte akzessorische Zellen (z. B. Makrophagen). Das Ergebnis ist

a Monoklonale Antikörper	b Bispezifische Moleküle	c Bispezifische trifunktionale Antikörper
Molekulare Struktur		
Immunologische Zielfunktion		
Antikörper- und Komplement-vermittelte Zytotoxizität	T-Zell-vermittelte Zytotoxizität	Antikörper- und Komplement-vermittelte Zytotoxizität T-Zell-vermittelte Zytotoxizität Antitumor-Immunität

Abb. 2. Antikörper bestehen aus zwei schweren (grau) und zwei leichten Ketten (blau), die durch Disulfidbrücken eine Y-Struktur formen. Die variablen Domänen bilden spezifische Antigen-Bindungsstellen (Fab- und Fc-Regionen).

(a) Klassische monoklonale Antikörper können mit beiden Fab-Bindungsstellen ein spezifisches Oberflächenantigen von Tumorzellen erkennen und verfügen über eine Fc-Region. (b) Bispezifische Moleküle können mit ihren Fab-Fragmenten sowohl an Tumor- als auch T-Zellen binden, haben aber keine Fc-Region. (c) Trifunktionale Antikörper vereinen die Eigenschaften beider Antikörperklassen und verfügen über zwei unterschiedliche Antigen-Bindungsarme sowie eine Fc-Bindungsregion. Der bispezifische trifunktionale Antikörper Catumaxomab wurde mit dem Quadroma-Verfahren synthetisiert. Dabei werden zwei verschiedene Antikörper-produzierende Hybridoma-Zellen in vitro zu einer Hybridzelle fusioniert, die dann die kodierenden Gene beider Antikörper enthält [7, 11]. Catumaxomab besteht aus zwei spezifischen schweren Ketten von Maus-Immunglobulin G2a (IgG2a) und Ratte-IgG2b. Das Fab-Fragment der Ratte richtet sich gegen humanes CD3, das von T-Lymphozyten exprimiert wird; das Fab-Fragment der Maus ist gegen das humane Epithelzelladhäsionsmolekül EpCAM gerichtet, das von vielen Karzinomen exprimiert wird. Zusätzlich bildet die hybride Fc-Region eine dritte funktionale Bindungsstelle, die selektiv an den Fc γ -Rezeptor (Fc γ R) I, IIa und III binden kann und dadurch akzessorische Zellen aktiviert.

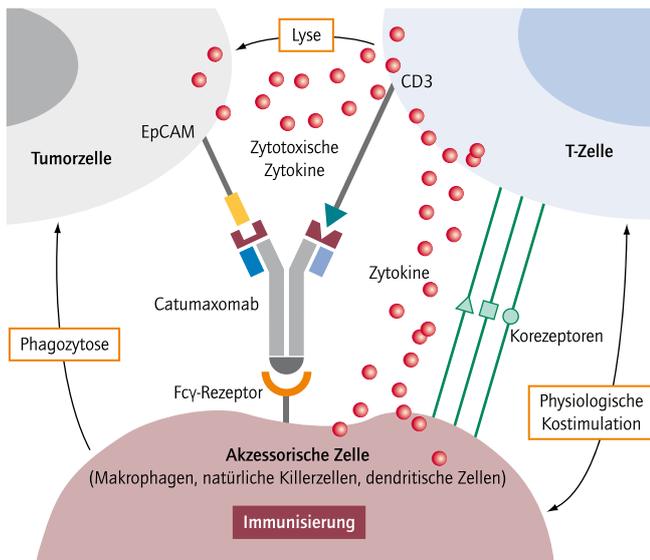


Abb. 3. Postulierter Wirkmechanismus von Catumaxomab
 Der durch Catumaxomab gebildete Tri-Zell-Komplex führt zur wechselseitigen Kostimulierung der Immunzellen und aktiviert die T-Zellen, die infolgedessen zytotoxische Zytokine ausschütten. Die induzierte Antitumor-Immunität führt zu einer komplexen Antikörper-vermittelten Zytotoxizität (ADCC) und löst die Lyse und Phagozytose der Tumorzellen aus.

eine Eliminierung epithelialer Tumorzellen auf verschiedenen immunologischen Ebenen [11, 20, 21]. Die lokale intraperitoneale Applikation von Catumaxomab bewirkt eine hohe Konzentration des Antikörpers direkt am Wirkungsort. Außerdem besteht die den Bauchraum auskleidende Schicht des Peritoneums aus EpCAM-negativen Mesothelzellen, so dass bei Patienten mit einer peritonealen Invasion epithelialer Tumorzellen Catumaxomab direkt auf diese Zellen wirkt.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Da die pharmakologische Aktivität des bispezifischen trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab direkt von der Interaktion mit humanen Antigenen abhängt, kann sie nicht in klassischen Tiermodellen, sondern nur in geeigneten biologischen Systemen untersucht werden.

Präklinische Studien zeigten, dass Catumaxomab in vitro mit einer hohen Affinität (Dissoziationskonstante $K_D = 0,56 \pm 0,12$ nmol/l) an die extrazelluläre Domäne von EpCAM sowie an CD3-Antigene von T-Zellen und Fc γ -Rezeptoren I, IIa und III von akzessorischen Zellen bindet [3, 11, 14]. Schon geringe Konzentrationen von <10 ng/ml Catumaxomab sind in der Lage, in Gegenwart von Immuneffektorzellen Tumorzellen wie Ovarial-, Mamma-, Kolon-, Pankreas-, Prostata-, Lungen- und Blasenkrebszellen wirksam in vitro zu zerstören [12].

Für Experimente im Tiermodell wurde ein Surrogatantikörper mit einer Catumaxomab-äquivalenten Struktur verwendet, der an murines CD3 bindet (BiLu). Der Antikörper hatte einen deutlichen Effekt auf das Überleben von Mäusen, denen ein mit humanem EpCAM transfizierter Tumor implantiert worden war. Außerdem wurde bei diesen Tie-

ren eine lang anhaltende Immunität gegen den Tumor beobachtet [12].

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Catumaxomab wurden in der Studie IP-REM-PK-01-EU untersucht. Aufgrund der intraperitonealen Applikation wurden die höchsten Konzentrationen von Catumaxomab im Aszites gefunden. Erst nach der dritten (50 μ g) und vierten (150 μ g) intraperitonealen Infusion war Catumaxomab im Plasma nachweisbar – allerdings in sehr viel geringeren Konzentrationen als im Aszites. Nach Erreichen eines Maximalwerts im Plasma fiel die Antikörperkonzentration wieder ab. Die mittlere gesamte Dosiswirkung über die Behandlungsdauer (AUC) betrug 2 045 Tage \times pg/ml mit einer mittleren maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von 403 pg/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Catumaxomab betrug 2,13 Tage. Die pharmakokinetischen Parameter zeigen individuelle Schwankungen, die mit dem Ausmaß der Tumorerkrankung und der Verfügbarkeit von Effektorzellen in der Peritonealhöhle erklärt werden können.

Klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm von Catumaxomab zur Behandlung von malignem Aszites umfasste eine Phase-I/II-Studie (STP-REM-01, [6]) zur Dosisfindung, eine pharmakokinetische Studie (IP-REM-PK-01-EU, [13]) und eine Phase-II/III-Studie (IP-REM-AC-01, [9, 10]). In zwei weiteren Studien wurden zusätzliche Daten zur Charakterisierung von Catumaxomab erhoben [5, 16]. Insgesamt erhielten im Rahmen der klinischen Studien 258 Patienten mit unterschiedlichen primären Krebserkrankungen mindestens eine Catumaxomab-Behandlung. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Catumaxomab-Therapie bei Patienten mit epithelialen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium und malignem Aszites basieren vor allem auf den Ergebnissen der internationalen Studie IP-REM-AC-01 [9, 10].

Studiendesign

Um den Vorteil der Catumaxomab-Therapie gegenüber der alleinigen Parazentese zu zeigen, wurden in der IP-REM-AC-01-Studie insgesamt 258 Patienten mit malignem Aszites im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Catumaxomab (170 Patienten, wovon allerdings nur 157 Patienten mindestens einmal Catumaxomab erhielten) oder einer Kontrollgruppe (88 Patienten) zugeordnet (Abb. 4). Aufgrund der unterschiedlichen Prognose der verschiedenen zugrunde liegenden Krebserkrankungen wurde die Studienpopulation in die beiden Strata „Ovarialkarzinom“ (n=129) und „Karzinome anderer Organe“ (z. B. Magen, Brust, Pankreas, Kolon oder Endometrium; n=129) unterteilt. In beiden Strata wurden jeweils 85 Patienten mit Catumaxomab und 44 Patienten nur mit Parazentese behandelt. Die Therapie des Behandlungsarms bestand aus vier einzelnen intraperitonealen Infusionen mit Catumaxomab an den Tagen 0, 3, 7 und 10 in aufsteigender Dosierung (10, 20, 50, 150 μ g). Die Patienten erhielten eine intravenöse Prämedikation mit 1 000 mg Paracetamol, um Nebenwirkungen infolge der Zytokinfreisetzung, wie Fieber und Schmerzen,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

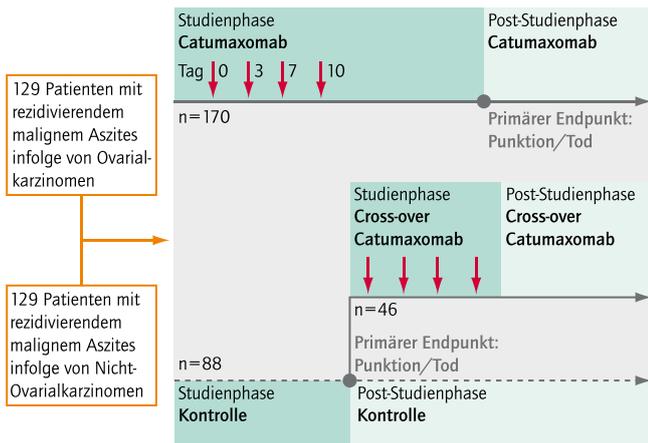


Abb. 4. Studiendesign der Zulassungsstudie IP-REM-AC-01

In dieser offenen Vergleichsstudie wurden 258 Patienten mit malignem Aszites infolge verschiedener Krebserkrankungen randomisiert in zwei Behandlungsarme eingeteilt: 170 Patienten (85 mit Ovarialkarzinom und 85 mit Karzinomen anderer Organe) erhielten eine Parazentese gefolgt von vier Catumaxomab-Infusionen (Pfeile) mit aufsteigender Dosierung (10, 20, 50, 150 µg); jeweils 44 Kontrollpatienten pro Stratum erhielten nur eine Parazentese. Der primäre Studienendpunkt, die Zeitspanne bis zur ersten Punktion oder dem Eintreten des Todes, kennzeichnete das Ende der Studienphase. Patienten der Kontrollgruppe konnten an dieser Stelle eine freiwillige Catumaxomab-Behandlung beginnen (Cross-over). Alle Patienten wurden nach der Behandlung in der Post-Studienphase bis zu ihrem Tod weiter beobachtet.

entgegenzuwirken. Die Catumaxomab-Infusionen wurden über sechs Stunden nach vorheriger Drainage des Aszites verabreicht. Bei den Kontrollpatienten wurde lediglich eine Parazentese am Tag 0 durchgeführt.

Primärer Studienendpunkt war die punktionsfreie Überlebenszeit, das heißt die Zeitspanne vom Tag nach der letzten Catumaxomab-Infusion beziehungsweise von der Parazentese am Tag 0 (Kontrolle) bis zur Notwendigkeit einer erneuten Aszitespunktion oder – falls dieser früher eintrat – dem Tod des Patienten. Sekundäre Endpunkte erfassten unter anderem den Zeitraum bis zur ersten therapeutischen Parazentese oder das Auftreten von Aszitesymptomen.

Aus ethischen Gründen wurde den Patienten der Kontrollgruppe freigestellt, sich nach Erreichen des primären End-

punkts einer Catumaxomab-Behandlung zu unterziehen (Cross-over).

Ergebnisse

In beiden Strata war das punktionsfreie Überleben unter Catumaxomab signifikant verlängert ($p < 0,0001$). Bei den Patienten mit einem zugrunde liegenden Ovarialkarzinom konnte durch Catumaxomab eine mediane punktionsfreie Überlebenszeit von 52 Tagen erreicht werden, während bei den Patienten, die nur eine Parazentese erhielten, nach durchschnittlich 11 Tagen eine erneute Parazentese erforderlich war ($p < 0,0001$). Auch Patienten mit malignem Aszites infolge von Karzinomen anderer Organe profitierten von der Catumaxomab-Therapie. Sie hatten eine punktionsfreie Überlebenszeit von 37 Tagen verglichen mit 14 Tagen in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) (Tab. 1).

Normalerweise muss sich ein Patient mit malignem Aszites im Durchschnitt alle zwei Wochen einer Parazentese unterziehen. Durch die Catumaxomab-Therapie konnte dieser Zeitraum signifikant auf 71 Tage (Ovarialkarzinom-Patienten) beziehungsweise 80 Tage (Patienten mit Karzinomen anderer Organe) verlängert werden ($p < 0,0001$) (Tab. 1).

Schon nach der ersten Infusion von Catumaxomab waren Zeichen einer immunologischen Aktivierung (Zunahme des Anteils von Leukozyten [CD45] in den Asziteszellen, Zunahme des Anteils aktivierter [CD69-positiver] T-Zellen [CD4 und CD8] im Aszites, Konzentrationsanstieg von Zytokinen [z. B. IL-6, IL-10, IFN- γ] im Plasma) erkennbar.

Die Behandlung mit Catumaxomab führte zu einer reduzierten Aszitesbildung und damit zu einer Verbesserung der klinischen Situation. Acht Tage nach der Catumaxomab-Therapie konnte eine signifikante Verringerung der Aszitesymptome (abdominale Schwellung, Schmerzen) erreicht werden [9]. Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten bis zum Ende ihres Lebens weiter beobachtet, um den Einfluss der Catumaxomab-Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit zu beurteilen. Unabhängig von der primären Krebserkrankung zeichnete sich ein positiver Trend zur Verlängerung der Lebenszeit durch die Catumaxomab-Therapie ab.

Tab. 1. Wirksamkeit von Catumaxomab [9, 10]

	Ovarialkarzinom (n=129)		Nicht-Ovarialkarzinom (n=129)	
	Catumaxomab (n=85)	Parazentese (n=44)	Catumaxomab (n=85)	Parazentese (n=44)
Punktionsfreie Überlebenszeit [Tage]				
Mediane Dauer (95%-KI)	52 (38-62)	11 (9-20)	37 (27-49)	14 (8-17)
Faktor	4,7		2,6	
p-Wert*	<0,0001		<0,0001	
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,205 (0,129-0,327)		0,309 (0,199-0,482)	
Zeitraum bis zur nächsten therapeutischen Punktion [Tage]				
Mediane Dauer (95%-KI)	71 (52-104)	11 (9-20)	80 (64-135)	15 (8-19)
Faktor	6,4		5,3	
p-Wert*	<0,0001		<0,0001	

Erkrankungen der Nicht-Ovarialkarzinom-Patienten umfassten u. a.: Magenkarzinom (n=66; 51 %), Brustkrebs (n=13; 10%), Pankreaskarzinom (n=9; 7%), Kolonkarzinom (n=8; 6%) und Darmkrebs (n=6; 5%); KI: Konfidenzintervall; * Logrank-Test

Insgesamt 46 Patienten der Kontrollgruppe (29 mit Ovarialkarzinom, 17 mit Karzinomen anderer Organe) wählten nach Abschluss der Studienphase eine zusätzliche Catumaxomab-Therapie. Ein intraindividuelle Vergleich der Patienten, die Catumaxomab in der Cross-over-Phase erhielten, mit ihren Daten als Kontrollpatienten im randomisierten Teil der Studie zeigte eine Verlängerung des punktionsfreien Intervalls um im Median 33 Tage bei Ovarialkarzinom und 50 Tage bei Karzinomen anderer Organe.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die klinische Verträglichkeit der Catumaxomab-Therapie wurde bei 157 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren im fortgeschrittenen Krankheitsstadium und einer unterschiedlichen Ausprägung des malignen Aszites untersucht [9, 10]. Da sich die punktionsfreie Überlebenszeit durch Catumaxomab signifikant verlängerte, wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen über einen längeren Zeitraum erfasst als in der Kontrollgruppe, so dass die Frequenz dieser Ereignisse der beiden Gruppen nicht direkt vergleichbar war.

Die Mehrheit der Patienten (83%) schloss den gesamten Behandlungszyklus von vier intraperitonealen Infusionen ab. Bei insgesamt 98% der Patienten wurde das Auftreten von mindestens einer unerwünschten Reaktion beobachtet. Nach der Behandlung traten bei 85% der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, die meist Störungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine oder infusionsbedingte Beschwerden betrafen. Weniger als die Hälfte (47%) der durch Catumaxomab verursachten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren nach der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Terminologie von einer Intensität \geq Grad 3.

Während des gesamten Behandlungszeitraums verstarben 61 Patienten (45%), wobei als Todesursache die zugrunde liegende Krebserkrankung angegeben wurde. Kein Todesfall in diesem Zeitraum wurde von den behandelnden Ärzten auf die Behandlung mit Catumaxomab zurückgeführt.

Wie die Ex-vivo-Versuche der präklinischen Entwicklung von Catumaxomab bereits andeuteten, löst Catumaxomab aufgrund seines immunmodulatorischen Wirkungsmechanismus zytokinbedingte Reaktionen aus. Demzufolge konnten die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen der Catumaxomab-vermittelten Ausschüttung von Zytokinen zugeordnet werden. Das gehäufte Auftreten von Bauchschmerzen könnte auch mit der intraperitonealen Applikation von Catumaxomab assoziiert sein (Tab. 2).

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse traten unabhängig von der Art des Primärtumors mit derselben Häufigkeit bei Ovarialkarzinom- und Nicht-Ovarialkarzinom-Patienten auf. Die beobachteten Symptome waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Intensität und dauerten meist nur kurzzeitig an. Nach ein bis zwei Tagen ließen die Symptome nach oder konnten – sofern erforderlich – erfolgreich behandelt werden. Aufgrund des speziellen Wirkungsmechanismus von Catumaxomab und der damit verbundenen Zytokinausschüttung waren die meisten der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor-

hersehbar. Prinzipiell sollte nach der Catumaxomab-Infusion eine adäquate Überwachung der Vitalfunktionen und klinischen Parameter erfolgen.

Da Catumaxomab aus Strukturen von Ratte und Maus besteht, hat dieser Antikörper das Potenzial zur Immunogenität und kann die Bildung von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA) und humanen Anti-Ratte-Antikörpern (HARA) induzieren. Diese Anti-Antikörper gegen Catumaxomab wurden bei 5% der Patienten vor der vierten Infusion nachgewiesen; die vierte Infusion verlief jedoch ohne weitere Unterschiede im Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu HAMA-negativen Patienten. Acht Tage nach der letzten Infusion wurden 70% der Patienten positiv auf HAMA/HARA getestet, einen Monat nach Verabreichung der letzten Infusion 86% der Patienten.

Zulassung und Indikationen

Der bispezifische trifunktionale Antikörper Catumaxomab wurde im April 2009 von der European Medicines Agency (EMA) für die intraperitoneale Behandlung von Patienten mit malignem Aszites durch EpCAM-positive Karzinome zugelassen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist. Catumaxomab ist der erste zugelassene trifunktionale Antikörper und das weltweit erste Medikament speziell zur Behandlung von malignem Aszites.

Die Indikation einer intraperitonealen Catumaxomab-Therapie gilt für Patienten mit einem malignen Aszites infolge einer Tumorbesiedelung des Peritoneums (Peritonealkarzinose) bei fortgeschrittenen EpCAM-positiven Karzinomen. Das beinhaltet verschiedene Primärtumoren, wie Ovarial-, Magen-, Darm-, Kolon- oder Pankreaskarzinome.

Tab. 2. Durch Catumaxomab verursachte Nebenwirkungen, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten [9, 10]

	Gesamt (n=157) Patienten [n (%)]	CTCAE Grad \geq 3* Patienten [n (%)]	Mediane Dauer [d]
Symptome durch Zytokin-Freisetzung			
Fieber	95 (60,5)	9 (5,7)	1
Übelkeit	52 (33,1)	5 (3,2)	2
Erbrechen	43 (27,4)	4 (2,5)	2
Schüttelfrost	21 (13,4)	2 (1,3)	2
Hämatologische Symptome			
Lymphopenie**	22 (14,0)	11 (7,0)	3
Leukozytose**	16 (10,2)	2 (1,3)	3
Andere Symptome			
Bauchschmerzen	67 (42,7)	15 (9,6)	2
Transaminasen-Erhö- hung (γ -GT)**	18 (11,5)	9 (5,7)	2-3
Fatigue	17 (10,8)	5 (3,2)	-
Diarrhö	16 (10,2)	3 (1,9)	-

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events des US National Cancer Institute; γ -GT: Gamma-Glutamyltransferase; *Einzelfälle von symptomatischen Grad-4-Nebenwirkungen; **klinisch nicht relevant

Catumaxomab darf ausschließlich als intraperitoneale Infusion über einen Katheter verabreicht werden. Die Applikation hat unter der Kontrolle eines in der onkologischen Therapie erfahrenen Arztes zu erfolgen. Die empfohlene Medikation besteht aus einem Behandlungszyklus mit vier einzelnen intraperitonealen Infusionen in aufsteigender Dosierung (10, 20, 50, 150 µg), die über einen Zeitraum von je sechs Stunden verabreicht werden. Zwischen den Infusionen muss ein Intervall von mindestens zwei Tagen eingehalten werden, der Behandlungszyklus sollte aber eine Dauer von 20 Tagen nicht überschreiten. Eine Prämedikation mit Analgetika oder nichtsteroidalen Antiphlogistika sowie eine adäquate Nachbeobachtung der Patienten werden empfohlen.

