

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

24. Jahrgang
Heft 10
Oktober 2006

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

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Tigecyclin	338
Tipranavir	342

Infektiologie und Intensivmedizin

Herpes zoster: Prophylaxe und Therapie	351
Immunonutrition bei kritisch Kranken	356

Onkologie

Mammakarzinom: Trastuzumab und Kardiotoxizität	363
Mammakarzinom: Lapatinib verlängert progressionsfreies Überleben	368
Neue Arzneimittel in der Pipeline	367
Orale Mukositis: Kausale Therapie verfügbar	374

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

LA-MED LA-Med geprüft 2006

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Wieder ganz vorne dabei!

Ergebnisse der LA-MED-Studie 2006

337

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Hartmut Lode, Berlin, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Tigecyclin

Neues Breitspektrum-Antibiotikum zur Therapie
komplizierter Infektionen

338

Hendrik Streeck und Jürgen Kurt Rockstroh, Bonn

Tipranavir in der Behandlung der HIV-Infektion

342

Übersichten

Positionspapier eines interdisziplinären Expertengremiums

Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster

Aktueller Stand

351

Martin Max, Marburg

Immunonutrition bei kritisch kranken Patienten

356

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

Mammakarzinom: Trastuzumab-Applikation und Kardiotoxizität
Lupus-Nephritis: Mycophenolatmofetil wirksamer als Cyclophosphamid
Schmerztherapie: Was ist beim neuropathischen Schmerz wirksam?
Vorhofflimmern: Orale Antikoagulation bleibt Therapiestandard

363

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung: Therapie von Tumorerkrankungen
Her-2-positives Mammakarzinom: Lapatinib verlängert progressionsfreies Überleben
Multiple Sklerose: Neue Behandlungsmöglichkeiten mit Natalizumab
Postmenopause: RANKL-Antikörper reduziert Knochenabbau

367

Therapiehinweise

Amerikanische Gesellschaft für Endoskopie: Antikoagulation bei Endoskopie
Orale Mukositis: Kausale Therapie verfügbar
Wechseljahre: Brustkrebsrisiko nach Estrogen-Therapie bei hysterektomierten Frauen
Sexuell übertragbare Erkrankungen: Aktualisierte Leitlinie der CDC veröffentlicht

373

Impressum

376

Wieder ganz vorne dabei!

Ergebnisse der LA-MED 2006

Die Arbeitsgemeinschaft LA-MED ist ein eingetragener Verein, der sich der Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen, speziell der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie, widmet. Sie wird von Mitgliedern aus Industrie, Agenturen und Verlagen getragen.

Die LA-MED-Studien mit quantitativen und qualitativen Daten zum Lese- und Nutzungsverhalten von Ärzten, Zahnärzten und Apothekern ermöglichen eine objektive und neutrale Mediaplanung auf professionellem Niveau für Entscheider in Agenturen und Industrie, denn auch für diese sind nur Zeitschriften, die beim Leser ankommen, wertvoll. Die LA-MED führt in regelmäßigen Abständen verschiedene Studien mit quantitativen und qualitativen Daten zum Lese- und Nutzungsverhalten von Ärzten, Zahnärzten und Apothekern durch.

In der so genannten Kliniker-Studie wurden Kliniker nach der Nutzung verschiedener Fachtitel schriftlich zwischen Juli 2005 und Juni 2006 befragt. Zu den abgefragten Titeln gehörte auch die ARZNEIMITTEL THERAPIE, deren erklärte Zielgruppe Chef- und Oberärzte sind.