Kosten der Therapie

Die Behandlung mit Catumaxomab ist mit einer Gesamtdosis von 230 µg pro Patient abgeschlossen. Die Arzneimittelkosten, ausgedrückt als Herstellerabgabepreis, betragen 50 Euro pro µg. Bei der Anwendung von Catumaxomab fallen zusätzliche geringe Sachkosten für Materialien zur intraperitonealen Verabreichung an. Catumaxomab wurde vom Entgeltinstitut INEK als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) anerkannt. Daher ist auch die Vereinbarung eines krankenhausindividuellen Entgelts gemäß § 6 Abs. 2 des KHEntG für Catumaxomab möglich.

Weitere Entwicklung

In der Zulassungsstudie IP-REM-AC-01 wurde vor der intraperitonealen Applikation von Catumaxomab Paracetamol verabreicht, das zwar effektiv gegen Schmerzen und Fieber ist, aber nicht entzündungshemmend wirkt. In einer derzeit laufenden zweiarmigen Studie (IP-CAT-AC-03) mit Patienten mit malignem Aszites soll überprüft werden, ob durch eine zusätzliche Medikation mit Prednisolon das Auftreten von Zytokin-bedingten Reaktionen begrenzt ist. In-vitro-Experimente deuten an, dass die Gabe von 25 mg Prednisolon die antitumorale Wirkung von Catumaxomab nicht einschränkt [17]. Im Hinblick auf eine für Arzt und Patient praktikablere Behandlung wird Catumaxomab in dieser Studie als 3-stündige und nicht wie in der Zulassungsstudie als 6-stündige Infusion appliziert.

In drei Studien mit Patienten mit Magenkarzinomen (IP-CAT-GC-01, -02 und -03) konnte bereits gezeigt werden, dass der intraoperative Einsatz von Catumaxomab in einer Dosierung von bis zu 20 µg sicher und durchführbar ist. Man erhofft sich davon eine nachhaltige Antitumorwirkung. In einer weiteren geplanten Studie sollen Patienten mit peritoneal metastasierendem Magenkrebs ohne Aszitesymptome mit Catumaxomab behandelt werden, wobei eine anschließende Chemotherapie erlaubt sein soll.

Bewertung und Fazit

Insgesamt stellt die Therapie mit dem trifunktionalen bispezifischen Antikörper Catumaxomab einen neuartigen Ansatz in der Krebstherapie dar. Patienten mit malignem Aszites aufgrund epithelialer Tumoren haben einen klinischen

Vorteil im punktionsfreien Überleben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der Regel von leichter bis moderater Intensität und dauern nur wenige Tage an. Da die meisten unerwünschten Ereignisse auf dem Wirkungsmechanismus von Catumaxomab beruhen, sind sie vorhersehbar und der Patient kann von seinem behandelnden Arzt darauf vorbereitet werden. Catumaxomab sollte dennoch unter der Aufsicht eines erfahrenen Onkologen im Krankenhaus verabreicht und der behandelte Patient sorgfältig überwacht werden, da durchaus vereinzelt auch schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können.

Catumaxomab – Antibody based intraperitoneal therapy of malignant ascites

The bispecific trifunctional antibody catumaxomab (Removab®) is the first medication approved by the EMEA for the treatment of malignant ascites due to EpCAM-positive carcinomas where no standard therapy is available or no longer feasible. Via its two antigen binding arms specific for EpCAM and CD3, and its Fc-region, catumaxomab binds simultaneously to tumor cells, T-cells and accessory cells. Binding of catumaxomab to its effector cells results in simultaneous recruitment and activation of immune cells at the tumor site and leads to efficient reduction of EpCAM-positive tumor cells in the ascites fluid. A randomized study was conducted to show a positive benefit/risk ratio of a new concept of ascites treatment based on the intraperitoneal application of catumaxomab in comparison to paracentesis. Patients with malignant ascites were treated with either intraperitoneal infusions of catumaxomab or with paracentesis alone. Independent of the primary type of carcinoma, the time span to first need of therapeutic puncture or the time to death, whichever occurred first, was significantly increased after treatment with catumaxomab.

Keywords: Malignant ascites, antibody, catumaxomab, carcinoma

Literatur

1. Adam A, Adam Y. Malignant Ascites: Past, Present, and Future. *J Am Coll Surg* 2004;198:999–1011.
2. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 2007;18:945–9.
3. Balzar M, Winter MJ, de Boer CJ, et al. The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med* 1999;77:699–712.
4. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006;42:589–97.
5. Belau A, Pfisterer J, Wimberger P, Kurzeder C, et al. Randomized, multicenter, two-dose level, open-label, phase IIa study with the intraperitoneally infused trifunctional bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) to select the better dose level in platinum refractory epithelial ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:suppl;abstr 5556.
6. Burges A, Wimberger P, Kumper C, et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2007;13:899–905.
7. Lindhofer H, Mocikat R, Steipe B, et al. Preferential species-restricted heavy/light chain pairing in rat/mouse quadromas. Implications for a single-step purification of bispecific antibodies. *J Immunol* 1995;155:219–25.
8. Okamoto S, Ito K, Sasano H, et al. Ber-EP4 and anti-calretinin antibodies: a useful combination for differential diagnosis of various histological types of ovarian cancer cells and mesothelial cells. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:31–40.
9. Parsons SL, Kutarska E, Koralewski P, et al. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: results of a phase III/III study. *J Clin Oncol* 2007;25:18S; Abstract 5520.
10. Parsons SL, Murawa PX, Kolesnik OO, et al. Intraperitoneal treatment of malignant ascites due to epithelial tumors with catumaxomab: A phase II/III study. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl): Abstract 3000.
11. Riesenberger R, Buchner A, Pohl H, et al. Lysis of prostate carcinoma cells by trifunctional bispecific antibodies (αEpCAM x αCD3). *J Histochem Cytochem* 2001;49:1–7.
12. Ruf P, Lindhofer H. Induction of a long-lasting antitumor immunity by trifunctional antibodies. *Blood* 2001;98:2526–34.
13. Ruf P, Jäger M, Volovat C, Burges A, et al. Pharmacokinetics and in vivo stability of intraperitoneally administered therapeutic antibody catumaxomab. *J Clin Oncol* 2008;26:suppl;abstr 14006.

14. Schmitt M, Schmitt A, Reinhardt P, et al. Oponization with a trifunctional bispecific (α CD3 x α EpCAM) antibody results in efficient lysis in vitro and in vivo of EpCAM positive tumor cells by cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol* 2004;25:841–8.
15. Spratt JS. Peritoneal carcinomatosis: anatomy, physiology, diagnosis, management. *Curr Probl Cancer* 1986;10:558–84.
16. Ströhlein M, Lordick F, Rüttinger D, Schemanski O, et al. Peritoneal carcinomatosis immunotherapy with the trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody catumaxomab in patients with colon, gastric, or pancreatic cancer: Long-term results after a 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2009;27:suppl;abstr 3033.
17. Walz A, Andratschke M, Wollenberg B, et al. Prednisolone reduces TNF-alpha release by PBMCs activated with a trifunctional bispecific antibody but not their anti-tumor activity. *Anticancer Res* 2005;25:4239–43.
18. Went PT, Lugli A, Meier S, et al. Frequent EpCAM protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol* 2004;35:122–8.
19. Zeidler R, Mayer A, Gires O, et al. TNF-alpha contributes to the anti-tumor activity of a bispecific, trifunctional antibody. *Anticancer Res* 2001;21:3499–3503.
20. Zeidler R, Mysliwicz J, Csanady M, et al. The Fc-region of a new class of intact bispecific antibody mediates activation of accessory cells and NK cells and induces direct phagocytosis of tumor cells. *Br J Cancer* 2000;83:261.
21. Zeidler R, Reisbach G, Wollenberg B, et al. Simultaneous activation of T-cells and accessory cells by a new class of intact bispecific antibody results in efficient tumor cell killing. *J Immunol* 1999;163:1246–52.

— Bücherforum —

Lehrbuch der Medizinischen Terminologie

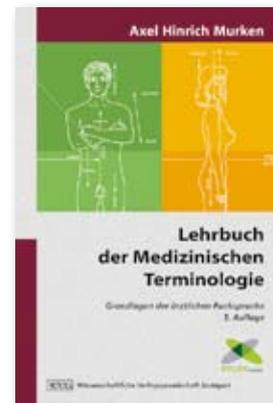
Grundlagen der ärztlichen Fachsprache

Von Axel Hinrich Murken. 5., völlig neu bearbeitete Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2009. XII, 230 Seiten. 30 Abbildungen. Inkl. 3 Lern- und Übungsprogramme für Handy, PDA, Blackberry. Kartoniert. 25,- Euro.

Das Lehrbuch der Medizinischen Terminologie gibt einen umfassenden Einblick in diese an sich trockene Materie. Zunächst erhält der Leser einen Überblick über die Geschichte und die Entstehung der medizinischen Fachsprache. Das 1. Kapitel ist eine Kurzfassung der medizinischen Geschichte. Dieser interessante Einstieg vermittelt umfangreiches Hintergrundwissen. Es folgt die Grammatik. Als erstes wird die Lautlehre der lateinischen Begriffe anhand vieler Beispiele erklärt. Dann werden die verschiedenen Deklinationen erläutert, wobei zu Anfang die Besonderheit der jeweiligen Deklination und ihre Unterschiede erklärt werden. Hieran schließen sich die in der ärztlichen Fachsprache unerlässlichen Suffixe und Präfixe mit vielen Beispielen an. Im 3. Kapitel werden die anatomischen Lagebeziehungen des

Menschen beschrieben. Es folgen lateinische Sinngruppen der medizinischen Fachsprache. Dies sind Vokabellisten unter anderem zum Menschen, zur Medizin und zu Erkrankungen. Diese Aufzählungen enthalten nicht nur den lateinischen Begriff mit deutscher Übersetzung, sondern es werden auch die aus dem lateinischen abgeleiteten Begriffe anderer Sprachen dargestellt. Zum Beispiel venter – der Bauch – le ventre (frz.), il ventriglio (ital.).

Im 4. Kapitel wird die Anwendung der medizinischen Fachsprache in der Praxis erläutert. Begriffe wie Anamnese, Ätiologie, Epidemie oder Syndrom werden genau beschrieben, damit der Leser sie in Zukunft korrekt anwenden kann. Außerdem werden die lateinischen Begriffe der einzelnen Fachrichtungen übersetzt und erklärt. Daran schließt sich die pharmazeutische Terminologie an, hier werden wesentliche pharmazeutische Fachbegriffe wiedergegeben. Auch der Rezeptaufbau und die gängigen Abkürzungen auf den Rezepten werden aufgezeigt. Den Abschluss des 4. Kapitels bilden lateinische Redensarten und Sprichwörter, mit denen man sicherlich einige Kollegen oder Patienten beeindrucken kann.



Das 5. Kapitel stellt den praktischen Übungsteil dar. Hier kann man das Erlernte anwenden und überprüfen. Eine alphabetische Vokabelliste bildet das 6. Kapitel. Diese Vokabelliste kann als Handylvokabelliste aus dem Internet heruntergeladen werden, denn auch die medizinische Terminologie geht mit der Zeit. Insgesamt ist das Lehrbuch der Medizinischen Terminologie ein gelungenes Buch. Es vermittelt die Grundlagen, aber auch die Hintergründe der ärztlichen Fachsprache.

Sabine Karsten,
Heilbronn

Catumaxomab bei malignem Aszites

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum malignen Aszites ist falsch?

- A Maligner Aszites ist eine Folge epithelialer Tumoren.
- B Bei der Pathogenese ist VEGF (vascular endothelial growth factor) von untergeordneter Bedeutung.
- C Tumorzellen verlegen die Lymphwege und verhindern so den Abfluss der Flüssigkeit aus dem Peritonealraum.
- D Zu den klinischen Symptomen gehören Schmerzen, Erbrechen, Ileus-Symptomatik und Dyspnoe.

2. Welche Aussage zu Catumaxomab ist falsch?

- A Es ist ein bispezifischer trifunktionaler Antikörper.
- B Es bindet EpCAM-positive Tumorzellen.
- C Über seine Fc-Region bindet es akzessorische Zellen.
- D Es besteht aus zwei spezifischen schweren Ketten von Maus-Immunglobulin G2a (IgG2a) und Hamster IgG2b.

3. Welche Aussage zur Antitumorwirkung von Catumaxomab ist falsch?

- A Es wirkt gezielt gegen epitheliale Tumorzellen.
- B Es bildet einen Tri-Zell-Komplex, in dem sich die Immunzellen wechselseitig stimulieren.
- C Es verhindert die Expression kostimulatorischer Rezeptoren.
- D Es bewirkt die Freisetzung von Zytokinen.

4. Pharmakodynamik: Welche Aussage ist korrekt?

- A Die pharmakologische Aktivität von Catumaxomab lässt sich gut im klassischen Tiermodell untersuchen.
- B Bereits ab einer Konzentration von 15 ng/ml kann Catumaxomab in Gegenwart von Immuneffektorzellen in vitro Tumorzellen zerstören.
- C In vitro konnte gezeigt werden, dass Catumaxomab mit hoher Affinität an CD3-Antigene von T-Zellen bindet.
- D Mäuse, denen ein mit humanem EpCAM transfizierter Tumor implantiert worden war, wurden durch Catumaxomab kurzzeitig immun gegen den Tumor.

5. Pharmakokinetik: Welche Aussage ist falsch?

- A Bereits ab der ersten intraperitonealen Infusion war Catumaxomab im Plasma nachweisbar.
- B Die pharmakokinetischen Parameter von Catumaxomab können je nach Tumorausmaß schwanken.
- C Die mittlere Plasmahalbwertszeit betrug 2,13 Tage.
- D Die Verfügbarkeit von Effektorzellen kann die pharmakokinetischen Parameter von Catumaxomab beeinflussen.

6. Klinische Ergebnisse zur Wirksamkeit von Catumaxomab: Welche Aussage ist falsch?

- A Bei Patienten mit Aszites infolge eines Ovarialkarzinoms verlängerte es signifikant das punktionsfreie Überleben.
- B Catumaxomab verlängerte signifikant die Zeit bis zur ersten erforderlichen therapeutischen Punktion.

- C Bereits wenige Tage nach der ersten Applikation verringerten sich die Aszitesymptome.
- D Schon nach der dritten Gabe wurden im Aszites Zeichen einer immunologischen Aktivierung festgestellt.

7. Sicherheit und Verträglichkeit: Was ist korrekt?

- A Bei etwa 50% der Patienten traten nach der Behandlung unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf.
- B Keiner der während der Behandlung aufgetretenen Todesfälle wurde auf Catumaxomab zurückgeführt.
- C Eine Überwachung des Patienten ist nach Gabe von Catumaxomab nicht erforderlich.
- D Die Bildung von humanen Anti-Maus-Antikörpern beeinflusste das Nebenwirkungsprofil.

8. Verträglichkeit: Welche Aussage ist falsch?

- A Die Häufigkeit der UAW variierte in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors.
- B Zu den häufigsten beobachteten UAW gehörte Fieber.
- C Die UAW dauerten meist nur kurzzeitig an.
- D Ursache abdominalen Beschwerden könnte die intraperitoneale Applikation sein.

9. Zulassung und Indikation: Was ist korrekt?

- A Catumaxomab wurde im Dezember 2008 zugelassen.
- B Catumaxomab ist das weltweit dritte Medikament speziell zur Behandlung von malignem Aszites.
- C Catumaxomab sollte grundsätzlich als Primärtherapie bei malignem Aszites eingesetzt werden.
- D Catumaxomab ist der erste zugelassene trifunktionale Antikörper.

10. Welche Aussage zur Anwendung von Catumaxomab ist falsch?

- A Ein Behandlungszyklus umfasst vier Infusionen.
- B Zwischen den Infusionen muss ein Intervall von mindestens 2 Tagen liegen.
- C Ein Behandlungszyklus sollte eine Dauer von 15 Tagen nicht überschreiten.
- D Die Behandlung ist mit einer Gesamtdosis von 230 µg pro Patient abgeschlossen.

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 7–8/2009:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Catumaxomab bei malignem Aszites

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektio-

on“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden.

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

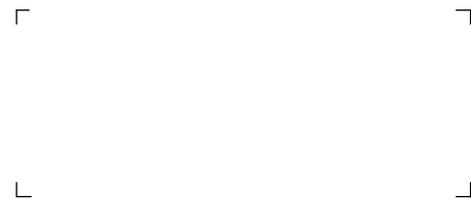
Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer 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 2009 bis
15. Oktober 2009)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Oktober 2009 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Duloxetin

Datenlage und Einsatz in der Praxis

Hans-Peter Volz, Werneck

Vor bald fünf Jahren wurde Duloxetin zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) in Deutschland eingeführt. Inzwischen besitzt die Substanz aber eine Reihe weiterer Indikationen, so im Bereich der Psychiatrie die Pharmakotherapie der generalisierten Angststörung (GAS) und im Bereich der Neurologie die Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen.

In dieser Arbeit soll es um die klinische Bewertung dieses Medikaments ausschließlich im Rahmen der Depressionstherapie einige Jahre nach der Zulassung gehen. Hierbei werden zunächst die Daten im Überblick dargestellt, wobei die Einzelstudien nur als Tabelle aufgenommen, die mittlerweile vorliegenden Metaanalysen etwas detaillierter dargestellt werden. Sodann wird auf die Evidenz zur Verträglichkeit eingegangen. Daten zur Pharmakologie werden nur sehr kurz am Anfang erwähnt.

Arzneimitteltherapie 2009;27:273–8.

Pharmakologie

Duloxetin (z. B. Cymbalta®) ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) mit einer höheren Affinität für den Serotonin-Transporter, wobei dieses Ungleichgewicht – stärkere Affinität für den Serotonin- im Vergleich zum Noradrenalin-Transporter – deutlich geringer als bei dem zweiten verfügbaren SSNRI, Venlafaxin (z. B. Trevilor®), ist.

Duloxetin ist als magensaftresistente Hartkapsel in einer Dosierung von 30 und 60 mg erhältlich. Neben der Hemmung des Serotonin- und Noradrenalintransporters zeigt die Substanz keine oder eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren [38]. Die maximale Plasmakonzentration von Duloxetin wird 6 Stunden nach Einnahme erreicht, die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 8 und 17 Stunden, der Mittelwert beträgt 12 Stunden. Somit ist eine einmal tägliche Einnahme möglich. Die Metabolisierung der Substanz erfolgt über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP1A2.

Wirksamkeit

Die einzelnen randomisierten klinischen Studien sind in **Tabelle 1** dargestellt.

In den mit unterschiedlichen Dosierungen durchgeführten *Akutstudien* zeigte sich in den Untersuchungen von Goldstein et al. [17, 18], von Detke et al. [11] und von Perahia et al. [29] eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Plazebo in Bezug auf den Hauptwirksamkeitsparameter, die Reduktion der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD). In den ersten drei der genannten Studien war Duloxetin auch in Bezug auf die Remissionraten (HAMD \leq 7; 56 vs. 30%,

50 vs. 30% bzw. 51/58 vs. 30%) im Vergleich zu Plazebo, zum Teil auch zu den mitgeführten aktiven Kontrollsubstanzen (Paroxetin, Fluoxetin), statistisch signifikant überlegen. In der Studie von Perahia et al. [29] war ein solcher Unterschied numerisch vorhanden (40/44% mit 80/120 mg Duloxetin vs. 30% mit Plazebo), allerdings nicht statistisch signifikant. Die in diesen Studien verwendeten Dosen lagen unter und über der heute als Start- und Erhaltungsdosis präferierten 60 mg/Tag-Dosis (siehe **Tab. 1**).

Die beiden Kernstudien von Detke et al. [9, 10] zeigten, dass 60 mg Duloxetin/Tag bezüglich des Hauptwirksamkeitsparameters (HAMD-17-Gesamtwertreduktion) Plazebo statistisch signifikant überlegen ist. In beiden Studien traf dies auch für die Response zu. Als Response (Ansprechen) galt dabei eine Abnahme des HAMD-Gesamtscores um mindestens 50%. Die Unterschiede in der Remission (44 vs. 16% bzw. 43 vs. 28%) erreichten nur in einer dieser beiden Studien statistische Signifikanz. In der ersten der beiden genannten Studien setzte der statistisch signifikante Unterschied bereits ab der Woche 2 ein.

Diese beiden Studien wurden in mehreren Metaanalysen zusammenfassend ausgewertet:

- Brannan et al. [5] fanden eine anhaltende Response (mindestens 10- bzw. 20%ige stabile Verbesserung) unter Duloxetin ab Tag 14 bzw. 21, unter Plazebo ab Tag 34 bzw. 49.
- Perahia et al. [31] untersuchten in ihrer Metaanalyse die in den beiden genannten Untersuchungen eingeschlossenen Patienten mit leichter Depression (HAMD-17 \geq 15 und \leq 18) und fanden auch in dieser Gruppe einen statistisch signifikanten Wirkvorteil von Duloxetin.

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, E-Mail: hans-peter.volz@kh-schloss-werneck.de

Tab. 1. Übersicht über die randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Referenz	Design	Gruppen (N)	Dauer (Wochen)	Primärer Zielparameter	Ergebnis
Akutstudien – unterschiedliche Dosierungen					
Goldstein et al., 2002 [17]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Fluoxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (70) Duloxetin, 20 mg zweimal täglich = 40 mg, gesteigert auf 60 mg zweimal täglich = 120 mg zu Woche 3 („forced titration regimen“) (70) Fluoxetin, 20 mg einmal täglich (33)	8	HAMD-17	Duloxetin 40–120 mg > Plazebo (p=0,009), Fluoxetin 20 mg = Plazebo (statistische Signifikanz nicht berichtet)
Goldstein et al., 2004 [18]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (90) Duloxetin, 20 mg zweimal täglich = 40 mg (91) Duloxetin 40 mg zweimal täglich = 80 mg (84) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (89)	8	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p=0,0002), Duloxetin 40 mg > Plazebo (p=0,034), Paroxetin 20 mg = Plazebo (p=0,285)
Detke et al., 2004 [11]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (93) Duloxetin, 40 mg zweimal täglich = 80 mg (95) Duloxetin 60 mg zweimal täglich = 120 mg (93) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (86)	8 (24)	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p≤0,001), Duloxetin 120 mg > Plazebo (p≤0,001), Paroxetin 20 mg > Plazebo (p≤0,001)
Perahia et al., 2006 [29]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (99) Duloxetin, 40 mg zweimal täglich = 80 mg (93) Duloxetin 60 mg zweimal täglich = 120 mg (103) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (97)	8	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p≤0,05), Duloxetin 120 mg > Plazebo (p≤0,05), Paroxetin 20 mg = Plazebo (p=0,089)
Akutstudien – 60 mg, Depression (Major Depressive Disorder)					
Detke et al., 2002 [9]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (122) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (123)	9	HAMD-17	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p<0,001)
Detke et al., 2002 [10]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (139) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (128)	9	HAMD-17	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p=0,024)
Akutstudien – 60 mg, Depression mit besonders ausgeprägter Schmerzsymptomatik					
Brannan et al., 2005 [4]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (141) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (141)	7	BPI-Average Pain, u. a. auch HAMD-17 sekundärer Wirkparameter	Kein statistisch signifikanter Unterschied im BPI zum Endpunkt, aber während der Studie; kein statistisch signifikanter Unterschied im HAMD-17
Brecht et al., 2007 [6]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (165) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (162)	8	BPI-SF, Item 5, u. a. MADRS sekundärer Wirkparameter	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p<0,001)
Akutstudien – 60 mg, Depression bei älteren Patienten					
Raskin et al., 2007 [37]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (104) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (207)	8	Kognitiver Summenscore	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p=0,013), auch in sekundären Wirksamkeitsparametern wie der HAMD-17 statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin

■ Hirschfeld et al. [20] stellten den ersten HAMD-17-Summenscore-Unterschied zwischen Duloxetin und Plazebo an Tag 14 fest, bereits in Woche 1 zeigte sich auf HAMD-17-Einzelitemanalyse ein statistisch signifikanter Wirkungsvorteil von depressiver Stimmung, Schuld, Suizidalität, Arbeit/Aktivitäten und psychische Angst, und – mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen – in Bezug auf Rücken- und Schulterschmerzen.

■ Fava et al. [15] untersuchten ähnliche Fragestellungen wie Hirschfeld et al. [20]; sie zeigten zusätzlich in einer Pfadanalyse, dass der Effekt von Duloxetin auf die Schmerzen zu etwa der Hälfte des Gesamteffekts unabhängig von der antidepressiven Wirkung der Substanz ist.
Die Studien von Brannan et al. [4] und Brecht et al. [6] (beide Studien ebenfalls mit 60 mg/Tag durchgeführt), die Patienten mit einer Depression mit Schmerzsymptomatik

Tab. 1. Akutstudien (Fortsetzung)

Referenz	Design	Gruppen (N)	Dauer (Wochen)	Primärer Zielparameter	Ergebnis
Head-to-Head-Studien					
Perahia et al., 2008 [32]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Venlafaxin (337) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (330)	12	GBR, HAMD-17 u. a. sekundäre Wirkparameter	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Nierenberg et al., 2007 [27]	Parallel, doppelblind, Placebo- und Escitalopram-kontrolliert, randomisiert	Placebo (137) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (273) Escitalopram, 10 mg einmal täglich (274)	8	„Onset of efficacy“ (HAMD-17-Maier-Subskala-Abnahme $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ausgangswert) zu Woche 2	Duloxetin 60 mg > Placebo ($p < 0,05$), Escitalopram 10 mg > Placebo ($p < 0,05$)
Khan et al., 2007 [22]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Duloxetin 60 mg einmal täglich (133), Escitalopram 10–20 mg einmal täglich (137)	8	MADRS-Gesamtscore	Escitalopram > Duloxetin bei LOCF-Analyse, bei OC- und MMRM-Analyse keine signifikanten Unterschiede
Wade et al., 2007 [43]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Duloxetin 60 mg einmal täglich (146), Escitalopram 20 mg einmal täglich (141)	24	Non-Inferiorität, MADRS-Gesamtscore	Non-Inferiorität gezeigt
Lee et al., 2007 [23]	Parallel, doppelblind, Duloxetin vs. Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Duloxetin, 60 mg einmal täglich (238) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (240)	8	Non-Inferiorität, HAMD-17	Non-Inferiorität gezeigt

HAMD-17: 17-Item-Hamilton-Depressionsskala/-score; BPI: Brief Pain Inventory; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; GBR: Global benefit risk; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed cases; MMRM: Mixed effects model repeated measures

einschlossen und deren primärer Wirksamkeitsparameter auch die Reduktion der Schmerzsymptomatik war, zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. Während sich in der ersten Studie weder für die Schmerz- noch für die Depressionsreduktion eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duloxetin zeigte, war dies für beide Parameter in der zweiten Untersuchung der Fall.

In einer Studie mit älteren Patienten ([37]; Tagesdosis 60 mg Duloxetin) war ein kognitiver Summenscore primärer Zielparameter und zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duloxetin vs. Placebo. Im HAMD-17 – hier ein sekundärer Wirkparameter – war dieser Unterschied ebenfalls vorhanden.

Pritchett et al. [35] stellten in ihrer großen Metaanalyse fest, dass bereits bei 60 mg Tagesdosis Duloxetin die größte Effektstärke erreicht wurde, eine höhere Dosis führte zu keiner weiteren Effektstärkensteigerung.

Somit kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass in unterschiedlichen Studien mit wenigen Ausnahmen Duloxetin im Vergleich mit Placebo statistisch signifikant überlegen war, insbesondere in der zur Behandlung der Depression zugelassenen 60-mg/Tag-Dosis. Höhere Dosen scheinen im Durchschnitt keine höhere Effektivität zu besitzen (was nicht heißt, dass individuelle Patienten nicht von einer höheren Dosierung profitieren können, wenn sich 60 mg/Tag als nicht oder als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben).

HAMD: Hamilton-Depressionsskala
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
BPI: Brief Pain Inventory
SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
(S)SNRI: (selektiver) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TZA: trizyklisches Antidepressivum

Körperliche Schmerzen

Bei *körperlichen Schmerzen* (im Rahmen der Depression) zeigte eine der beiden hierfür ausgelegten Studien [4, 6] einen statistisch signifikanten Wirkvorteil, die andere nicht. Auch in den beiden Hauptwirksamkeitsstudien [9, 10], die allerdings nicht speziell Patienten mit ausgeprägten Schmerzen während der Depression einschlossen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Wirkvorteil bei körperlich schmerzhaften Symptomen, die allerdings dort als sekundärer Wirksamkeitsparameter verwendet wurden. Angesichts der zusammengefassten Ergebnisse kann es als weitgehend abgesichert betrachtet werden, dass Duloxetin bei der Reduktion schmerzhafter körperlicher Symptome im Rahmen einer Depression wirksam ist.

Vergleich mit anderen Antidepressiva

Die Head-to-Head-Studien ergaben im Wesentlichen keine Wirksamkeitsunterschiede – vs. Venlafaxin (z. B. Trevilor®) [32], Escitalopram (Cipralex®) [27], Paroxetin (z. B. Seroxat®) [23] –, bei Wade et al. [43] sowie Khan et al. [22] eine tendenzielle Überlegenheit von Escitalopram. Allerdings fehlte den meisten Studien auch die statistische Power, um die Überlegenheit eines Antidepressivums gegenüber dem anderen zu zeigen. In den Placebo-kontrollierten Studien, bei denen als interne Referenz zum Teil Paroxetin eingeschlossen wurde, zeigten sich einzelne Vorteile von Duloxetin versus der aktiven Vergleichssubstanz.

Zu der Frage des Vergleichs zwischen Duloxetin mit verschiedenen Antidepressiva wurde eine Reihe von Metaanalysen durchgeführt:

- Machado et al. [24] zeigten einen Vorteil der SSNRI (Duloxetin, in den meisten Fällen aber Venlafaxin) über die trizyklischen Antidepressiva (TZA) und ganz besonders über die SSRI.

- In der Untersuchung von Eckert und Lancon [14] ergab sich ein Vorteil von Duloxetin gegenüber Fluoxetin und von Venlafaxin versus Duloxetin.
- In der Metaanalyse von Vis et al. [42] zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin.
- Die Metaanalyse von Cookson et al. [7] zeigte eine Überlegenheit von Duloxetin sowohl gegenüber Placebo als auch (tendenziell) gegenüber den SSRI, auch unter Verwendung des relevanten Merkmals NNT (Number needed to treat).
- Mallinckrodt et al. [25] zeigten eine Überlegenheit in der Gesamtwirksamkeit von Duloxetin versus SSRI (vor allem verursacht durch einen Wirksamkeitsunterschied bei den leichteren Depressionsformen) sowie eine überlegene Wirksamkeit auf HAMD-Einzelitems, die mit Aktivität zusammenhängen.
- Thase et al. [41] konnten im Gesamtvergleich versus SSRI in Bezug auf die Remissionsrate keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen, hier zeigten sich aber Vorteile für Duloxetin in der Gruppe der schwerer erkrankten depressiven Patienten.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass Duloxetin im Vergleich mit anderen Antidepressiva mindestens eine ähnliche Wirksamkeit aufweist, wobei Wirkvorteile gegenüber den SSRI (mit Ausnahme von Escitalopram, s. o.) gegeben zu sein scheinen. Nicht abschließend klar ist, ob diese überlegene Wirksamkeit vorrangig bei leicht oder schwer depressiven Patienten besteht.

Fazit

Als Gesamtfazit zur *Akutwirksamkeit* kann festgehalten werden, dass Duloxetin, insbesondere in der 60-mg-Tagesdosis, effektiver als Placebo ist (auch bei älteren Patienten) und gewisse Wirkvorteile gegenüber den SSRI (mit Ausnahme von Escitalopram) besitzt. Daneben besitzt die Substanz eine besondere Wirksamkeit auf somatische Symptome (Schmerzen) im Rahmen depressiver Störungen sowie auf Aktivität (wie diese auf Basis der entsprechenden HAMD-Einzelitems messbar ist; siehe Mallinckrodt et al. [25]).

Die Langzeitstudien [11, 13, 27, 30, 33, 36, 44] zeigten mit unterschiedlichen Designs eine gute Langzeiteffektivität, die Wirksamkeit in der Rezidiv-Prävention wurde Placebo-kontrolliert demonstriert.

Als Gesamtfazit zur *Langzeitwirksamkeit* kann festgehalten werden, dass überzeugende Daten bis zu einer Behandlungszeit von einem Jahr vorliegen.

Verträglichkeit und Sicherheit

Einen guten Überblick über das Nebenwirkungsprofil von Duloxetin im Vergleich mit Placebo gibt **Tabelle 2**, in der metaanalytische Daten zusammengefasst sind.

Um eine Bewertung des Nebenwirkungsprofils von Duloxetin vornehmen zu können, bieten sich zunächst die Metaanalysen versus Placebo an. So zeigt sich bei Hudson et al. [21] ein typisches Nebenwirkungsspektrum, das aus serotonergen (Übelkeit, Diarrhö, verminderter Appetit, Erbrechen, vermindertes Körpergewicht, erektile Dysfunktionen) und noradrenergen (Mundtrockenheit, Obstipation,

Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen) sowie einigen nicht eindeutig einem bestimmten Transmittersystem zuordenbaren Nebenwirkungen zusammengesetzt ist. Insgesamt entspricht die Nebenwirkungshäufigkeit dem aus anderen Placebo-kontrollierten Studien mit bei modernen Antidepressiva bekanntem Niveau.

In der bisher größten Metaanalyse zu diesem Thema von Gahimer et al. [16], in die auch Patienten außerhalb des Indikationsgebiets Depression eingeschlossen wurden, zeigte sich ein ähnliches Bild wie eben beschrieben. In dieser Untersuchung wurde auch der Schweregrad der einzelnen Nebenwirkungen erfasst. Es zeigte sich, dass die meisten Nebenwirkungen als leicht oder mittelschwer eingeschätzt wurden. Schwere Nebenwirkungen wurden für insgesamt 3,5% der behandelten Patienten berichtet, wobei es keine systematische Häufung bezüglich einer spezifischen schweren Nebenwirkung gab. Bei älteren depressiven Patienten ergaben sich keine abweichenden Verträglichkeitsgesichtspunkte [37]. Patienten mit Depressionen und ausgeprägten körperlichen Symptomen zeigten ähnliche Verträglichkeitsbefunde wie die anderen Patienten.

Was den Langzeitverlauf der Nebenwirkungen betrifft, zeigten die Ein-Jahres-Studie von Raskin et al. [36] und die Metaanalyse von Gahimer et al. [16], dass die Neben-

Tab. 2. Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die mit einer Häufigkeit > 2% genannt wurden und unter Duloxetin häufiger waren als unter Placebo [mod. nach 21]

	Duloxetin (n= 1 139) n (%)	Placebo (n=777) n (%)	p-Wert
Übelkeit	227 (19,9)	54 (6,9)	<0,001
Mundtrockenheit	166 (14,6)	49 (6,3)	<0,001
Obstipation	130 (11,4)	31 (4,0)	<0,001
Schlafstörungen	113 (9,9)	47 (6,0)	0,002
Schwindel	101 (8,9)	37 (4,8)	<0,001
Müdigkeit	94 (8,3)	29 (3,7)	<0,001
Diarrhö	88 (7,7)	43 (5,5)	0,065
Benommenheit	81 (7,1)	21 (2,7)	<0,001
Vermehrtes Schwitzen	70 (6,1)	12 (1,5)	<0,001
Verminderter Appetit	67 (5,9)	15 (1,9)	<0,001
Erbrechen	52 (4,6)	20 (2,6)	0,027
Verschwommenes Sehen	41 (3,6)	10 (1,3)	0,002
Angst	31 (2,7)	15 (1,9)	0,291
Tremor	31 (2,7)	6 (0,8)	0,002
Verminderte Libido	29 (2,5)	4 (0,5)	<0,001
Oberbauchschmerzen	27 (2,4)	14 (1,8)	0,426
Vermindertes Körpergewicht	27 (2,4)	4 (0,5)	0,001
Anorgasmie	25 (2,2)	0 (0,0)	<0,001
Erröten	24 (2,1)	6 (0,8)	0,024
Erektile Dysfunktion ^a	16 (4,2)	2 (0,8)	0,013
Verzögerte Ejakulation ^a	10 (2,6)	2 (0,8)	0,138
Störung der Ejakulation ^a	8 (2,1)	1 (0,4)	0,096

^a) Angepasst an das Geschlecht (Männer=378)

wirkungen in erster Linie in der Akutbehandlungsphase auftreten und dann deutlich abfallen. Ein (geringer) Teil dieser Abnahme über die Zeit ist auch durch den Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen durch einige eingeschlossene Patienten bedingt. Greist et al. [19] konnten insbesondere zeigen, dass die am häufigsten genannte Nebenwirkung, Übelkeit, ein Phänomen vor allem der ersten Behandlungstage ist: Der Median bis zum Einsetzen von Übelkeit betrug einen Tag, die mediane Dauer sieben Tage. Nach einer Woche fiel in dieser Metaanalyse die Inzidenz von Übelkeit auf Placebo-Niveau.

In Bezug auf den Vergleich der Nebenwirkungen in den Akutstudien zeigte Duloxetine in einigen Studien im Vergleich mit Paroxetin keinen Unterschied [11, 29], in einer Studie wurde Schlafstörung unter Duloxetine häufiger berichtet, in einer anderen Studie [23] wurden ähnliche Abbruchraten wegen Nebenwirkungen berichtet, an Einzelnebenwirkungsnennungen waren Übelkeit und Palpitationen in der Duloxetine-Gruppe häufiger als in der Paroxetin-Gruppe. Metaanalytisch gab es in Bezug auf die Nebenwirkungen praktisch keine Unterschiede [26] zwischen Duloxetine und Paroxetin, dies traf auch auf die Studienabbrüche zu. Gegenüber Fluoxetine fanden sich keine unterschiedlich häufigen Nebenwirkungsnennungen [17]. Im Vergleich mit Escitalopram [27] traten einige Nebenwirkungen häufiger unter Duloxetine als unter Escitalopram auf (Übelkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen, Gähnen), im Langzeitverlauf [34] zeigten sich keine neuen Befunde. Beim (indirekten, metaanalytischen) Vergleich Duloxetine – Venlafaxin fanden Vis et al. [42] keine Unterschiede in den Verträglichkeits- und Sicherheitsparametern.

Einigen speziellen Nebenwirkungen wurde im Rahmen der Metaanalysen besondere Aufmerksamkeit geschenkt:

- Kardiovaskuläre Parameter zeigten keine Auffälligkeiten bei den mit Duloxetine-behandelten Patienten [40].
- Acharya et al. [1] versuchten suizidales Verhalten zu erfassen und auszuwerten, sie fanden keine Unterschiede bezüglich der erfassten Parameter zwischen Duloxetine und Venlafaxin.
- Dunner et al. [12] fanden kein besonderes Switch-Risiko in die Manie unter Duloxetine, ein Ergebnis, das in guter Übereinstimmung zu Befunden von Hudson et al. [21] steht.
- In den erfassten Laborwerten gab es keinen Unterschied zwischen Duloxetine und Placebo [21].
- Bei Absetzen von Duloxetine traten Absetzphänomene statistisch signifikant häufiger als nach Absetzen von Placebo auf. In der Untersuchung von Perahia et al. [28] betrugen die Raten der DEAE (Discontinuation emergent adverse events) 44,3 vs. 22,9%, vor allem traten Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Beim Vergleich mit Venlafaxin [32] zeigten sich in diesem Parameter Vorteile für Duloxetine.
- Sexuelle Funktionsstörungen wurden von Delgado et al. [8] (auch berichtet von Hudson et al. [21], allerdings nur im Vergleich vs. Placebo) metaanalytisch unter Einschluss der Studien, die den ASEX (Arizona sexual experiences questionnaire) mitführten, erfasst. Es zeigte sich, dass neu auftretende sexuelle Funktionsstörungen unter Duloxetine bei 46,4% (Placebo: 28,8%) zu beobachten

waren, unter Paroxetin bei 61,4%. Der Unterschied zu Gunsten von Duloxetine war statistisch signifikant.

Fazit

Als Fazit kann somit festgehalten werden, dass Duloxetine ein gut verträgliches und sicheres Antidepressivum darstellt. Es weist typische serotonerge und noradrenerge Nebenwirkungen auf, die gut mit seinem pharmakodynamischen Profil in Übereinstimmung gebracht werden können und in erster Linie in der ersten Woche bestehen und dann abklingen. Im Vordergrund stehen gastrointestinale Nebenwirkungen. Im Vergleich mit den SSRI scheinen etwas mehr Nebenwirkungen zu bestehen, nicht aber im Vergleich mit Venlafaxin. Der Unterschied zwischen SSRI und Duloxetine trifft nicht auf sexuelle Funktionsstörungen im Vergleich mit Paroxetin zu, hier schneidet Duloxetine besser ab. Absetzphänomene sind mäßig ausgeprägt und seltener als nach dem Absetzen von Venlafaxin. Die kardiovaskulären Parameter bleiben unverändert.

Erfahrungen in der Praxis, Berücksichtigung in Leitlinien

Die Substanz hat sich in der Praxis insgesamt sehr bewährt. Vor allem die positiven Erfahrungen im Bereich der somatischen Beschwerden, meist Schmerzen, bei Depressionen haben dazu geführt, dass Duloxetine breit eingesetzt wird. Im Arzneiverordnungsreport 2008 [39], der sich auf das Jahr 2007 bezieht, ist von 21,7 Millionen „defined daily doses“ (DDD, bei Duloxetine 60 mg) die Rede, wobei der bei weitem größte Anteil hier wohl im Bereich der antidepressiven Pharmakotherapie verordnet wurde.

Auch nach mehrjährigen Erfahrungen unter Alltagsbedingungen in der klinischen Routine kann Duloxetine als gut verträglich und sicher angesehen werden.

Fragt man nun, wo spezifische Vorteile dieser Substanz gegenüber anderen Antidepressiva liegen, so kann über alles gesehen davon ausgegangen werden, dass Duloxetine etwas besser wirksam ist als die SSRI (Ausnahme Escitalopram). Im Vergleich mit Venlafaxin erscheint die Substanz etwas besser verträglich; die deutlichen Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen, wie sie unter Venlafaxin zu ergreifen sind, sind unter Duloxetine nicht notwendig. Als Alleinstellungsmerkmal kann angeführt werden, dass es kein anderes Antidepressivum gibt, das über eine ähnlich breite Datenlage für die Wirksamkeit auf schmerzhaft körperliche Symptome im Rahmen einer Depression verfügt wie Duloxetine. Da die Substanz auch bei der generalisierten Angststörung (GAS) gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt hat, ist sie zur Therapie des komorbiden Vorkommens von Depression und GAS besonders gut geeignet (dies trifft allerdings auch für Venlafaxin und eine Reihe von SSRI zu).

In nationalen und internationalen Leitlinien wird Duloxetine aufgrund seiner gut belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Behandlung von depressiven Störungen – wie zahlreiche andere Antidepressiva auch – empfohlen. Die Leitlinie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2006, S. 21) führt Duloxetine (ebenso wie das zweite auf dem Markt befindliche SNRI Venlafaxin) als leicht hand-

habbar und überdosierungssicher. Nach den Leitlinien der WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (S. 249) zeichnet sich Duloxetine im Vergleich mit TZA, SSRI und Venlafaxin durch geringere sexuelle Funktionsstörungen aus.

Duloxetine - current data and practical use

Nearly five years ago, duloxetine was introduced in Germany for the treatment of depressive disorders (major depressive episodes). Meanwhile, the compound has several further indications, e.g., pharmacotherapy of generalised anxiety disorder (GAD) or of diabetic peripheral neuropathic pain in adults. In the current paper, the drug is clinically evaluated with regard to its use in depression therapy only. To give an overview of the data, single studies are included as a table whereas meta-analyses are described in some more detail. Finally, the evidence with respect to tolerability is discussed.

Keywords: Duloxetine, clinical data, efficacy, tolerability, clinical experience

Literatur

1. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DN, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviours and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:587-94.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 2006;33(Sonderheft 1).
3. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, et al.; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:239-64.
4. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatric Res* 2005;39:43-53.
5. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, et al. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatric Res* 2005;39:161-72.
6. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707-16.
7. Cookson J, Gilaberte I, Desai D, Kajdasz DK. Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:267-73.
8. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:686-92.
9. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:308-15.
10. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Psychiatric Res* 2002;36:383-90.
11. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:457-70.
12. Dunner DL, D'Souza DN, Kajdasz DK, Detke MJ, et al. Is treatment-associated hypomania rare with duloxetine? Secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *J Affect Disord* 2005;87:115-9.
13. Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2008;25:1-8.
14. Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry* 2006;6:30.
15. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates. *J Clin Psychiatry* 2004;65:521-30.
16. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, et al. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-84.
17. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:225-31.
18. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, et al. Duloxetine in the treatment of depression. A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:389-99.

19. Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: Duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004;26:1446-55.
20. Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety* 2005;21:170-7.
21. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:327-41.
22. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, et al. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig* 2007;27:481-92.
23. Lee P, Shu L, Xu X, Yue C, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: Multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:295-307.
24. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Op* 2006;22:1825-37.
25. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, et al. Differential antidepressant symptom efficacy: Placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007;56:73-85.
26. Nelson JC, Pritchett YL, Martynov O, et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:212-9.
27. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:401-16.
28. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;89:207-12.
29. Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006;21:367-78.
30. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:346-53.
31. Perahia DGS, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, et al. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006;60:613-20.
32. Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:22-34.
33. Perahia D, Spann M, Wang F, Walker D, et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Poster presented at ACNP, Scottsdale, Arizona, USA, December 7-11, 2008.
34. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1303-18.
35. Pritchett YL, Marciniak MD, Correy-Lisle P, Berzon RA, et al. Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41:311-8.
36. Raskin J, Goldstein DJ, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1237-44.
37. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
38. Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporter and receptors. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:133-50.
39. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneimittelverordnungsreport 2008. Heidelberg: Springer, 2008.
40. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:132-40.
41. Thase ME, Pritchett YL, et al. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:672-6.
42. Vis PMJ, Baardewijk Mv, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005;39:1798-807.
43. Wade A, et al. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1605-14.
44. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A, Watkin JG, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: Safety and tolerability associated with dose escalation. *Depress Anxiety* 2007;24:41-52.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Epidemiologie und Therapie der mehrfachresistenten Tuberkulose

MDR- und XDR-Tuberkulose

Doris Hillemann, Sabine Rüsç-Gerdes und Ulf Greinert, Borstel

Mycobacterium-tuberculosis-Stämme, die gegenüber einer zunehmenden Zahl von Antibiotika Resistenzen aufweisen, sind weltweit ein wachsendes Problem in der Bekämpfung der Tuberkulose (TB). In den letzten zwei Jahrzehnten war es vor allem die multiresistente (MDR) Tuberkulose, definiert als Resistenz gegenüber mindestens Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP). Die Behandlung von MDR-TB erfordert den Einsatz von sogenannten Zweitrang- (oder auch „Second-Line“-) Medikamenten (SLDs), die weniger effektiv, mit mehr Nebenwirkungen behaftet und auch teurer sind als Erstrang- („First-Line“-) Medikamente. Die neueste Entwicklung ist das Auftreten von extensiv-resistenter TB (XDR-TB), die als spezielle Form der MDR-TB definiert ist, mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber den Fluorchinolonen und mindestens einem der injizierbaren Medikamente, die in der TB-Therapie verwendet werden: Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin. Patienten mit XDR-TB haben weniger Heilungschancen aufgrund begrenzter Therapieoptionen und sind über längere Zeiten infektiös. Hohe HIV-Koinfektionsraten und überforderte Gesundheitssysteme haben zur Entstehung von XDR-TB beigetragen. Um ein weiteres Fortschreiten der MDR- und der nahezu unbehandelbaren XDR-TB zu verhindern, sind Verbesserungen in der Überwachung der TB, Ausweitung der Laborkapazitäten zur schnelleren Detektion der resistenten Stämme und bessere Infektions- und Therapiekontrollen notwendig.

Arzneimitteltherapie 2009;27:279–85.

Epidemiologie der Tuberkulose

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2006 weltweit 9,2 Millionen Menschen an TB, wobei rund 700 000 davon auch mit HIV infiziert waren [1]. Seit den Jahren 2003/2004 nehmen die TB-Inzidenzen nicht mehr zu, die absoluten Fallzahlen jedoch sind aufgrund des allgemeinen Bevölkerungszuwachses noch nicht rückläufig. Länder mit den absolut höchsten Fallzahlen sind Indien, China, Indonesien, Südafrika und Nigeria. Die höchsten Inzidenzen (Erkrankungen bezogen auf 100 000 Einwohner pro Jahr) findet man in Südafrika mit 363. In Deutschland sind die Erkrankungszahlen seit Jahren rückläufig und lagen im Jahr 2007 insgesamt bei 5 020, die Inzidenz damit bei 6,1 pro 100 000.

In früheren Zeiten begünstigten vor allem die Lebensumstände wie Armut, Mangelernährung, Krieg oder Vertreibung die Verbreitung der TB. Seit einigen Jahrzehnten sind weitere Faktoren hinzugekommen, wie beispielsweise die hohe Koinfektionsrate mit dem HI-Virus und die Entwicklung von resistenten TB-Stämmen. Die WHO schätzt in ihrem 2008 veröffentlichten 4. Bericht speziell zur resistenten TB, dass im Jahr 2006 etwa 490 000 MDR-TB-Fälle unter allen TB-Fällen auftraten (Abb. 1, Tab. 1) [2]. Dies entspricht einem Anteil von 4,8%. Bei diesen MDR-TB-Patienten wird von 130 000 Todesfällen pro Jahr ausgegangen. Von der WHO wird zwischen einer Resistenz bei einer Neuinfektion

eines Patienten, der niemals oder kürzer als einen Monat mit Antituberkulotika behandelt worden ist („new cases“), und einer Resistenz bei Patienten, die zuvor eine Therapie über mindestens einen Monat erhalten haben („previously treated cases“), unterschieden. Unter den von MDR-TB besonders betroffenen Ländern befinden sich insbesondere Indien und China, denn etwa 50% aller MDR-TB werden allein in diesen beiden Ländern gefunden. China hatte 2006 die höchsten Fallzahlen weltweit mit 130 548 MDR-TB-Fällen [2]. Der hohe Anteil von MDR-TB unter neuen Fällen lässt den Schluss zu, dass auch ein erheblicher Anteil der resistenten Stämme übertragen wird. Die ersten Daten aus Indien hatten eine niedrige Rate unter neuen Fällen gezeigt, neuere Untersuchungen jedoch weisen Regionen mit 17,2% MDR-TB unter behandelten Patienten nach. Besonders dramatisch ist die Situation in Indien unter anderem deshalb, weil angesichts einer Zahl von 110 132 MDR-TB-Patienten im Jahr 2006 die Pläne für das Management von MDR-TB für 2010 erst 5 000 Patienten erfassen [2].

Dr. Sabine Rüsç-Gerdes, Dr. Doris Hillemann, Dr. Ulf Greinert, Forschungszentrum Borstel, Nat. Referenzzentrum für Mykobakterien, 23845 Borstel, E-Mail: srueschg@fz-borstel.de

Nachdruck aus Chemother J 2009;18:119–25.

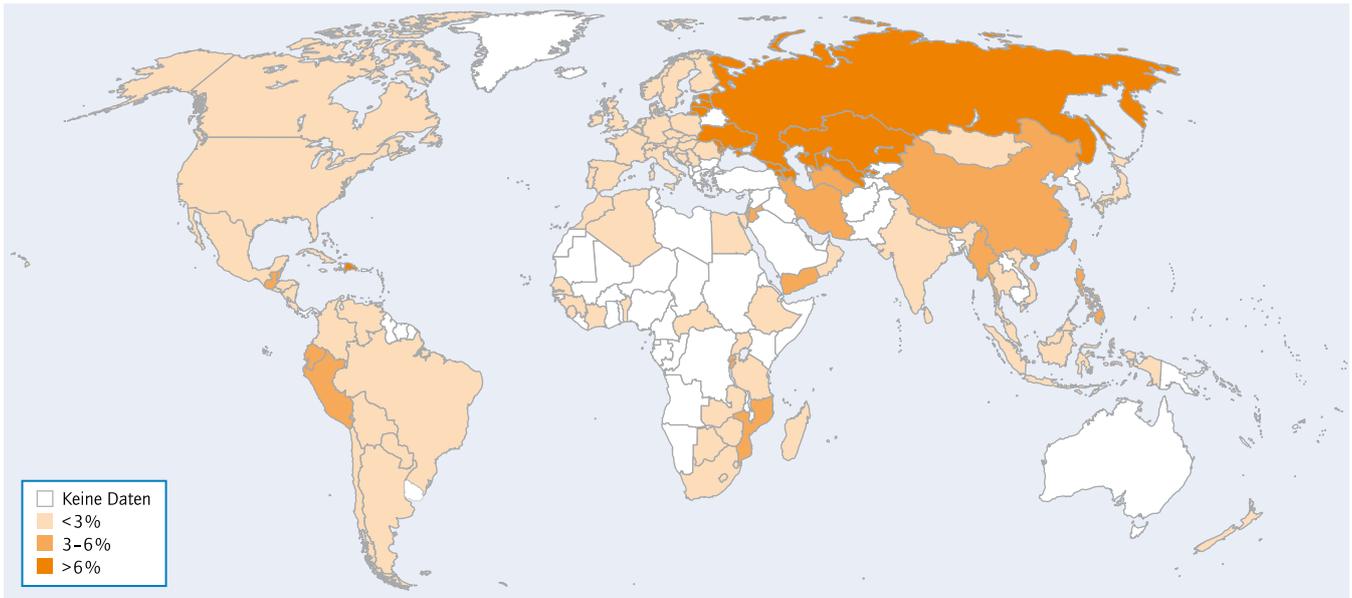


Abb. 1. MDR-Raten weltweit unter neuen Fällen 1994–2007 (WHO/HTM/TB/2008.394, [2])

Einen weiteren Schwerpunkt resistenter TB bilden die Länder der ehemaligen Sowjetunion mit etwa 7% aller MDR-TB-Fälle. In einzelnen Regionen werden hier hohe Raten von 22% MDR-TB unter neuen Fällen gefunden. Die Raten bei Patienten mit vorheriger medikamentöser Therapie sind noch höher einzuschätzen [2].

Um eine Vorhersage für den zukünftigen Trend zu bekommen, sind in einer Surveillance Daten von 47 Ländern, die die Resistenzsituation mehrmalig überwacht haben, zusammengetragen worden. Das Bild ist uneinheitlich: In den USA und Hongkong beispielsweise ist neben der TB-Rate insbesondere die Rate der MDR-TB abnehmend. In Ländern wie Peru, der Republik Korea und einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion nimmt die Rate der MDR-TB unter neuen Fällen zu. In Zentral- und Westeuropa sind beide Raten eher als stabil zu bezeichnen [2]. Im Jahr 2006 sind in Deutschland 79 Patienten gemeldet worden, die mit MDR-Stämmen erkrankt waren (2,2%); 2007 waren es 66 Fälle (2,0%) (<http://www.rki>).

In jüngster Zeit wurden erstmalig TB-Infektionen beschrieben, bei denen die TB-Stämme neben RMP und INH auch gegenüber allen Fluorchinolonen und zusätzlich einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin resistent waren (Abb. 2) [3–6]. Durch medikamentöse Behandlungen in Unkenntnis des Resistenzmusters, mangelnde Verfügbarkeit von „second line drugs“, Non-Compliance der Patienten und Minderqualität von Antibiotika sind in der jüngsten Zeit diese hochresistenten Stämme generiert worden, die mit den noch verfügbaren Antibiotika oft kaum noch wirksam behandelt werden können. Die WHO hat diese Bakterienstämme als „extensively drug-resistant“ (XDR) klassifiziert (<http://www.who.int/tb/xdr/faqs/en/index.html>). Inzwischen wird das Auftreten von XDR-TB-Stämmen in mehr als 45 Ländern der Welt bestätigt [1].

Da die erst in den letzten Jahren etablierte Resistenztestung auf Zweitrangmedikamente noch nicht überall durchge-

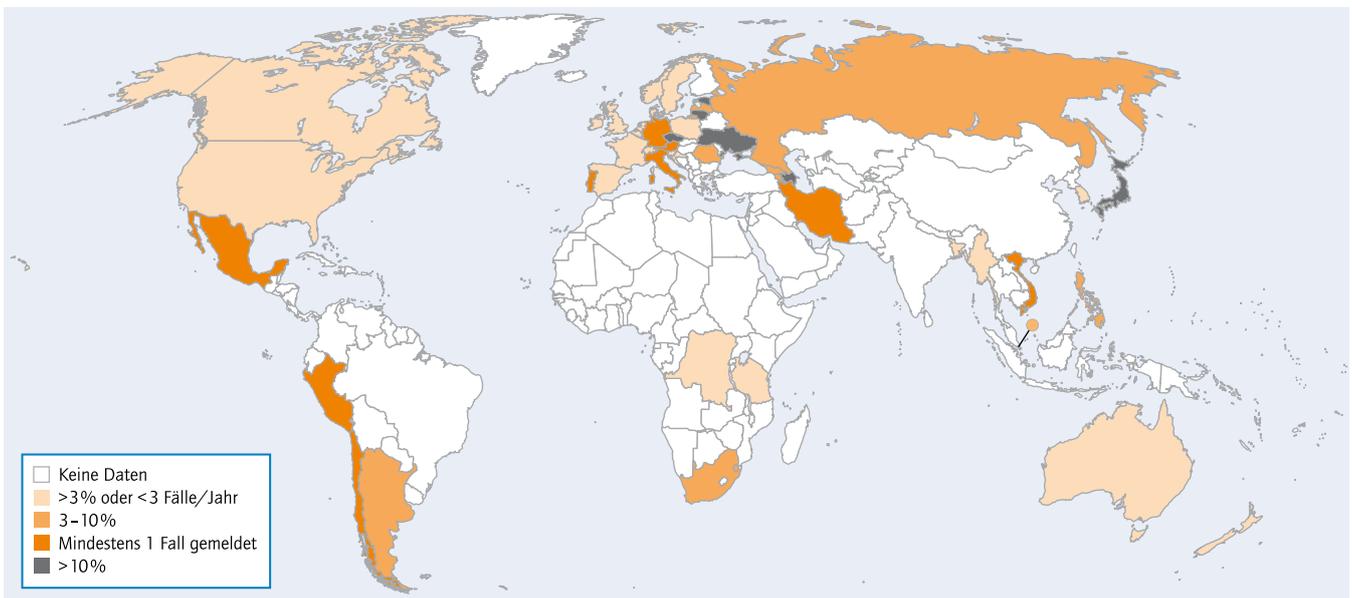


Abb. 2. XDR-Raten unter MDR-Fällen 2002–2007 weltweit (WHO/HTM/TB/2008.394, [2])

Tab. 1. Definitionen zum Thema resistente Tuberkulose

Resistenz	Definition	Behandlung
Einfachresistenz	Resistenz gegenüber nur einem (Erstlinien-) Medikament, meist Isoniazid (INH)	Behandlung unproblematisch; verlängerte Behandlungsdauer
Mehrfachresistenz	Resistenz gegenüber mindestens 2 Erstlinienmedikamenten, meist INH und Streptomycin (SM) betreffend	Behandlung meist noch unproblematisch; in Abhängigkeit von der Anzahl der nicht wirksamen Medikamente verlängerte Behandlungsdauer
MDR „multi drug resistance“	Resistenz gegenüber zumindest INH und Rifampicin (RMP)	Behandlungserfolg eingeschränkt je nach Ausmaß des Lungeneffalls; Behandlungserfolge mit kombinierter medikamentöser und gegebenenfalls operativer Therapie in über 70% möglich
XDR „extensively drug resistance“	Resistenz gegenüber INH und RMP, allen Fluorchinolonen und mindestens einem injizierbaren Medikament (Capreomycin, Amikacin, Kanamycin)	Behandlungserfolg hochgradig eingeschränkt; bei Kombination mit HIV-Infektion oder AIDS kurzfristig letaler Verlauf!

führt wird, sind repräsentative weltweite Daten zur XDR-TB noch immer nicht verfügbar. Schätzungen zufolge ist jedoch mit jährlich 40 000 neuen Patienten mit XDR-TB-Stämmen zu rechnen. Damit sind rund 10% der MDR-Stämme auch XDR mit einer Schwankungsbreite von 0% (7 Länder), 4,0% (Armenien), bis zu 23,7% (Estland) und 30% (Japan) [3]. Trotz der hohen XDR-Rate ist die absolute Zahl der Fälle in Japan jedoch gering. Besorgniserregender hingegen ist die absolute Zahl der XDR-Fälle in der ehemaligen Sowjetunion. Unter den neun Ländern, die Daten zur XDR-TB meldeten, war eine Spannweite von 4% in Armenien bis hin zu fast 24% in Estland zu verzeichnen, im Durchschnitt etwa 10%. Daten für die Regionen des östlichen Mittelmeerraums und Südostasien werden in naher Zukunft vorliegen. Aus der afrikanischen Region liegen seit 2002 Daten von sechs Ländern vor. In zwei Ländern Afrikas (Ruanda und Tansania) konnten keine XDR-Fälle gefunden werden [2]. Die Auswertung von Labordaten im südlichen Afrika hat hingegen gezeigt, dass XDR-Raten von 5,6% vorliegen, da 996 der 17 616 MDR-TB-Fälle XDR waren. Internationales Aufsehen haben auch Meldungen aus Südafrika 2006 erregt, die von einer hohen Sterblichkeitsrate unter HIV-Patienten mit TB-Koinfektion in der südafrikanischen Provinz KwaZulu-Natal berichteten [5]. Nähere Untersuchungen haben als Ursache einen „Outbreak“ eines XDR-TB-Stammes identifiziert, der aus der KwaZulu-Natal-Familie (KZN) stammt. Es wird vermutet, dass es ähnliche Ausbrüche in anderen Ländern gibt, die aber aufgrund fehlender Laborinfrastruktur nicht aufgedeckt werden können.

Maßnahmen zur Kontrolle der resistenten Tuberkulose

Um dem Fortschreiten von resistenter TB zu begegnen, sind koordinierte Maßnahmen erforderlich. Die Empfehlungen der WHO („Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis“) beinhalten zum einen die allgemeine Verbesserung der TB-Behandlung, unter anderem durch effektivere Zusammenarbeit zwischen HIV- und TB-Kontrollprogrammen. Einen zweiten Schwerpunkt stellen Investitionen in Infrastrukturmaßnahmen für Laboratorien dar und nachfolgend die schnelle Diagnostik antibiotikaresistenter TB, die eine unverzügliche und damit die effektive Behandlung sicherstellen sollen.

Die Einführung einer schnellen Diagnostik mit der damit verbundenen separaten Behandlung von sensibler und MDR/XDR-TB kann die Infektionsketten unterbrechen. Die Diagnose einer TB und die sich daran anschließende Empfindlichkeitsprüfung können mit konventionellen kulturellen Verfahren 4 bis 10 Wochen dauern. Bis heute aber ist die routinemäßige Testung von „First-Line“-Antibiotika geschweige denn von „Second-Line“-Antibiotika noch lange nicht in allen Ländern etabliert. Als Teil des „Global Plan to Stop TB“ 2006 bis 2015 wurden zwar alle Länder verpflichtet, ihre Laborkapazitäten zu erweitern, aber bis das geschehen ist, müssen Partner in entsprechend ausgestatteten Laboratorien hier Unterstützung leisten. Eine andere Möglichkeit bietet die Einführung neuerer und schnellerer molekularbiologischer Verfahren zur Diagnostik der MDR/XDR-TB.

Sowohl für die Behandlung medikamentenresistenter als auch zur Verbesserung der Therapie sensibler TB ist die Entwicklung neuer antituberkulotisch wirksamer Substanzen evident. Selbst bei beschleunigter Zulassung neuer Medikamente, die sich bereits in der Entwicklung befinden, wird dies noch viele Jahre in Anspruch nehmen. Da sich der Handlungsbedarf jedoch offensichtlich sofort stellt, sind andere kurzfristigere Maßnahmen erforderlich. Außerdem ist es fraglich, ob und wie viele neue Medikamente dann zur Verfügung stehen.

Langfristig betrachtet wäre insbesondere die Entwicklung eines Impfstoffs Erfolg versprechend, ein Ziel, von dem man aber heute immer noch Jahre entfernt ist [6].

Fortschritte in der Diagnostik

Weltweit wird der Erregernachweis auch heute noch häufig ausschließlich mikroskopisch nach Anfärbung säurefester Stäbchen geführt, eine Methode, die zwar kostengünstig und schnell ist, aber vergleichsweise wenig sensitiv, und keine Resistenztestung erlaubt. Kulturelle Verfahren sind deutlich sensitiver, die Diagnose einer TB und die sich daran anschließende Resistenztestung allerdings langwierig (bis zu 10 Wochen). Zunächst werden die Erstrangmedikamente Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid (PZA), Streptomycin (SM) und Ethambutol (EMB) geprüft. Bei vorliegenden Resistenzen werden weitere Zweit- oder Reserveantibiotika getestet, für deren Testung erst kürzlich Protokolle ergänzend publiziert wurden [8].

Die Einführung einer schnelleren Diagnostik zur Identifizierung resistenter TB-Stämme mit dann frühzeitiger Isolierung der Patienten mit MDR/XDR-TB ist als wichtiges Ziel bei der Bekämpfung der TB erkannt worden. Für die Resistenztestung wird die Assoziation von spezifischen Mutationen in bestimmten Genen mit der entsprechenden Antibiotikaresistenz genutzt [9, 10]. Die Analyse der Mutationen kann prinzipiell mit verschiedenen molekularbiologischen Techniken durchgeführt werden (Sequenzierung, Real-Time-PCR u. a.). Evaluierbare käufliche Assays basieren auf dem Prinzip der Streifenhybridisierungsverfahren (GenoType® MTBDRplus, INNO-LiPA Rif.TB) [11]. Eine aktuelle Metaanalyse berechnete die Sensitivität dieser Tests für Detektion von RMP-Resistenz mit 98,1%, die Spezifität mit 98,7%, für INH wurde je nach untersuchter Testregion eine höhere Variabilität und niedrigere Sensitivität (84,3%) bei hoher Spezifität (99,5%) berechnet [12].

In naher Zukunft ist mit einem weiteren molekularbiologischen Verfahren zur Testung von „Second-Line“-Antibiotika zu rechnen, das die Fluorchinolone und die injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin und Kanamycin einschließt [13]. Es ist zu erwarten, dass mit Zunahme des Wissens über Resistenzgenmutationen die molekularbiologischen Methoden die konventionelle Resistenztestung teilweise ersetzen können, zumal die konventionellen Methoden bei einigen Antibiotika mit Schwierigkeiten behaftet sind.

Therapie der resistenten Tuberkulose

Bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer MDR-TB sollte die Initialtherapie (bevor das Ergebnis der Sensitivitätstestung vorliegt) neben der Standard-Vierfach-Medikation (INH, RMP, EMB, PZA) zusätzlich drei Medikamente enthalten, gegen die der TB-Stamm mit hoher Wahrscheinlichkeit sensibel sein wird [14].

Als Verdachtsmomente für eine Infektion mit resistenten TB-Stämmen gelten

- die Herkunft des Patienten aus einer Region mit hoher TB-Inzidenz bzw. einem hohen Anteil resistenter TB-Stämme,
- eine frühere antituberkulöse Therapie über mindestens vier Wochen,
- Kontakte zu TB-Patienten mit nachgewiesener Resistenz und
- die fehlende Sputumkonversion nach dreimonatiger Therapie.

Auch ohne das Vorliegen einer Medikamentenresistenz können Patienten nach einer Therapiedauer von zwei oder drei Monaten im Sputum (z. B. bei einer ausgedehnten kavernösen Lungentuberkulose) noch säurefeste Stäbchen ausscheiden. Dennoch sollte nach dieser Zeit das Ergebnis der initialen Sensitivitätstestung überprüft werden, sofern die Erreger noch kultiviert werden können.

Bei einem erhöhten Risiko für das Vorliegen einer Resistenz sollte diese Information dem mikrobiologischen Labor mitgeteilt werden, damit über die Routineverfahren hinaus Techniken zu schneller Bestätigung einer Resistenz eingesetzt werden können.

Wird eine Verdachtsdiagnose der Resistenz bestätigt, muss die Therapie unmittelbar auf Grundlage der Ergebnisse der Sensitivitätstestung modifiziert werden. Bei einer Monoresistenz, beispielsweise gegenüber INH oder SM, kann lediglich auf dieses Medikament verzichtet werden, bei einer Mehrfachresistenz oder einer MDR-TB müssen neben dem Verzicht auf die nicht wirksamen Substanzen weitere antituberkulös wirksame Medikamente ergänzt werden. Es stehen im Wesentlichen drei weitere Medikamente, Protionamid (PTH), ein Fluorchinolon, SM oder ein anderes injizierbares Medikament, zur Verfügung. Es muss für die jeweilige individuelle Resistenzsituation eines Patienten eine möglichst wirksame Medikamentenkombination ausgewählt werden. Standardisierte Behandlungsregime bei Therapieversagen unter der Vorstellung einer Medikamentenresistenz sind trotz überwachter Medikamenteneinnahme mit einer Induktion weiterer Resistenzen verknüpft [15].

Verschiedene Wirkstoffgruppen kommen in der Therapie der MDR- und XDR-TB zum Einsatz (Tab. 2). Es ist anzumerken, dass es kein Standardschema zur Therapie der resistenten TB gibt. Daher stellt die Tabelle 2 nur eine Übersicht zu möglichen Therapieoptionen dar, die die langjährige Erfahrung des Therapeuten in der Behandlung der resistenten TB nicht ersetzen kann. Unter Berücksichtigung der antimykobakteriellen Potenz der Wirkstoffe besteht ein hierarchisches Prinzip für die Auswahl der Kombinationspartner [16]. In erster Linie müssen – wann immer möglich – Erstrangmedikamente eingesetzt werden.

Diese Therapie sollte, wenn möglich, durch ein Fluorchinolon und ein injizierbares Medikament ergänzt werden. In der europäischen TBNET-Studie konnte für 425 MDR-Patienten (64 davon XDR) die Bedeutung einer Sensitivität gegenüber Fluorchinolonen belegt werden. Therapieversagen und Tod wurden bei Fluorchinolon-resistenter TB in 19% und 20% für MDR- und XDR-Patienten beobachtet. Im Falle einer Fluorchinolon-Sensitivität lagen die Raten für ein Therapieversagen bei 9% bzw. 12% [17].

Aus derselben Untersuchung ist auch zu entnehmen, dass Capreomycin das als am wirksamsten einzustufende injizierbare Medikament in der Therapie der MDR-TB ist [18].

Ein weiteres Medikament sollte der Gruppe der Thioamide entstammen (z. B. Protionamid). Danach steht Cycloserin (in Deutschland als Terizidon) zur Verfügung.

Das Oxazolidinon Linezolid ist auch in Deutschland nicht zur Therapie der Tuberkulose zugelassen. Anwendungsstudien mit geringen Fallzahlen weisen aber auf eine sehr gute antituberkulöse Wirkung hin [19] und im Rahmen der Sensitivitätstestungen resistenter TB-Stämme wird nahezu ausschließlich die Wirksamkeit nachgewiesen. Allerdings wurden in Deutschland schon erste Linezolid-resistente TB-Stämme isoliert [20].

Ein Problem der Linezolid-Therapie stellt neben den sehr hohen Behandlungskosten das Nebenwirkungspotenzial der Substanz dar. Neben meist reversiblen Thrombozytopenien und Anämien kommt es bei längerer Therapiedauer zum Auftreten irreversibler Neuropathien, die auch durch Halbierung der Standarddosis von zweimal 600 mg auf einmal 600 oder zweimal 300 mg nicht sicher vermieden werden können [21]. Dennoch zeigen Daten einer aktuellen

Tab. 2. Medikamente zur Behandlung der MDR-TB; Dosierungen und häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Medikamente	Dosis/Tag	UAW
Ersttrangmedikamente		
Pyrazinamid	20-30 mg/kg KG	Hepatotoxizität; gastrointestinale Beschwerden, Hyperurikämie, Arthralgien
Ethambutol	15-20 mg/kg KG	Dosisabhängige Optikusneuritis und periphere Neuritis
Injizierbare Medikamente		
Streptomycin	15 mg/kg KG	Ototoxizität (Schwindel und Hörverlust), Nephrotoxizität, hämolytische/aplastische Anämie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, lupoide Reaktionen
Kanamycin	(750-1 000 mg)	
Amikacin		
Capreomycin		Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hautreaktionen, selten Hepatotoxizität; Verstärkung der Wirkung neuromuskulär blockierender Substanzen in der Anästhesiologie
Fluorchinolone		
Ofloxacin	600-800 mg	Gastrointestinale Intoleranz; ZNS-Symptome (z. B. Kopfschmerz, Stimmungsschwankungen, selten Krampfanfälle, Sehnenrupturen)
Ciprofloxacin	1 000-1 500 mg	
Levofloxacin	500-1 000 mg	
Moxifloxacin	400 mg	
Andere Zweittrangmedikamente		
Thioamide: Protionamid Ethionamid	10-20 mg/kg KG (1 000 mg)	Epigastrische Beschwerden, Nausea, Anorexie, metallischer Geschmack, Erbrechen und Hypersalivation; psychotische Reaktionen inkl. Depression und Halluzinationen; Hypoglykämie, Hypothyreoidismus; Hepatotoxizität, Gynäkomastie, Menstruationsbeschwerden, Impotenz, Akne, Kopfschmerz, periphere Neuropathie; die Medikamententoleranz zeigt ethnische Variationen
Terizidon Cycloserin	15-20 mg/kg KG (500-750 mg)	Schwindel, Sprachstörungen, Krampfanfälle Kopfschmerz, Tremor, Insomnie, Verwirrtheit, Depression, Verhaltensänderung; Hypersensitivitätsreaktionen; Hepatopathie
Paraaminosalicylsäure	150 mg/kg KG (10-12 g)	Gastrointestinale Symptome; Hautveränderungen und generelle Hypersensitivität, Hepatopathie, Hypokaliämie; Hypothyreoidismus; bei Nierenversagen Intensivierung einer Azidose
Linezolid	600-1 200 mg	Anämie, Thrombozytämie; periphere Neuropathie

KG: Körpergewicht

Publikation, dass unter einer Tagesdosis von 600 mg deutlich weniger UAW auftreten, ohne dass Nachteile einer geringen antimykobakteriellen Wirksamkeit befürchtet werden müssen [22]. Allerdings zeigt diese Studie auch, dass bei einer Anzahl von 85 mit Linezolid behandelten Patienten mit MDR-TB UAW im Mittel nach 60 Therapietagen auftraten und die Linezolid-Therapie bei 77% der Behandelten daher beendet werden musste. Linezolid sollte nicht eingesetzt werden, sofern andere und insbesondere sicherere Therapieoptionen zur Behandlung der MDR-TB bestehen. Einen Anhalt für die Auswahl von Medikamentenkombinationen zeigt **Tabelle 3**. Natürlich sind bei der Auswahl der Medikamente Begleitdiagnosen wie beispielsweise Niereninsuffizienz, Hepatitiden, zerebrale Anfallsleiden, bekannte Unverträglichkeiten gegenüber einzelnen Substanzklassen wie auch Interaktionen mit anderen verabreichten Medikamenten zu beachten.

Die Behandlungserfolge sind bei Vorliegen von Mono- oder auch Mehrfachresistenzen meist nicht beeinträchtigt, aber es ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer erforderlich. Bei der MDR-TB muss mit dem ersten Therapieregime eine maximale Effizienz und ein kurativer Behandlungsansatz angestrebt werden. Dabei ist neben einer Therapie mit mindestens 4, besser 5 oder 6 als wirksam getesteten Wirkstoffen die Möglichkeit einer zusätzlichen chirurgischen Therapie ernsthaft zu prüfen. Eine ergänzende Lungensektion ist insbesondere bei lokalisierten, günstigenfalls nur ein Lungensegment oder einen Lungenlappen betreffenden Herdbefunden zu erwägen. Im Ausnahmefall

kann bei kompletter oder auch nur weitgehender Destruktion einer Lunge eine Pneumonektomie lebensrettend sein [23].

Die Behandlungserfolge bei MDR-TB sind in erster Linie von den medizinischen Ressourcen abhängig, die für die Therapie der Patienten zur Verfügung stehen. Unter optimalen Bedingungen, das heißt bei Vorliegen von Ergebnissen einer erweiterten Sensitivitätstestung mit Einschluss aller oben genannter Zweittrangmedikamente, der Verfügbarkeit dieser Medikamente zur Durchführung einer Antibiogramm-gerechten Therapie und der Möglichkeit, eine notwendige chirurgische Intervention durchführen zu können, sind Heilungsraten bei der MDR-TB von bis zu 85% erzielt worden [24]. Unter suboptimalen Bedingungen liegen die Behandlungserfolge deutlich niedriger [60%], gekoppelt mit hohen Rückfallraten [25].

Der langfristige Behandlungserfolg korreliert mit der kulturellen Sputumkonversion nach 2-monatiger Therapie. Es wurde gezeigt, dass bei 84% der Patienten, die innerhalb der ersten zwei Monate kulturell konvertierten, auch zwei Jahre nach Therapieende Rezidivfreiheit bestand. Im Vergleich dazu hatten 67% der Patienten ein Therapieversagen oder ein Rezidiv, die nicht innerhalb von vier Monaten konvertierten [26].

Zu Behandlungsergebnissen bei XDR-TB liegen nur wenige Daten vor [27]. Das amerikanische Center of Disease Control and Prevention (CDC) berichtet zwischen 1993 und 2002 über 64 Patienten, von denen ein Drittel starben und nur 31% die Therapie beendeten. In Litauen wurde zwischen

Tab. 3. Mögliche Medikamentenkombinationen zur Behandlung der resistenten Tuberkulose

Resistenzmuster	Vorgeschlagenes Therapieregime	Minimale Therapiedauer in Monaten	Anmerkungen
INH (+ SM)	RMP, PZA und EMB	6–9	Die zusätzliche Gabe eines Fluorchinolons könnte bei ausgedehntem Lungenbefall die Wirksamkeit des Therapieregimes steigern
INH und PZA	RMP, EMB und Fluorchinolon	9–12	Längere Therapiedauer bei ausgedehntem Befund nötig
INH und EMB	RMP, PZA und Fluorchinolon	9–12	Längere Therapiedauer bei ausgedehntem Befund nötig
RMP (selten)	INH, EMB, Fluorchinolon und 2 Monate PZA	12–18	Gegebenenfalls Einsatz eines injizierbaren Medikaments bei ausgedehntem Befund
RMP und EMB (± SM)	INH, PZA, Fluorchinolon und injizierbares Medikament (Letzteres 2–3 Monate)	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
RMP und PZA (± SM)	INH, EMB, Fluorchinolon und injizierbares Medikament (Letzteres für 2–3 Monate)	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
INH, EMB, PZA (± SM)	RMP, Fluorchinolon, ein orales Zweitlinienmedikament und ein injizierbares Medikament für 2–3 Monate	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
INH und RMP	PZA, EMB, ein injizierbares Medikament für 6 Monate, ein Fluorchinolon plus 1–2 Zweitlinienmedikamente	18–24	Zweitlinienmedikamente, die in Betracht kommen: Protionamid, Terizidon, (Linezolid, PAS); zusätzliche chirurgische Therapie erwägen
INH, RMP (± SM), PZA oder EMB	PZA oder EMB, injizierbares Medikament für 6 Monate, Fluorchinolon plus mindestens zwei Zweitlinienmedikamente	24	Zusätzliche chirurgische Therapie erwägen
INH, RMP, PZA, EMB, Fluorchinolon plus injizierbares Medikament	Nach Sensitivitätstestung! Injizierbares, nicht kreuzresistentes Medikament > 6 Monate Moxifloxacin falls wirksam; 3 oder 4 Zweitlinienmedikamente	> 24	Zusätzliche chirurgische Therapie erwägen; wirksames injizierbares Medikament, solange tolerabel

2000 und 2002 bei 115 Patienten eine XDR-TB-Therapie eingeleitet, von denen 61% geheilt wurden bzw. die Behandlung beendeten, 3% starben, 27% ein Therapieversagen zeigten und 13% nicht nachverfolgt werden konnten.

Daten aus Peru von 651 Patienten zeigen, dass mit einem aggressiven Behandlungsregime mit der Gabe von mindestens fünf als wirksam getesteten Medikamenten, einschließlich der Gabe eines injizierbaren Medikaments über bis zu 15 Monate, täglicher überwachter Medikamenteneinnahme und dem Einsatz operativer Verfahren (Lappenresektion) bei lokalisierter Erkrankung, Heilungsraten von über 60% bei der XDR und >66% bei der MDR erzielt werden konnten [28].

Aktuelle Daten aus 27 deutschen Krankenhäusern [29] über 184 MDR-TB-Fälle (7 davon XDR), bei denen jeweils komplette Ergebnisse der Sensitivitätstestungen vorlagen, zeigen einen Therapieerfolg bei 59,3% der MDR- und 57,1% der XDR-TB-Patienten. Die Krankenhausverweildauer lag bei 123±81 Tagen bei den MDR- und bei 202±130 bei den XDR-TB-Patienten.

Die Behandlung der TB bedarf in einer Zeit der Zunahme der resistenten TB-Stämme einer besonderen Expertise seitens der bakteriologischen Diagnostik und der Patientenversorgung, um lokal und global Patienten erfolgreich zu

behandeln und eine Ausweitung des Resistenzproblems zu verhindern.

Epidemiology and therapy of multiple drug-resistant tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis strains that are resistant to an increasing number of drugs are becoming a threat to public health worldwide. In the last two decades, multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), defined as resistance to at least isoniazid (INH) and rifampin (RMP), emerged as a worldwide challenge to combat TB. MDR-TB treatment requires the use of second-line drugs (SLDs) that are less effective, more toxic, and more expensive than first-line drugs. The most recent development is the upcoming of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) which is defined as a special form of MDR-TB with additional resistance to fluoroquinolones and at least one of the injectable drugs used in tuberculosis treatment: amikacin, kanamycin and capreomycin. Patients with XDR-TB have poor outcomes, prolonged infectious periods and limited treatment options. High HIV-co-infection rates and overburdened public-health systems have contributed to the emergence of XDR-TB. To prevent an increase of MDR- and untreatable XDR-TB, improvements in TB surveillance, increased laboratory capacity for rapid detection of drug-resistant strains, and better infection and therapy control are needed.

Keywords: Multi-resistant, extensively resistant, tuberculosis bacteria, HIV co-infection

Literatur

1. Tuberculosis facts 2008. World health organization. Geneva. 2008. http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet_april08.pdf

2. Wright A, Zignol M. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Report No. 4. WHO/HTM/TB/2008.394; http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
3. Wright A, Bai G, Barrera L, Boulahbal F, et al. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–5.
4. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – Implications for global public health. *N Engl J Med* 2007;356:656–9.
5. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
6. Ulrichs T. Immunology of tuberculosis and current status of vaccine development. *Pneumologie* 2008;62:143–7.
7. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380–7.
8. Rüsç-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006;44:688–92.
9. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatful GF, Jacobs WR Jr. (editors). *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington D.C.: ASM Press, 2000:235–54.
10. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of *tlyA* confers capreomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:571–7.
11. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Evaluation of genotype MTBDR plus assay for rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2007;45:2635–40.
12. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165–74.
13. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType® MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacin/capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009: Epub ahead of print.
14. American Thoracic Society (ATS). *Treatment of tuberculosis*. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1–77.
15. Han LL, Sloutsky A, Canales R, Naroditskaya V, et al. Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:818–21.
16. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474–81.
17. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, et al.; SMIRA/TBNET Study Group. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J* 2007;30:323–6.
18. Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, et al.; TBNET Study Group. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008;31:1155–9.
19. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases. *J Infect* 2006;52:92–6.
20. Richter E, Rüsç-Gerdes S, Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1534–6.
21. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701–4.
22. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. for the TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR-TB. *Eur Resp J* 2009. Im Druck.
23. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576–80.
24. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103–9.
25. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, De Lucas M, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:778–84.
26. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144:650–9.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–5.
28. Mitnick CD, Shin SS, Seung MD, Rich ML, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563–74.
29. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, et al. for the German TBNET Group 1. Multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1700–06.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Aus Forschung und Entwicklung

Multiple Sklerose

Alemtuzumab versus Interferon beta-1a in frühen Stadien der multiplen Sklerose

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie verhinderte Alemtuzumab, ein monoklonaler Antikörper, der an CD52 auf Lymphozyten und Monozyten bindet, bei schubförmig remittierender multipler Sklerose neue Schübe besser als Interferon beta-1a. Eine schwerwiegende Nebenwirkung war das Auftreten einer immunthrombozytopenischen Purpura.

Die multiple Sklerose (MS) verläuft in ihren Anfangsstadien typischerweise in Schüben mit vollständiger oder partieller Remission. Derzeit zur Therapie der schubförmig remittierenden MS zugelassene Basistherapeutika sind Beta-Interferone (z. B. Avonex®, Rebif®) und Glatirameracetat (Copaxone®). Für die Behandlung therapierefraktärer Patienten steht Natalizumab (Tysabri®) zur Verfügung.

Alemtuzumab (MabCampath®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an CD52 auf Lymphozyten und Monozyten bindet und diese dadurch als Objekte zur Vernichtung durch das körpereigene Abwehrsystem markiert (→ Komplement-vermittelte Lyse mit nachfolgendem Zelltod). Es ist in Deutschland bisher zur Behandlung von Patienten mit chronisch-lymphatischer B-Zell-Leukämie zugelassen, bei denen eine Fludarabin-Kombinationstherapie nicht indiziert ist. Die Anwendung von Alemtuzumab bei multipler Sklerose wird derzeit in mehreren Studien untersucht.

Studiendesign

In einer randomisierten, einfach verblindeten, multizentrischen Phase-II-Studie wurde Alemtuzumab mit Interferon beta-1a verglichen. Eingeschlossen wurden zwischen Dezember 2002 und Juli 2004 334 bis dahin unbehandelte Patienten mit seit ≤ 3 Jahren bekannter schubförmig remittierender MS. Interferon beta-1a wurde in einer Dosis von 44 μg dreimal wöchentlich subkutan injiziert (n=111). Alemtuzumab wurde zu Studienbeginn über 5 Tage in einer Dosierung von 12 oder

24 mg/Tag und nach 12 und 24 Monaten erneut an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht (n=223). Zusätzlich erhielten alle Patienten 1 g Methylprednisolon für 3 Tage bei Studienbeginn sowie nach 12 und 24 Monaten.

Nachdem bei drei Patienten eine immunthrombozytopenische Purpura aufgetreten war, an der einer der Patienten verstarb, wurde der Alemtuzumab-Arm im September 2005 gestoppt. Die Interferon-Behandlung wurde über 36 Monate fortgeführt.

Primäre Studienendpunkte waren die Schubrate und die Zeit bis zum Auftreten oder Fortschreiten einer andauernden Behinderung, gemessen mit dem Expanded Disability Status Score (EDSS) zur Beurteilung der Schwere neurologischer Ausfälle bei MS-Patienten. Das Auftreten beziehungsweise Fortschreiten einer Behinderung war definiert als ein Anstieg des Scores um mindestens 1,5 Punkte bei Patienten, bei denen der EDSS zu Studienbeginn 0 betrug, oder um mindestens einen Punkt bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Wert von $\geq 1,0$.

Sekundäre Studienendpunkte waren die Anzahl der Patienten, die keinen Schub hatten, Veränderungen der MS-Läsionen (festgestellt mittels T2-gewichteter MRT) und das Gehirnvolumen (ermittelt durch T1-gewichtete MRT).

Ergebnisse

Bei keinem der untersuchten Aspekte konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen von Alemtuzumab festgestellt werden. Nachfolgend sind die gepool-

ten Ergebnisse der beiden Alemtuzumab-Gruppen angegeben:

Die jährliche Schubrate konnte unter Alemtuzumab im Vergleich zur Interferon-Behandlung von 0,36 auf 0,1 reduziert werden (Hazard-Ratio [HR] 0,26; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,16–0,41; $p < 0,001$). 80% der mit Alemtuzumab therapierten Studienteilnehmer und 52% der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten hatten nach 36 Monaten noch keinen erneuten Schub ($p < 0,001$).

Das Risiko einer bleibenden Behinderung war nach 6 Monaten unter Alemtuzumab deutlich niedriger als unter Interferon beta-1a (9,0% vs. 26,2%; HR 0,29; 95%-KI 0,16–0,54; $p < 0,001$). Während sich der EDSS-Wert in den Alemtuzumab-Gruppen in 36 Monaten im Mittel um 0,39 Punkte verbesserte, verschlechterte er sich unter Interferon beta-1a um 0,38 Punkte ($p < 0,001$). Unter Alemtuzumab nahm das Volumen der MS-Läsionen innerhalb von 36 Monaten stärker ab als unter Interferon ($p = 0,005$). Die Hirnmasse nahm zwischen den Monaten 12 und 24 in den Alemtuzumab-Gruppen um 0,9% zu und unter Interferon um 0,2% ab ($p = 0,02$).

Die Schilddrüse betreffende Nebenwirkungen (Hyper-/Hypothyreose, Thyreoiditis) traten bei 23% der mit Alemtuzumab und 3% der mit Interferon behandelten Patienten auf. Auch Infektionen waren unter Alemtuzumab häufiger als unter Interferon beta-1a (66% vs. 45%). Während in der Interferon-Gruppe ein Patient (0,9%) eine immunthrombozytopenische Purpura entwickelte, waren es unter Alemtuzumab sechs (2,8%).

Kommentar

Alemtuzumab ist eine hoch aktive Substanz, die – wie diese Studie zeigt – bei der Behandlung der multiplen Sklerose wirksam ist.

Autoimmunvermittelte Thyreoididen traten im Rahmen dieser Studie deutlich häufiger auf als bei anderen Indikationen, was auf eine genetische Prädisposition von MS-Patienten schließen lässt.

Insgesamt war die Beobachtungszeit der Studie zu kurz und die Patientenzahl zu klein, um schwerwiegende bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen oder virale Infektionen auszuschließen. Dasselbe gilt für das sehr wahrscheinlich erhöhte Risiko, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie zu entwickeln. Aufgrund der positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit bei MS wird die Weiterentwicklung von Alemtuzumab trotz der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen weiterhin verfolgt.

Aufgrund der Fälle von immuntrombozytopenischer Purpura wurden zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen wie engmaschige Blutbildkontrollen und Patientenaufklärung über mögliche Anzeichen und Symptome implementiert. Derzeit läuft die CARE-MS-I-Studie (Comparison of alemtuzumab and Rebif efficacy in multiple sclerosis) mit Patienten mit nicht vorbehandelter MS. Für die CARE-MS-II-Studie werden Patienten rekrutiert, die unter ihrer bisherigen Therapie weitere Schübe entwickelt hatten.

Ob es gerechtfertigt ist, junge, noch wenig durch die Erkrankung beeinträchtigte Patienten einem solchen Nebenwirkungsrisiko auszusetzen, lässt sich anhand der derzeitigen Datenlage noch nicht beurteilen.

Quelle

CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786–801.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Akuter ischämischer Schlaganfall

Intravenöse Desmoteplase innerhalb 3 bis 9 Stunden nicht besser als Plazebo

In einer großen prospektiven Plazebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie [1] waren zwei Dosierungen von Desmoteplase gegeben in einem Zeitfenster von 3 bis 9 Stunden bei Patienten mit ischämischem Insult und Mismatch nicht wirksam.

Bis vor kurzem war die einzige zugelassene kausale Therapie des akuten ischämischen Insults die systemische Fibrinolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator (Alteplase, Actilyse®) im 3-Stunden-Fenster. Theoretisch müsste es möglich sein, durch moderne Bildgebungsverfahren die Patienten zu identifizieren, die auch zu einem späteren Zeitpunkt von einer systemischen Thrombolyse profitieren können. Desmoteplase ist ein Thrombolytikum mit langer Halbwertszeit, deshalb bot es sich an, den Wirkstoff in einem Zeitfenster von jenseits von drei Stunden zu untersuchen. In zwei Phase-II-Studien namens DIAS (Desmoteplase in acute ischemic stroke) [2] und DEDAS (Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke) [3] war Desmoteplase in einer Dosis von 90 µg/kg und 125 µg/kg einer Be-

handlung mit Plazebo überlegen. Das Therapiekonzept wurde in der DIAS-2-Studie weiter geprüft.

Studiendesign

An der randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Dosisfindungsstudie nahmen Patienten mit akutem ischämischem Insult teil. Einschlusskriterium war der Nachweis einer Penumbra beim Vergleich von diffusions- und perfusionsgewichteten Kernspin- oder Computertomographien. Weiteres Einschlusskriterium war ein Zeitraum von 3 bis 9 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik.

Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert (90 µg/kg Desmoteplase, 125 µg/kg Desmoteplase oder Plazebo). Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus einer Verbesserung auf der NIHSS-Skala um 8 Punkte oder mehr, einem NIHSS-Score von 1 oder weniger, einem Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 bis 2 Punkten und einem Barthel-Index von 75 bis 100. Dieser Endpunkt wurde nach 90 Tagen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Größe des Schlaganfalls zwischen

Mismatch

Bildgebende Verfahren wie die diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DWI) und die MRT-Perfusionsuntersuchung ermöglichen es, nach einem Schlaganfall einen (diffusionsgestörten) irreversibel geschädigten Infarktkern und eine Randzone (Penumbra) zu unterscheiden. In der Penumbra ist die Diffusion erhalten, aber die Perfusion beeinträchtigt; es besteht ein Missverhältnis (Mismatch) zwischen tatsächlicher und erforderlicher Perfusion, so dass die Integrität des Gewebes gefährdet ist. Behandlungsziel ist, die mangelhafte Perfusion möglichst rasch wieder herzustellen.

Baseline und Tag 30, die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen und die Sterblichkeit.

Ergebnisse

Zwischen Juni 2005 und März 2007 wurden 193 Patienten randomisiert und 186 wurden behandelt. 57 Patienten erhielten 90 µg/kg Desmoteplase, 66 Patienten 125 µg/kg Desmoteplase und 63 Patienten Plazebo. Der mittlere Wert auf der NIHSS bei Einschluss waren 9 Punkte. Der Infarktkern umfasste im Durchschnitt 10,6 cm³, die Penumbra 52,5 cm³.

Den primären Endpunkt nach 90 Tagen erreichten

- 47% der Patienten für 90 µg/kg,
- 36% für 125 µg/kg Desmoteplase,
- 46% für Plazebo.

Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeit symptomatischer Blutungen betrug 3,5% für 90 µg/kg, 4,5% für 125 µg/kg Desmoteplase und 0% für Plazebo. Die

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

Die Skala erfasst mit 13 Fragen verschiedene Aspekte der neurologischen Schädigung infolge eines Schlaganfalls. Maximal (im ungünstigsten Fall) werden 42 Punkte erreicht.

Sterblichkeitsraten waren mit 11%, 21% und 6% ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Kommentar

Die Ergebnisse der DIAS-2-Studie waren für alle Beteiligten unerwartet, da die beiden Phase-II-Studien ein positives Ergebnis erbracht hatten. Diese Studie muss auch die Frage zulassen, ob das Mismatch-Konzept überhaupt valide ist und ob es Sinn hat, mit diesen Bildgebungsmethoden Patienten für eine systemische Thrombolyse auszuwählen. Weitere Probleme waren die relativ leichten Schlaganfälle bei Studieneinschluss und

der geringe Mismatch. Zudem wurde nicht bei allen Patienten eine MR- oder CT-Angiographie durchgeführt, so dass nicht bekannt war, wie viele Patienten bei Einschluss in die Studie tatsächlich einen Gefäßverschluss hatten, der einer Thrombolyse zugänglich war. Weiterhin ist die Computertomographie möglicherweise nicht so sensitiv wie die Kernspintomographie, wenn es um den Nachweis eines Mismatches geht. Nach den Ergebnissen von DIAS-2 bleibt derzeit die einzige Therapieoption die systemische Fibrinolyse mit Alteplase im Zeitfenster zwischen 0 und 4,5 Stunden.

Quellen

1. Hacke W, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
2. Hacke W, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
3. Furlan AJ, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37:1227-31.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Therapiehinweise

Sekundärprävention mit Clopidogrel

CYP2C19*2-Genvariante als häufige Ursache für Therapieversagen

Etwa 30% der europäischen Bevölkerung haben Polymorphismen des Cytochrom-P450-Enzyms CYP2C19. Dieses Enzym ist an der Metabolisierung von Medikamenten beteiligt. Unter anderem wird es benötigt, um den Plättchenhemmer Clopidogrel in seine aktive Form zu überführen. Bei Personen mit einem CYP2C19-Polymorphismus erfolgt dies nur unzureichend. Die Folge ist eine Verminderung der Wirksamkeit von Clopidogrel. Entsprechend haben Patienten mit akutem Koronarsyndrom bei Vorliegen dieses Polymorphismus trotz ausreichend hoch dosierter Clopidogrel-Therapie ein deutlich erhöhtes Risiko für erneute ischämische Ereignisse.

Clopidogrel und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure sind Mittel der Wahl in der antithrombotischen Therapie zur Prophylaxe erneuter ischämischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom oder Stentimplantation. Trotz dieser Doppelintervention entwickeln nicht wenige Patienten Thromboembolien. Die Gründe für diese „Therapieresistenz“ sind vielfältig, in Frage kommen Non-Compliance, Unterdosierungen sowie Komorbiditäten wie Übergewicht oder Insulinresistenz. Aber auch Störungen in der Resorption und der enzymatischen Aktivierung des Pro-

drugs Clopidogrel oder molekularbiologische Unterschiede im Zielrezeptor, dem Plättchenrezeptor P2Y12, können für das unzureichende Ansprechen der Patienten verantwortlich sein. Resorption sowie enzymatische Aktivierung von Clopidogrel und die Struktur von P2Y12 sind genetisch determiniert.

Genetische Determinanten für die Clopidogrel-Response

In einer Genotypisierungsstudie (Simon et al. 2009) wurden von 2.208 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und einer Clopidogrel-Therapie Blut-

proben entnommen und auf Allelvarianten von Genen für die Clopidogrel-Absorption aus dem Darm (*ABCB1*), für die metabolische Aktivierung (*CYP3A5* und *CYP2C19*) und die biologische Aktivität (*P2RY12* und *ITGB3*) untersucht. Die Ergebnisse der Genanalysen wurden dann im Verhältnis zum Risiko für Tod, nichttödlichen Schlaganfall oder Myokardinfarkt während einer einjährigen Beobachtungszeit gesetzt.

Es zeigte sich, dass Allelvarianten eines Kandidatengens, das an der Clopidogrel-Absorption beteiligt ist (*ABCB1*), und Allelvarianten eines Kandidatengens für den Metabolismus (*CYP2C19*) mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert waren. Bei den 1.535 Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen, hatten Patienten mit zwei Allelen für ein funktionsloses CYP2C19 eine um das 3,58-fache erhöhte Rate für ein kardiovaskuläres Ereignis als Patienten mit dem Allelwildtyp. Bei den betroffenen Patienten scheint eine zu geringe Plasmakonzentration von aktiviertem Clopidogrel für die erhöhte Ereignisrate verantwortlich zu sein. Genetische Variationen am P2RY12-Rezeptor für Clopidogrel hatten dagegen keinen Einfluss auf die Rate an Zwischenfällen.

Tab. 1. Versagen der sekundärpräventiven Gabe von Clopidogrel nach Herzinfarkt in Abhängigkeit vom CYP2C19-Allelstatus [Collet et al.]

	CYP2C19-Allelstatus		Hazard-Ratio (95%-KI)
	Heterozygot CYP2C19*1/*2	Homozygot CYP2C19*2/*2	
Träger [n]	64	9	
Primärer Endpunkt [n]	15	11	3,69 (1,69–8,05); p=0,0005
Stent-Thrombose [n]	8	4	6,02 (1,81–20,04); p=0,0009

Primärer Endpunkt: Tod, Myokardinfarkt oder dringende koronare Revaskularisierung; KI: Konfidenzintervall

Loss-of-function-Mutation mindert die Aktivierung von Clopidogrel

An der Biotransformation von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten sind verschiedene CYP-Isoenzyme beteiligt, die bekanntermaßen viele Polymorphismen aufweisen. Vor allem Allelvarianten von CYP2C19 scheinen die Wirksamkeit von Clopidogrel zu vermindern. Über CYP2C19 werden z. B. auch Diazepam, Moclobemid, Nelfinavir, Phenytoin, Propranolol und Protonenpumpenhemmer metabolisiert. Um den Zusammenhang zwischen CYP-Genvarianten und Clopidogrel-Plasmakonzentration zu verifizieren, wurden in einer weiteren Studie (Mega et al. 2009) 162 gesunde Probanden sowie eine Kohorte von 1477 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer Clopidogrel-Behandlung untersucht. Von den gesunden Probanden hatten 34% mindestens ein CYP2C19-Allel mit einer reduzierten Funktionsfähigkeit. Nach Einnahme von Clopidogrel hatten sie eine um 32,4% niedrigere Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Clopidogrel im Vergleich zu Probanden ohne diese Allelvarianten ($p < 0,001$). Die Thrombozytenaggregationshemmung war bei ihnen um etwa ein Viertel bis zu einem Drittel schwächer ausgeprägt als bei den Probanden ohne diese Genvariation.

Von den mit Clopidogrel behandelten Patienten waren 27,1% Träger eines Reduced-Function-CYP2C19-Allels. Im Vergleich mit Nichtträgern des Allels hatten sie etwa das anderthalbfache Risiko für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (kombinierter Endpunkt; 12,1% vs. 8,0% nach 15 Monaten; Hazard-Ratio 1,53; 95%-Konfidenzintervall 1,07–2,19; $p = 0,01$).

Die in dieser Studie beobachtete Rate von CYP2C19-Polymorphismen bei rund 30% der Probanden deckt sich

mit Angaben aus der Literatur. Danach haben rund 30% aller Weißen, 40% aller Schwarzen und 55% aller Ostasiaten Polymorphismen dieses Gens. In der vorliegenden Studie lag bei 95% der Teilnehmer die CYP2C19*2-Allelvariante (G681A) vor, eine Loss-of-Function-Variante, die keine enzymatische Aktivität mehr zeigt.

Loss-of-Function-Allelvariante hat klinische Relevanz

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der CYP2C19*2-Loss-of-Function-Allelvariante bei 259 jungen Patienten unter 45 Jahren nach Herzinfarkt untersucht (Collet et al. 2009). Die Patienten erhielten dabei über durchschnittlich 1,07 Jahre 75 mg/Tag Clopidogrel. Auch hier zeigte sich, dass Patienten mit der CYP2C19*2-Genvariante ein hochsignifikant höheres Risiko für den kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung hatten (Tab. 1). Auch in dieser Studie weisen die Autoren auf die

Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom

Indikation für Protonenpumpenhemmer streng stellen

Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhalten bei ihrer Krankenhausentlassung zusätzlich zur thrombozytenfunktionshemmenden Therapie häufig auch einen Protonenpumpenhemmer (PPI) zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen. Die Wirksamkeit von Clopidogrel scheint aber durch PPI beeinträchtigt zu werden, so das Ergebnis einer großen Kohortenstudie. Bei Patienten mit Clopidogrel-Medikation sollte daher die Indikation für einen zusätzlichen PPI streng gestellt werden.

Viele Patienten erhalten nach überstandenen akutem Koronarsyndrom (ACS) wie Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris bei ihrer Krankenhausentlassung routinemäßig Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel zum

klinische Relevanz dieses Zusammenhangs hin: Die Genvariante kommt bei rund einem Viertel der Bevölkerung in Europa vor und das Risiko für einen erneuten ischämischen Zwischenfall ist signifikant erhöht gegenüber den Nichtträgern und verschlechtert die Prognose deutlich.

Was tun?

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien werfen verschiedene Fragen auf: Kann die verminderte Clopidogrel-Aktivierungsrate bei Patienten mit der CYP2C19*2-Genvariante durch erhöhte Dosierungen ausgeglichen werden? Profitieren diese Patienten vielleicht eher von anderen Plättchenhemmern wie Prasugrel, das nicht über die gleichen Enzyme wie Clopidogrel aktiviert wird? Lohnt sich ein Gentest vor Beginn einer Behandlung? Diese Fragen können bis jetzt noch nicht beantwortet werden (Freedman und Hylek, 2009).

Quellen

- Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
- Mega JL, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.
- Collet JP, et al. Cytochrome P450-2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
- Freedman JE, Hylek EM. Clopidogrel, genetics, and drug responsiveness. *N Engl J Med* 2009;360:411–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

ren. Möglicherweise beeinträchtigen die PPI aber die Wirksamkeit von Clopidogrel. Einen ersten Eindruck über mögliche negative Auswirkungen einer PPI-Gabe für ACS-Patienten unter Clopidogrel sollte eine Kohortenstudie mit US-Veteranen verschaffen. Dabei wurde, ausgehend von Überlegungen zu einer pharmakologischen Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI, die Hypothese aufgestellt, dass die zusätzliche Gabe von PPI das Ergebnis der Sekundärprävention mit Clopidogrel verschlechtert.

Methodik

Für die retrospektive Kohortenstudie wurden die Krankenakten und Apothekendaten von 8205 Patienten der Veterans Health Administration (VHA) ausgewertet, die nach einem akuten Koronarsyndrom (akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina) bei ihrer Krankenhausentlassung Clopidogrel erhielten. Hauptzielvariable der Studie war die Kombination aus Rehospitalisierung wegen eines erneuten akuten Koronarsyndroms oder Tod aus irgendeinem Grund.

Ergebnisse

Von den 8205 Patienten, die bei der Krankenhausentlassung Clopidogrel einnahmen, erhielten 63,9% (n=5244) Patienten bei ihrer Krankenhausentlassung und/oder während des Follow-up zusätzlich eine Verordnung für einen PPI. Verordnet wurde in der Mehrzahl der Fälle (59,7%) allein Omeprazol, selten Rabeprazol (2,9%), Lansoprazol (0,4%) oder Pantoprazol (0,2%); in 36,7% der Fälle wurden über die Zeit verschiedene PPI verordnet.

Tod oder Rehospitalisierung wegen ACS trat bei 20,8% (n=615) der Patienten unter Clopidogrel ohne PPI und bei 29,8% (n=1561) der Patienten unter Clopidogrel plus PPI auf. In Multivariationsanalysen ergab sich für die Einnahme von Clopidogrel plus PPI ein erhöhtes Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen ACS verglichen mit der Einnahme von Clopidogrel ohne PPI (adjustiertes Odds-Ratio [AOR] 1,25; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,11–1,41). Die 5244 Patienten mit Clopidogrel konnten weiter differenziert werden in Patienten, die bei Krankenhausentlassung eine Verordnung für einen PPI einlösten (n=3291) oder dies zu

Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer – eine problematische Kombination

Die Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel ist bei zahlreichen Patienten indiziert. Da Clopidogrel per se das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht und dieser Effekt durch die meist gleichzeitig bestehende Behandlung mit Acetylsalicylsäure noch verstärkt wird, liegt es nahe, den Patienten zum „Magenschutz“ einen Protonenpumpenhemmer zu verordnen.

Aber: Protonenpumpenhemmer können die thromboemboliepräventive Wirkung von Clopidogrel abschwächen, wie in der Studie von Ho et al. gezeigt wurde – ob es hier Unterschiede zwischen den Protonenpumpenhemmern gibt, konnte mit dieser Studie nicht geklärt werden, da mit Abstand am häufigsten Omeprazol eingesetzt wurde. Bei gemeinsamer Betrachtung mit pharmakogenetischen Studien erscheint es plausibel anzunehmen, dass die Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung auf einer Hemmung von CYP2C19 beruht, das an der Bioaktivierung von Clopidogrel maßgeblich beteiligt ist. Aber wie die EMA in einem Statement vom 29. Mai 2009 feststellt, kann es auch weitere Erklärungen für den Effekt geben.

Auf Empfehlung der EMA wurden inzwischen die Fachinformationen für Clopidogrel-Präparate überarbeitet. Die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern soll vermieden werden, wenn diese nicht unbedingt erforderlich sind. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in einer „Drug Safety Mail“ vom 4. August aufgefordert, alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mitzuteilen. Bis zur Verfügbarkeit neuer Daten empfiehlt die AkdÄ als Alternative zu Protonenpumpenhemmern H₂-Blocker oder Antazida. Allerdings muss auch bei den H₂-Blockern differenziert werden: die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker und die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft rieten in einer gemeinsamen Stellungnahme Anfang April zu Ranitidin (nicht Cimetidin!). Falls doch ein Protonenpumpenhemmer erforderlich sei, sollte einer angewandt werden, bei dem eine Inhibition von CYP2C19 unwahrscheinlich sei. Von daher sei bei Omeprazol eher Zurückhaltung geboten.

Vor dem geschilderten Hintergrund ist die Entlassung von Omeprazol (und Pantoprazol) aus der Verschreibungspflicht nicht unproblematisch. Die Wirkstoffe sind seit Kurzem in einer Dosisstärke von 20 mg/Tag zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen ohne ärztliche Verordnung erhältlich. Ärzte und Apotheker sind gefordert, an mögliche Wechselwirkungen zu denken und darüber aufzuklären.

ho

irgendeinem Zeitpunkt des Follow-up taten (n=1953). Dabei zeigte sich für Phasen mit mutmaßlicher Doppeleinahme von Clopidogrel plus PPI ein höheres Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen ACS als in Zeiträumen ohne zusätzliche PPI-Verordnung (AOR 1,27; 95%-KI 1,10–1,46).

Bei den sekundären Studienzielen ergab sich für Patienten mit der Doppelmedikation im Vergleich mit Patienten ohne PPI-Medikation

- ein höheres Risiko für ACS-bedingte Hospitalisierungen (14,6% vs. 6,9%; AOR 1,86; 95%-KI 1,57–2,20),
- ein höheres Risiko für Revaskularisierungen (15,5% vs. 11,9%, AOR 1,49; 95%-KI 1,30–1,71), aber
- kein Unterschied in Bezug auf die Mortalität aus irgendeinem Grund (19,9% vs. 16,6%; AOR 0,91; 95%-KI 0,80–1,5).

Die Assoziation zwischen der Einnahme von Clopidogrel plus PPI und einem verschlechterten Outcome blieb konsistent bei Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie mit einem Teil der Teilnehmer dieser Kohortenstudie (AOR 1,32; 95%-KI 1,14–1,54).

Die Verordnung von PPI bei oder nach Krankenhausentlassung, ohne dass Clopidogrel verordnet wurde, war nicht mit einer Erhöhung der Todesrate oder Rehospitalisierungsrate verbunden, wie sich bei der Auswertung der Akten von 6450 weiteren Patienten ergab (AOR 0,98; 95%-KI 0,85–1,13).

Diskussion

Nach der Krankenhausentlassung von Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris kann die zusätzliche Verordnung von Protonenpumpenhemmern zum Schutz vor gastrointestinalen Blutungen einen nachteiligen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System haben, wie in dieser Kohortenstudie an höheren Raten für Wiedereinweisung und Revaskularisierung bei Einnahme von Clopidogrel plus PPI deutlich wurde. Dagegen zeigten ACS-Patienten ohne Clopidogrel, aber mit Protonenpumpenhemmer-Verordnung keine erhöhten Raten an kardiovaskulären Komplikationen. Pharmakologisch lässt sich der negative Einfluss von PPI mit einer Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung

erklären: Protonenpumpenhemmer können die Aktivität von Cytochrom P450 (CYP) 2C19 hemmen, das an der Bioaktivierung von Clopidogrel beteiligt ist.

Nicht eruiert werden konnte in der retrospektiven Kohortenstudie, ob es einen substanz- oder dosisabhängigen Effekt gibt, da in der Regel Omeprazol in der Standarddosis verordnet wurde. Die Subgruppengröße beispielsweise von mit Rabeprazol behandelten Patienten war zu klein, um statistische Aussagen treffen zu können. Allerdings

scheint eine längere Dauer der zusätzlichen PPI-Gabe das klinische Ergebnis zu verschlechtern. Zur Verifizierung der in der Kohortenstudie gefundenen Hinweise sollte nun idealerweise eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden, um beispielsweise mögliche Unterschiede in den Risikostrukturen der Patienten, die in der Kohortenstudie nicht identifiziert werden konnten, auszuschließen. Auch kann allein mit einer Kohortenstudie kein Kausalzusammenhang bewiesen werden. Sicherheitshalber

sollten aber aufgrund der neuen Erkenntnisse Herz-Kreislauf-Patienten mit Clopidogrel-Einnahme nur dann einen PPI erhalten, wenn eine klare Indikation vorliegt, beispielsweise eine anamnestisch bekannte gastrointestinale Blutung.

Quelle

Ho MP, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-44.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

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

Posaconazol erhöht die Neurotoxizität von Vincristin

Vincristin ist ein Cytochrom-P450-(CYP)-3A4- und P-Glykoprotein-(P-Gp)-Substrat. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmstoffen oder einer Blockierung der P-Glykoproteinpumpe kann es durch eine verlängerte Halbwertszeit beziehungsweise durch einen gehemmten Transport von Vincristin nach extrazellulär zu einer gesteigerten Neurotoxizität kommen. Untersuchungen hierzu gibt es kaum. In einem Fallbericht wurde eine solche Interaktion mit gravierenden Folgen nun dokumentiert: Ein 9-jähriges Mädchen erhielt bei einem Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie unter anderem Vincristin. Wegen einer vorausgegangenen Pilzinfektion erhielt das Mädchen fünf Tage vor dem Beginn der Chemotherapie Posaconazol. Sechs Tage nach der letzten Dosis von Vincristin entwickelte das Kind Symptome einer schweren peripheren Neuropathie, abdominale Krämpfe und Verstopfung. Danach kam es zu Bewusstseinsstörungen und Krämpfen. Nach Absetzen der Posaconazol-Therapie verschwanden die Symptome vollständig.

Dieser Fall verdeutlicht die Möglichkeit der Verstärkung der Toxizität von Vincristin bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol. Posaconazol ist ein

starker Inhibitor von CYP3A4, so dass diese Interaktion erklärbar ist. Möglich – aber noch nicht gesichert – ist auch eine Hemmung von P-Glykoprotein durch Posaconazol, was ebenfalls eine Wirkungsverstärkung zur Folge hätte. Diese möglichen Arzneimittelinteraktionen sollten nach Ansicht der Autoren unbedingt beachtet werden.

Interaktionen dieser Art sind bei gleichzeitiger Gabe von Vincaalkaloiden mit anderen starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-Gp möglich und wahrscheinlich. Hierzu zählen unter anderem andere Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika.

Quelle

Eiden C, et al. Posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:292-5.

Carbamazepin hebt die Wirksamkeit von Quetiapin auf

Quetiapin und Carbamazepin werden häufig in der Therapie von bipolaren affektiven und schizoaffektiven Störungen (manisch-depressive Erkrankungen) zur Stabilisierung eingesetzt. Beide Arzneistoffe werden im klinischen Alltag auch kombiniert. Auch in der Behandlung der Epilepsie werden beide Arzneistoffe bei beglei-

tenden psychotischen Symptomen gelegentlich eingesetzt. Carbamazepin induziert die meisten CYP-Enzyme, darunter auch CYP3A4, und induziert P-Glykoprotein. Quetiapin ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Gp. Signifikante pharmakokinetische Interaktionen sind daher möglich, bislang jedoch kaum bekannt.

In den vorliegenden drei Fallberichten waren bei der gleichzeitigen Anwendung beider Arzneistoffe trotz zum Teil stark erhöhter Dosen von Quetiapin keine Serumspiegel von Quetiapin mehr messbar, so dass es unwirksam war.

Die Kombination beider Arzneistoffe sollte daher vermieden werden oder nur unter engmaschiger Überwachung der Serumspiegel stattfinden.

Quelle

Nickl-Jockschat T, et al. Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine. Clin Neuropharmacol 2009;32:55.

Carbamazepin induziert die Bioaktivierung von Cyclophosphamid und Thiotepa

Cyclophosphamid ist ein inaktives Prodrug und wird durch CYP-Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert. Die Isoenzyme CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A4 und 3A5 sind bei der 4-Hydroxylierung beteiligt, wobei CYP2B6 das wichtigste ist.

Thiotepa wird durch CYP2B6 und CYP3A4 zu seinem Hauptmetaboliten Tepa umgewandelt. Thiotepa und Tepa besitzen vergleichbare alkylierende Aktivität.

Im vorliegenden Fallbericht erhielt eine Patientin mit metastasiertem

Brustkrebs 3 Zyklen Cyclophosphamid (1000 mg/m² täglich), Thiotepa (80 mg/m² täglich) und Carboplatin (AUC-adaptiert). Während der ersten beiden Zyklen erhielt die Patientin zusätzlich Carbamazepin zur Behandlung der Epilepsie. Wegen eines starken Erbrechens konnte die Patientin nach dem zweiten Zyklus Carbamazepin nicht mehr einnehmen. Die Blutspiegel von Cyclophosphamid, 4-Hydroxycyclophosphamid, Thiotepa und Tera und Carboplatin wurden während jedes Zyklus gemessen.

Ergebnisse

Bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin waren die Spiegel von 4-Hydroxycyclophosphamid und Tera am Tag 1 um 58 bzw. 75% erhöht, während die Konzentrationen der Ausgangssubstanzen um 40 bzw. 43% reduziert waren. Ursache ist sehr wahrscheinlich der enzyminduzierende Effekt von CYP2B6 und CYP3A4 durch Carbamazepin. Da die erhöhte Konzentration der aktiven Metaboliten mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko einhergeht,

sollte Carbamazepin bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden. Sollte ein Antiepileptikum erforderlich sein, so empfiehlt sich der Einsatz von Arzneimitteln ohne Einfluss auf das CYP-System wie Gabapentin oder Levetiracetam.

Quelle

Ekhart C, et al. Carbamazepine induces bioactivation of cyclophosphamide and thiotepa. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:543-7.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

Diabetische Retinopathie

Verbesserungen durch Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade

Die Behandlung mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Candesartan kann bei Diabetes mellitus Typ 1 die Inzidenz der diabetischen Retinopathie reduzieren und in Frühstadien einer diabetischen Retinopathie bei Typ-2-Diabetes eine Rückbildung der Retinaveränderungen fördern. Das zeigen die Ergebnisse der drei randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden DIRECT-Studien.

Die diabetische Retinopathie ist in den Industrieländern die häufigste Erblindungsursache bei Menschen im erwerbsfähigen Alter. Durch eine optimale Blutzuckereinstellung lässt sich das Risiko für eine Mikroangiopathie zwar reduzieren, aber nicht ganz ausschalten. Ein hoher Blutdruck fördert die Progression einer bereits bestehenden Retinopathie und erhöht somit das Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Makulopathie. In der britischen prospektiven Diabetes-Studie (UKPDS) konnte gezeigt werden, dass sich ein normaler Blutdruck im Hinblick auf die Progression der Krankheit vorteilhaft auswirkt.

Erste Beweise für den Nutzen einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei diabetischer Retinopathie erbrachte die EUCLID-Studie (EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes), in der Typ-1-Diabetiker mit dem ACE-Hemmer Lisinopril behandelt wurden. Zwar konnte das Neuauftreten einer Retinopathie nicht verhindert werden, aber der ACE-Hemmer verminderte die Progression zur proliferativen Erkrankung und führte in einigen Fällen sogar zu einer Regression.

Auch für Candesartan (z. B. Atacand®, Blopess®) haben kleinere Studien einen positiven Effekt auf mikrovaskuläre Schädigungen durch die Blockade des RAAS nahegelegt, weshalb jetzt im von AstraZeneca und Takeda geförderten DIRECT(Diabetic retinopathy candesartan trial)-Studienprogramm die organprotektive Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht wurde.

Studiendesign

An den drei doppelblinden, Plazebo-kontrollierten DIRECT-Studien nahmen insgesamt 5231 normoalbuminurische, normotensive oder antihypertensiv behandelte Diabetiker teil. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert entweder Plazebo oder 32 mg Candesartan (Zieldosis) pro Tag und wurden über mindestens vier Jahre beobachtet.

Primäre Studienendpunkte waren Inzidenz (DIRECT-Prevent 1; n=1421) und Progression (DIRECT-Protect 1; n=1905) der diabetischen Retinopathie bei Typ-1-Diabetes sowie Progression der diabetischen Retinopathie bei Typ-2-Diabetes (DIRECT-Protect 2; n=1905). Die Krankheitsbeurteilung erfolgte

anhand der ETDRS(Early treatment of diabetic retinopathy study)-Skala, die 11 Schweregrade der diabetischen Retinopathie (von „nicht vorhanden“ bis „fortgeschritten proliferativ“) umfasst. Inzidenz war definiert als eine Verschlechterung um insgesamt mindestens 2 Stufen (Verschlechterung um mindestens 1 Stufe pro Auge oder Verschlechterung eines Auges um 2 Stufen bei gleichbleibendem Zustand des anderen Auges), Progression als eine Verschlechterung um insgesamt mindestens 3 Stufen.

Sekundärer Endpunkt in der DIRECT-Protect-2-Studie war Regression, das heißt eine Verbesserung der Retinopathie um insgesamt mindestens 3 Stufen auf der ETDRS-Skala.

Ergebnisse

DIRECT-Prevent 1: Bei 31% (n=217) der mit Plazebo behandelten Patienten und bei 25% (n=178) der mit Candesartan therapierten Studienteilnehmer trat eine Retinopathie auf, was einer relativen Risikoreduktion unter Candesartan um 18% entspricht (Hazard-Ratio [HR] 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67–1,0; p=0,51). Nach Adjustierung unter anderem bezüglich Dauer des Diabetes, HbA_{1c}-Wert und Blutdruck bei Studienbeginn verringerte sich dieser Effekt jedoch. Wurde Inzidenz als ein Anstieg auf der ETDRS-Skala um mindestens 3 Stufen definiert, ergab sich eine 35%ige relative Risikoreduktion unter Candesartan (HR 0,65; 95%-KI 0,48–0,87; p=0,003) und der Vorteil von Candesartan blieb auch nach Adjustierung signifikant.

DIRECT-Protect 1: Hinsichtlich des Fortschreitens der Retinopathie unterschieden sich die beiden Gruppen

nicht signifikant: Unter Plazebo kam es bei 124 Studienteilnehmern (13%), unter Candesartan bei 127 Patienten (ebenfalls 13%) zur Progression der Erkrankung.

DIRECT-Protect 2: Candesartan reduzierte die Progression einer vorhandenen Retinopathie nicht signifikant im Vergleich zu Plazebo (HR 0,87; 95%-KI 0,7–1,08; p=0,2). Die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsregression war in der aktiven Gruppe um etwa ein Drittel höher als in der Kontrollgruppe (HR 1,34; 95%-KI 1,08–1,68; p=0,009). Diese Verbesserungen waren allerdings nur bei Patienten mit leichter Retinopathie zu beobachten.

In allen drei Studien unterschieden sich die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Verum-Gruppe nach Art und Häufigkeit nicht von denen in der Plazebo-Gruppe.

Fazit

Candesartan kann bei Typ-1-Diabetes die Inzidenz der Retinopathie reduzieren, ein Einfluss auf die Progression der Retinopathie konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Bei einer leichten bis moderaten Retinopathie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 kann Can-

desartan eine Rückbildung der Retinaveränderungen fördern.

Quellen

Chaturvedi N, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351:28–31.
 Chaturvedi N, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394–402.
 Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385–93.
 Mitchell P, Wong TY. DIRECT new treatments for diabetic retinopathy. *Lancet* 2008;372:1361–3.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nierentransplantation

Patienten profitieren von frühzeitigem Wechsel auf eine Sirolimus-basierte Immunsuppression

Der mTor-Inhibitor Sirolimus steht zwar schon seit acht Jahren als Basisimmunsuppressivum nach Nierentransplantation zur Verfügung, doch noch immer besteht Unsicherheit über den optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns. Hilfestellung bieten die Ergebnisse der SMART-Studie, die bei einer Pressekonferenz der Firma Wyeth Pharma im November 2008 in Bochum anlässlich der 17. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) vorgestellt wurden.

Hintergrund

An den Fortschritten in der Transplantationsmedizin haben die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin (z.B. Sandimmun®) und Tacrolimus (z.B. Prograf®) einen nicht unerheblichen Anteil. Diesen akut so zuverlässig vor Abstoßungsreaktionen schützenden Substanzen haftet jedoch der Nachteil an, dass bei dauerhaftem Gebrauch Nebenwirkungen auftreten können, die sich ungünstig auf die Prognose der Patienten auswirken oder – im Fall der Nierentransplantation (NTX) – sogar die Funktionsfähigkeit des transplantierten Organs direkt (Nephrotoxizität) oder indirekt (Hypertonie und Diabetes mellitus) einschränken. Als Alternative bietet sich Sirolimus (Rapamune®) an, das über einen ab-

weichenden Wirkungsmechanismus – Inhibition des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) – in das Immunsystem eingreift und damit über ein anderes Nutzen-Risiko-Profil verfügt. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand muss weder mit Nephrotoxizität noch mit Blutdruckanstieg gerechnet werden. Darüber hinaus gibt es übereinstimmende Hinweise aus klinischen Studien und Transplantationsregistern auf ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung maligner Neoplasien. Diffizil ist die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Sirolimus-Therapie. Der Einsatz unmittelbar nach Nierentransplantation geht mit einer im Vergleich zu einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren erhöhten Rate von Wundheilungsstörungen und

Lymphozelen sowie einem schlechteren Gesamtergebnis einher [1, 4]. Versuche, diese Problematik durch niedrigere Serumspiegel zu umgehen, resultierten in inakzeptabel hohen Abstoßungsraten, einer schlechteren Nierenfunktion und einer hohen Rate an Therapieabbrüchen [1, 3]. In einem 2005 erarbeiteten Konsensuspapier wird für die Umstellung der Basisimmunsuppression eine Latenz von drei bis sechs Monaten empfohlen [2]. Weil sich dadurch aber möglicherweise die langfristige Prognose der Patienten verschlechtern kann, haben Transplantationsmediziner die SMART(Sirolimus and Mycophenolatmofetil [MMF] after renal transplantation)-Studie initiiert, um prospektiv Nutzen und Sicherheit einer Frühkonversion (2–3 Wochen nach Transplantation) auf eine Sirolimus/MMF-basierte immunsuppressive Therapie im Vergleich zu einem Calcineurin-Inhibitor-basierten Regime zu untersuchen.

Studiendesign

Eingeschlossen waren 141 Patienten aus sechs deutschen Transplantationszentren. Sie erhielten zunächst eine Induktionstherapie mit ATG-F (Antithymozyten-Globulin-Fresenius), Ciclosporin, MMF und Glucocorticoiden. Zehn bis einundzwanzig Tage nach Nierentransplantation (nach Abschluss

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

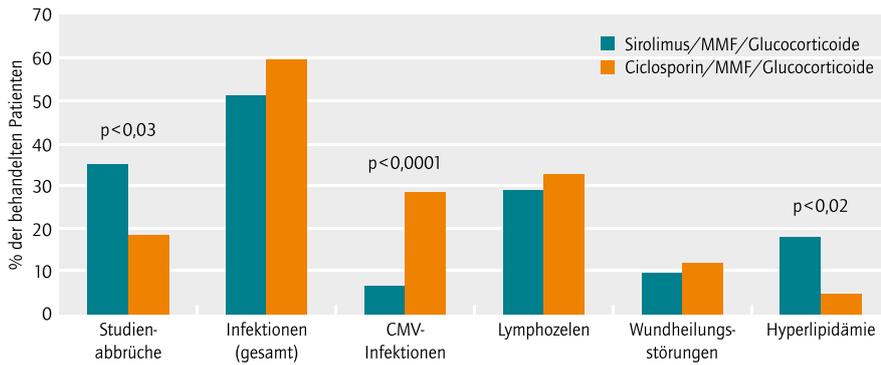


Abb. 1. Inzidenz der Nebenwirkungen in der SMART-Studie nach zwölfmonatiger Laufzeit [nach Jauch]
CMV=Zytomegalievirus; MMF=Mycophenolatmofetil

der Wundheilung) erfolgte die Randomisierung. Die Studiengruppe wurde daraufhin auf Sirolimus (8–12 ng/ml), MMF (1,5 g/d) und Glucocorticoide umgestellt, die Kontrollgruppe erhielt weiterhin eine Ciclosporin-basierte immunsuppressive Therapie (Ciclosporin 150–200 ng/ml, MMF 2 g/dl und Glucocorticoide). Nach 3 Monaten wurde die Sirolimus-Dosis auf 6–10 ng/ml und die Ciclosporin-Dosis auf 100–150 ng/ml herabgesetzt.

Primärer Studienendpunkt war die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach einem Jahr. Sekundäre Endpunkte waren das Patienten- und Transplantatüberleben und die Rate an Therapieversagern, akuten Abstoßungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen [1].

Ergebnisse

Bereits nach sieben Tagen zeichnete sich bezüglich der glomerulären Filtrationsrate ein signifikanter Vorteil für den Sirolimus-Arm ab. Nach zwölf Monaten lag der Unterschied zur Ciclosporin-basierten Immunsuppression bei durchschnittlich 12 ml/min ($p < 0,01$).

Insgesamt gab es während der 1-jährigen Beobachtungszeit 3 Todesfälle: In der Ciclosporin-Gruppe verstarb ein Patient an einer Pneumonie, in der Sirolimus-Gruppe starb ein Patient an einer Lungenembolie, der dritte Todesfall (Sepsis) ereignete sich noch vor der Randomisierung. In der Ciclosporin-Gruppe gab es einen Transplantatverlust aufgrund eines Nierenzellkarzinoms (NCC).

Die Rate an mittels Biopsie gesicherten Banff-4-Abstoßungen (=akute/aktive zelluläre Rejektionen) unterschied sich

in den beiden Untersuchungsgruppen ebenfalls nicht signifikant.

Nachdem die Konversion erst nach Abschluss der Wundheilung erfolgte, gab es zwischen den beiden Untersuchungsgruppen keinen Unterschied in der Rate an Wundheilungsstörungen (Abb. 1).

Die niedrigere Inzidenz von Zytomegalievirus(CMV)-Infektionen unter der Sirolimus-basierten Therapie bestätigte den bereits in anderen Studien beobachteten antiviralen Effekt des mTor-Inhibitoren (Abb. 1).

Akute dekompensierte Herzinsuffizienz

Selektiver Adenosin-A₁-Rezeptorantagonist mit Angriffspunkt an der Niere

Mit Rolofyllin, einem selektiven Adenosin-A₁-Rezeptorantagonisten, befindet sich eine Substanz in der klinischen Entwicklung, die geeignet erscheint, die Situation von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in der kritischen Phase der Volumenüberlastung unter einer Diuretika-Therapie nachhaltig zu verbessern. Erste Daten wurden bei der 37. MSD-Diskussion im Rahmen der 115. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin am 19. April 2009 in Wiesbaden vorgestellt.

Die Herzinsuffizienz wird heute als Multisystemerkrankung verstanden, bei der sich verschiedene Organdysfunktionen gegenseitig verstärken. Von besonderer Relevanz ist die Wechselbeziehung zwischen Herz und Niere. Die renale Dysfunktion kann ein Marker sein sowohl für die Schwere der kardialen Dysfunktion als auch für die Schwere und Chronizität einer Komorbidität wie Hypertonie oder Diabetes mellitus. In beiden Fällen ist die Prognose der herzinsuffizienten Patienten schlechter als bei Betroffenen ohne Niereninsuffizienz.

Die vergleichsweise hohe Zahl an Studienabbrüchen im Konversionsarm wird auf die in einigen Zentren noch geringe Erfahrung mit Sirolimus zurückgeführt. Sie kann möglicherweise durch eine optimierte Initialtherapie und einen etwas späteren Umstellungszeitpunkt noch reduziert werden [1].

Quellen

1. Prof. Dr. med. Christian Hugo, Erlangen, Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch, München, Priv.-Doz. Dr. med. Johann Pratschke, Berlin, Pressekonferenz „Die SMART-Studie – Möglichkeit einer frühen Therapie-Optimierung in der Nierentransplantation“, veranstaltet von Wyeth Pharma anlässlich der 17. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Bochum, 20. November 2008.
2. Arns W, et al. Consensus statement: switching kidney transplantat patients to sirolimus and optimising sirolimus therapy – update. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005;34:551–5.
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–75.
4. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, et al. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:586–94.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

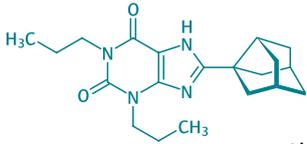


Abb. 1. Rolofyllin

eine massive, unter Umständen sogar Diuretika-resistente Wasser- und Natriumretention.

Aus diesen Beobachtungen wurde die Hypothese abgeleitet, dass die Hemmung der Adenosin-A₁-Rezeptoren bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Nierendurchblutung und Zunahme der Diurese führen müsste, ohne die glomerulotubuläre Rückkopplung zu beeinflussen.

Mit Rolofyllin (KW-3902; Abb. 1) befindet sich derzeit der erste selektive Adenosin-A₁-Rezeptorantagonist in der klinischen Entwicklung. Die Ergebnisse der Phase-II-Studien bestätigen das theoretische Konzept. Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion mit Volumenüberlastung oder Diuretika-Resistenz führte die vierstündige Infusion von täglich 30 mg Rolofyllin über drei Tage zur Verbesserung der Nierenfunktion (Abfall des Serumcreatininwerts und An-

stieg der glomerulären Filtrationsrate) und Urinproduktion.

Mit der PROTECT-Pilotstudie ist auch schon eine erste Phase-III-Studie (n = 301) abgeschlossen. Einschlusskriterium war eine akute Herzinsuffizienz mit leichter Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance zwischen 20 und 80 ml/min). Die Patienten erhielten 24 Stunden nach der Klinikeinweisung randomisiert entweder 10, 20, 30 mg Rolofyllin oder Placebo als Infusion an drei konsekutiven Tagen über jeweils vier Stunden. Primärer kombinierter Endpunkt war die Abnahme der Dyspnoe,

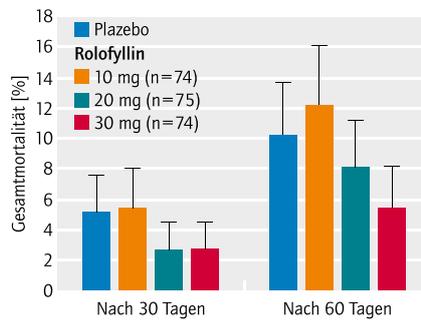


Abb. 2. Gesamtmortalität von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, die innerhalb von 24 Stunden mit verschiedenen Rolofyllin-Dosen versus Placebo (Infusion an drei konsekutiven Tagen über jeweils vier Stunden) behandelt wurden [nach Cotter G et al., 2008]

keine Verschlechterung von Herzinsuffizienz und Nierenfunktion sowie kein Versterben. Tendenziell am meisten profitiert hatten nach einer Woche die Patienten in der Gruppe mit 30 mg Rolofyllin pro Tag. Für dieses Kollektiv wurden auch in den nächsten 60 Tagen die wenigsten Todesfälle und Rehospitalisierungen (sekundärer Endpunkt) dokumentiert (Abb. 2). Die Ergebnisse waren die Basis für die PROTECT-Hauptstudie. Die Rekrutierung von etwa 2000 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist bereits abgeschlossen.

Quellen

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg/Saar, Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen, Hamburg, Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg, Regensburg. 37. MSD-Diskussion veranstaltet von MSD im Rahmen des 115. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) „Herzinsuffizienz – eine Herausforderung an Forschung und Therapie“, Wiesbaden, 19. April 2009.

Cotter G, et al. The PROTECT pilot study: A randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofyllin in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Cardiac Fail* 2008;14:631-40.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Chronische Hepatitis B

Differenzialtherapie bei nicht vorbehandelten Patienten

Die Einführung von Nucleos(t)idanaloga hat die Therapiemöglichkeiten bei der chronischen Hepatitis B wesentlich bereichert. In mehreren klinischen Studien konnte Tenofovir (Viread®) seine sehr hohe antivirale Potenz und seine gute Verträglichkeit belegen, so das Fazit eines im Oktober 2008 von der Firma Gilead im Rahmen der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Berlin veranstalteten Satellitensymposiums.

Im Unterschied zur chronischen Hepatitis C ist die chronische Hepatitis B nicht heilbar. Das heißt, mit den heute zur Verfügung stehenden Substanzen ist eine dauerhafte komplette Viruselimination nicht möglich. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn können jedoch Langzeitkomplikationen, insbesondere die Leberzirrhose und das Leberzellkarzinom, verhindert werden.

Ziel der Behandlung ist eine möglichst langfristige Reduktion der Viruslast (Abfall der HBV-DNS auf < 10⁴ Kopien/ml, im Idealfall < 300 Kopien/ml), was bei HBsAg-positiven Patienten mit einer Serokonversion zu Anti-HBe einhergeht. Die Frage der Stabilität einer solchen Response nach Absetzen der antiviralen Medikation ist jedoch ein bisher ungelöstes Problem, denn auch nach einer erfolgreichen HBsAg-Se-

rokonversion wurden in Einzelfällen eine sehr hohe Reversion und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) beobachtet. Unabhängig vom HBsAg-Status ist deshalb ein HBsAg-Verlust ein wünschenswertes Therapieziel, das jedoch meist nicht erreicht wird.

Ein klinisch vorrangiges Ziel der Therapie mit einem Nucleos(t)idanaloga ist die Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Man muss davon ausgehen, dass in den Zellkernen der Hepatozyten im Sinne eines genetischen Archivs ccc(covalently closed circular)-DNS-Kopien resistenter Viren angelegt werden, aus denen sich resistente Erreger entwickeln können. Entsprechend dem Prinzip „kein Virus – keine Resistenz“ empfiehlt sich im Hinblick auf die Verhinderung einer Resistenzentwicklung der frühe Einsatz von Substanzen mit hoher antiviraler Potenz. Aber nicht nur die Resistenzentwicklung, sondern auch die Therapieadhärenz beeinflusst den Therapieerfolg.

Therapiealgorithmus

In den letzten Jahren wurden Leitlinien zu den Therapieindikationen der chronischen Hepatitis B erarbeitet. Danach besteht immer eine Therapieindikation, wenn bei einem HBsAg-positiven Patienten eine deutliche Leberfibrose oder -zirrhose vorliegt und außerdem mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) HBV-DNS nachweisbar ist. Kann bei Vorliegen einer Leberfibrose oder -zirrhose keine HBV-DNS nachgewiesen werden, empfehlen sich regelmäßige Kontrollen in Abständen von 3 bis 6 Monaten.

Bei fehlenden Hinweisen auf eine deutliche Leberfibrose oder -zirrhose besteht eine Indikation für eine antivirale Therapie dann, wenn bei der Bestimmung der HBV-DNS $> 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 I.U./ml) nachgewiesen werden und entweder die Transaminasen um mindestens das Zweifache erhöht sind oder der histologische Befund mehr als eine minimale entzündliche Aktivität und geringe Fibrose ($> A1/F1$) ergibt. Ist beides nicht der Fall, sollten HBV-DNS und Transaminasen-Werte alle 3 Monate (bei initialer Erhöhung der Transaminasen-Werte) beziehungsweise alle 6 Monate kontrolliert werden. Sind zwar $> 10^4$ Kopien/ml nachweisbar, die Transaminasen-Werte aber nicht erhöht und auch keine histologischen Zeichen vorhanden, reicht die Kontrolle von HBV-DNS und Transaminasen-Werten ebenfalls aus, es sei denn, es liegen Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom vor – dann besteht ebenfalls eine Therapieindikation (Abb. 1).

Auswahl der Substanz orientiert sich an Viruslast und Leber-Befund

Ziel der antiviralen Therapie bei der chronischen Hepatitis B ist eine schnelle Reduktion der Viruslast bei einem dauerhaften Ansprechen auf die Therapie.

Bei Patienten mit Leberzirrhose empfiehlt sich primär die Gabe von Tenofovir (Viread®) oder Entecavir (Baraclude®).

Bei Patienten ohne Leberzirrhose und mit hoher Viruslast (HBV-DNS $> 10^9$ Kopien/ml) sind ebenfalls Tenofovir und Entecavir die Medikamente der ersten Wahl, eventuell auch in Kombination. Bei mittlerer Viruslast (HBV-DNS 10^6 – 10^9 Kopien/ml) können außerdem Ade-

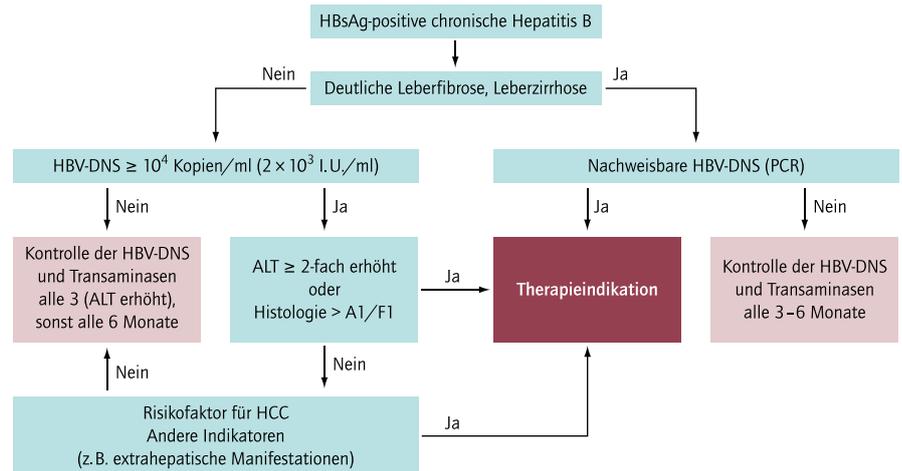


Abb. 1. Therapieindikationen bei chronischer Hepatitis B [nach 1]

ALT=Alanin-Aminotransferase (früher GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase); HCC=hepatozelluläres Karzinom; A1=leichte entzündliche Aktivität; F1=portale Fibrose ohne Septen

fovir (Hepsera®) oder Telbivudin (Sebivo®) eingesetzt werden. Bei Patienten ohne Leberzirrhose und mit niedriger Viruslast (HBV-DNS $< 10^6$ Kopien/ml) hat neben den genannten Substanzen auch Lamivudin (Zeffix®) noch einen Stellenwert.

Eine Therapieanpassung ist bei HBV-Resistenzentwicklung (Anstieg der HBV-DNS um > 1 log-Stufe im Verlauf der Therapie oder Virämie $> 10^3$ Kopien HBV-DNS/ml nach 12 Monaten) oder bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen (noch $> 10^3$ Kopien HBV-DNS/ml nach 6-monatiger Therapie) erforderlich. Angesichts des signifikant erhöhten Risikos einer HBV-Resistenzentwicklung ist unter einer Monotherapie mit einem Nucleos(t)idanalogen eine persistierende HBV-Replikation nach 24- bis 48-wöchiger Therapiedauer unbedingt zu vermeiden.

Tenofovir und Schwangerschaft

Bisher gibt es kaum Daten zum Risiko einer Tenofovir-Therapie bei Schwangeren, die an einer chronischen Monoinfektion mit Hepatitis B leiden. Es wird empfohlen, bei diesen Patientinnen dann im letzten Trimenon eine antivirale Therapie einzuleiten, wenn eine hohe Viruslast ($> 10^7$ Kopien HBV-DNS/ml) nachweisbar ist.

Mehr Erfahrungen gibt es beim Einsatz von Tenofovir bei HIV-Patienten mit chronischer Hepatitis B. In Deutschland werden pro Jahr 200 bis 250 HIV-Patientinnen schwanger, wobei jede zweite Schwangerschaft nicht geplant ist. Bei der Therapieplanung einer sol-

chen chronischen Infektion sollte deshalb immer auch die Möglichkeit einer Schwangerschaft bedacht werden. Bisher gibt es keine tierexperimentellen Hinweise für eine Schädigung des ungeborenen Kindes durch Tenofovir. Die offiziellen Empfehlungen, ob diese Substanz in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann, sind angesichts fehlender Daten jedoch nicht ganz eindeutig.

Im Rahmen der Frankfurter HIV-Kohorten-Studie wurden die Daten von 76 Schwangerschaften unter Tenofovir ausgewertet. Alle Patientinnen erhielten eine Dreifach-Therapie mit Nucleos(t)idanaloga. Insgesamt zeigten die Patientinnen ein gutes Ansprechen auf die Therapie und bei der überwiegenden Mehrzahl konnte die Therapie nach Beendigung der Schwangerschaft wieder abgesetzt werden. Auch wurde keine HIV-Transmission auf das Neugeborene beobachtet.

In der Literatur finden sich die Daten von 491 Schwangerschaften unter Tenofovir. Dabei ergab sich eine Fehlgebildungsrate von 2,2%, die derjenigen in der Normalbevölkerung entspricht.

Quellen

AWMF-Leitlinie. Prophylaxe, Diagnostik und Verlauf der Hepatitis-B-Virus-Infektion. Z Gastroenterologie 2007;45:525-74.

Satellitensymposium „Therapie der chronischen Hepatitis B – Fragen gibt es viele, gute Antworten nur wenige“ anlässlich der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), veranstaltet von Gilead Sciences, Berlin, 3. Oktober 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

NSABP-C-08-Studie

Bevacizumab in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

Bei fortgeschrittenem Dickdarmkrebs ist die Behandlung mit Bevacizumab (Avastin®) etabliert. Erste Ergebnisse zum Einsatz von Bevacizumab in der Adjuvanz lieferte die amerikanischen Phase-III-Studie C-08, in der aber das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren nicht signifikant verbessert wurde. Möglicherweise muss Bevacizumab über einen längeren Zeitraum als in dieser Studie gegeben werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

Die vom National Cancer Institute (NCI) im Rahmen einer Vereinbarung mit Genentech in Auftrag gegebene C-08-Studie wurde vom amerikanischen National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) durchgeführt. In der randomisierten Multicenterstudie der Phase III wurde die Wirkung des Chemotherapieschemas FOLFOX (Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin) mit oder ohne Bevacizumab auf das krankheitsfreie Überleben bei 2672 Patienten mit chirurgisch reseziertem Adenokarzinom des Kolons im Stadium II oder III untersucht. Nach der Operation wurden

die Patienten randomisiert entweder sechs Monate lang allein mit FOLFOX oder sechs Monate lang mit FOLFOX plus Bevacizumab (alle zwei Wochen intravenös) und danach weitere sechs Monate lang allein mit Bevacizumab behandelt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren war der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren, in den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich (77,4% im FOLFOX/Bevacizumab-Arm versus 75,5% im FOLFOX-Arm; Hazard-Ratio [HR] 0,89; p=0,15). Auffällig war jedoch,

dass am Ende der zwölfmonatigen Bevacizumab-Behandlung ein hochsignifikanter Unterschied zu sehen war (HR 0,6; p=0,0004), der auch im darauf folgenden Jahr noch beobachtet werden konnte. Wie Norman Wolmark, Pittsburgh/USA, beim ASCO 2009 ausführte, weist dieses Ergebnis darauf hin, dass Bevacizumab möglicherweise länger als 12 Monate verabreicht werden muss, um den anfänglich vorhandenen Nutzen aufrechtzuerhalten. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Mit Spannung wird jetzt das Ergebnis der europäischen AVANT-Studie erwartet, in der ebenfalls der Nutzen von Bevacizumab bei Kolonkarzinom-Patienten in der adjuvanten Situation untersucht wird.

Quelle

Wolmark N, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009;27 (18s): Abstr. LBA4.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

RIBBON-1-Studie

Bevacizumab verlängert PFS bei Frauen mit HER2-negativem Mammakarzinom

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) verlängerte, zusätzlich zur Standardchemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Frauen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom gegeben, das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Wirkung war unabhängig von der jeweiligen Chemotherapie. Dies zeigte die RIBBON-1-Studie, die bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde.

Die Wirksamkeit von Bevacizumab in der Erstlinientherapie von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom wurde bereits in der E2100-Studie in Kombination mit Paclitaxel und in der AVADO-Studie in Kombination mit Docetaxel nachgewiesen. In der RIBBON-1-Studie wurde nun Bevacizumab zusätzlich zu einer Standard-Chemotherapie gegeben. In die Studie wurden 1237 bislang unbehandelte Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem

Mammakarzinom aufgenommen und entweder mit Capecitabin (1 000 mg/m² zweimal täglich über zwei Wochen), einem Taxan (Docetaxel oder Proteingebundenem Paclitaxel alle drei Wochen) oder einem Anthracyclin chemotherapeutisch behandelt. Randomisiert erhielten sie zusätzlich zur jeweiligen Chemotherapie Bevacizumab (15 mg/kg alle drei Wochen) oder Plazebo bis zur Progression der Erkrankung. Dann wurden sie optional mit einer

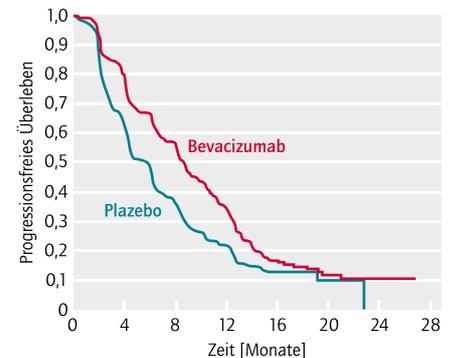


Abb. 1. RIBBON-1-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Capecitabin-Gruppe [nach Robert]

Zweitlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab behandelt. Seit einer früheren adjuvanten Chemotherapie waren mindestens 12 Monate vergangen. Die Frauen durften keine ZNS-Metastasen haben. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch den Studienarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben beurteilt durch

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ein unabhängiges Komitee, die objektive Ansprechrate, das Gesamtüberleben und die 1-Jahres-Überlebensrate sowie die Verträglichkeit.

Zwischen Dezember 2005 und August 2007 wurden in über 200 Zentren in 22 Ländern 1237 Frauen aufgenommen. Die Frauen wurden in einer Capecitabin-Kohorte (mit Bevacizumab n=409, ohne Bevacizumab n=206) und in einer gepoolten Taxan/Anthracyclin-Kohorte (mit Bevacizumab n=415, ohne Bevacizumab n=207) ausgewertet. Stichtag für die Datenanalyse war der 31. Juli 2008. Dies bedeutete eine mediane Nachbeobachtungszeit für die Capecitabin-Gruppe von 15,6 Monaten, für die Taxan- und Anthracyclin-Gruppe von 19,2 Monaten.

Ergebnisse

Wie Abbildung 1 und Tabelle 1 zeigen, wurde der primäre Endpunkt, die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, erreicht. Dieser Effekt war in allen Subgruppen nachweisbar. Die objektiven Ansprechraten (komplettes und partielles Ansprechen) waren in den Bevacizumab-

Tab. 1. RIBBON-1-Studie: Primäre und sekundäre Endpunkte [nach Robert]; OS: Gesamtüberleben

	Capecitabin		Taxan/Anthracyclin	
	Plazebo (n = 206)	Bevacizumab (n = 409)	Plazebo (n = 207)	Bevacizumab (n = 415)
PFS: Median [Monate]	5,7	8,6	8,0	9,2
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,69 (0,56–0,84); p=0,0002		0,64 (0,52–0,80); p<0,0001	
Ansprechrate [%]	38 (23,6)	115 (35,4)	67 (37,9)	177 (51,3)
p-Wert	0,0097		0,0054	
OS: Median [Monate]	21,2	29,0	23,8	25,2
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,85 (0,63–1,14); p=0,27		1,03 (0,77–1,38); p=0,83	
1-Jahres-Überlebensrate [%]	74	81	83	81
p-Wert	0,076		0,44	

Gruppen ebenfalls signifikant besser. In Bezug auf das Gesamtüberleben und die 1-Jahres-Überlebensrate ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Das Sicherheitsprofil entsprach dem der vorangegangenen Phase-III-Studien, es ergaben sich keine neuen Sicherheitssignale.

Fazit

Die RIBBON-I-Daten erweitern damit die therapeutischen Optionen zum Einsatz von Bevacizumab für den kli-

nischen Alltag. Bevacizumab ist eine Alternative für Patientinnen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs.

Quelle

Robert NJ, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009;27 15s: Abstr. 1005.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

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 (verantwortlich),
Dr. Tanja Liebing, Dr. Tanja Sauße und
Dr. Mirjam Tessmer
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 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 Erftstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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