Das Mitte August veröffentlichte Ergebnis zeigt (Tab.): Die ARZNEIMITTEL THERAPIE hat nach dem Deutschen Ärzteblatt (Klinikausgabe) bei den 38 260 Chef- und Oberärzten:

- Den weitesten Leserkreis (WLK) – wir erreichten 28 780 Chef- und Oberärzte; der WLK ist

definiert als die Leserschaft innerhalb der letzten 12 Erscheinungsintervalle

- Den höchsten Leser-pro-Ausgabe(LpA)-Wert – 16 530 Chef- und Oberärzte lesen durchschnittlich eine Ausgabe der ARZNEIMITTEL THERAPIE
- Die höchste durchschnittliche Leser-Blatt-Bindung mit 2,7, gemessen mit Hilfe einer Skala, auf der 5 = sehr stark vermissen und 1 = überhaupt nicht vermissen bedeutet

Die Bekanntheit ist mit 90,1 % bei Chef- und Oberärzten und mit 73 % bei allen Klinikern erfreulich hoch. Das bedeutet, dass 94 740 der 129 820 Klinikärzte zumindest den Namen der Zeitschrift kennen (der Bekanntheitsgrad definiert das Ausmaß, in dem eine bestimmte Marke, ein Name oder ein Produkt „bekannt“ ist).

Die LA-MED-Daten ermöglichen primär eine quantitative Analyse, Aussagen zur Qualität einer Zeitschrift sind daraus nicht direkt abzuleiten. Wir erlauben uns dennoch die Schlussfolgerung, wir kommen bei Ihnen an, weil wir mit unseren Inhalten Ihre Interessen treffen. Denn Sie, unsere Leser, nutzen das, was Ihnen nützt.

Und ab 2007 werden wir Ihnen eine neu gestaltete ARZNEIMITTEL THERAPIE anbieten, die Ihnen noch mehr und noch bessere Informationen für eine optimale Arzneimitteltherapie bieten wird.

Susanne Heinzl

Ergebnisse der LA-MED-Kliniker-Studie 2006 (*Bei Klinikern verbreitete Auflage nach Angaben der Verlage)

	Auflage* [n] (Hefte/Jahr)	Bekanntheit [%]	WLK [%]	LpA [%]	Die letzten 6 Ausgaben gesehen [%]	Leser-Blatt- Bindung
Arzneimitteltherapie (AMT)	14 275 (12)	90,1	75,2	43,2	30,9	2,7
Arzt und Krankenhaus	5 029 (12)	54,5	27,3	11,0	27,9	2,4
Ärzte-Zeitung Klinikreport	26 045 (10)	88,0	64,6	31,6	13,2	2,0
Klinikarzt	21 300 (11)	88,3	60,3	31,4	23,2	2,6
Management & Krankenhaus	15 043 (12)	61,1	36,1	14,1	16,9	2,2
Medical Tribune – Klinik	17 188 (10)	95,7	67,0	26,9	15,1	2,2
Dt. Ärzteblatt, Klinikausgabe	142 364 (48)	100,0	100,0	90,2	84,2	3,8

Tigecyclin

Neues Breitspektrum-Antibiotikum zur Therapie komplizierter Infektionen

Hartmut Lode, Berlin, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Tigecyclin ist ein Glycylcyclin-Antibiotikum, das von den Tetracyclinen abgeleitet ist. Es wirkt wie die Tetracycline bakteriostatisch und erfasst ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer, auch multiresistenter Erreger. Eine Wirkungslücke besteht bei *Pseudomonas aeruginosa*. Bei den pharmakokinetischen Parametern ist die lange Halbwertszeit von 42 Stunden auffallend, dennoch wird das Antibiotikum aus Verträglichkeitsgründen nach einer initialen Dosis von 100 mg zweimal täglich in einer Dosierung von 50 mg infundiert. Da das Glycylcyclin vorwiegend über die Galle und die Fäzes ausgeschieden wird, ist bei ausgeprägten Leberfunktionsstörungen eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich.

Bislang ist Tigecyclin zur Behandlung von komplizierten intraabdominalen und Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen. In diesen Indikationen konnte in Phase-III-Studien eine vergleichbare Wirkung wie mit Imipenem/Cilastatin oder Vancomycin plus Aztreonam erreicht werden.

Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

Fazit: Auf der Basis der bisherigen Daten und der nicht ganz niedrigen Tagestherapiekosten sollte dieses neue, innovative Antibiotikum möglichst gezielt bei Patienten mit Risikofaktoren für die genannten resistenten Erreger und auf der Basis von Resistenzergebnissen bei schweren nosokomialen Infektionen eingesetzt werden.

Arzneimitteltherapie 2006;24:338–41.

Indikationen

Das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin (Tygacil®) ist seit dem 15. Mai 2006 zur Behandlung von komplizierten intraabdominalen Infektionen und von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Tigecyclin ist der erste Vertreter der von den Tetracyclinen abgeleiteten Antibiotika-Klasse der Glycylcycline (Abb. 1). Tigecyclin wirkt wie die Tetracycline bakteriostatisch durch Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und die daraus resultierende Hemmung der Proteinsynthese.

Wirkungsspektrum

Das Wirkungsspektrum von Tigecyclin umfasst grampositive, gramnegative und

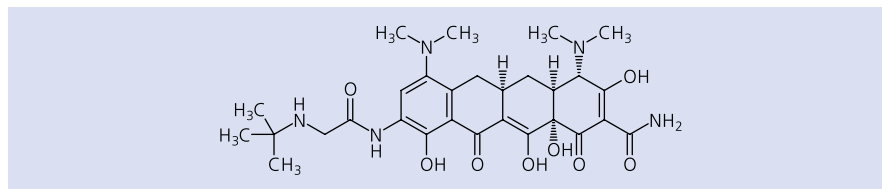


Abb. 1. Tigecyclin: Das Minocyclin-Analogon ist gegenüber vielen grampositiven und gramnegativen Erregern aktiv. Die Wirksamkeit wird durch bakterielle Resistenzmechanismen meist nicht beeinträchtigt; hierfür scheint sterische Hinderung durch raumfordernde Substitution in Position 9 des viergliedrigen Ringsystems verantwortlich zu sein.

atypische Erreger, mit einer Wirkungslücke bei *Pseudomonas aeruginosa* (Tab. 1). Wichtig ist die Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger wie Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Tigecyclin wird durch Beta-Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL) nicht abgebaut, es wirkt deshalb auch gegen Breitspektrum-Beta-Lactamasen-bildende Klebsiellen. Auch Tetracyclin-resistente Erreger werden erfasst.

Interessant ist ferner die hohe In-vitro-Wirksamkeit gegen *Acinetobacter* spp., weil dieser multiresistente Erreger sich zunehmend in Krankenhäusern verbreitet, durch derzeit verfügbare Antibiotika aber kaum behandelbar ist.

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, RCMS, Hohenzollerndamm 2, 10717 Berlin,
E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart,
E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. Minimale Hemmkonzentration (MHK) von Tigecyclin bei ausgewählten Erregern

Erreger	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Staphylococcus aureus	0,12	0,25
–, Methicillin-sensibel (MSSA)	0,12	0,12
–, Methicillin-resistent (MRSA)	0,12	0,25
Streptococcus pneumoniae	0,06	0,5
–, Penicillin-sensibel	0,06	0,5
–, Penicillin-resistent	0,06	0,5
Streptococcus agalactiae	0,03	0,25
Enterococcus faecalis	0,06	0,12
–, Vancomycin-resistent (VRE)	0,06	0,12
Enterococcus faecium	0,06	0,12
–, Vancomycin-resistent (VRE)	0,06	0,12
Enterobacter aerogenes	0,5	1
Enterobacter cloacae	0,5	2
Escherichia coli	0,12	0,25
–, Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	0,12	0,25
Haemophilus influenzae	0,12	0,25
–, Beta-Lactamase-negativ	0,12	0,25
Klebsiella oxytoca	0,25	1
–, Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	1	2
Klebsiella pneumoniae	0,5	2
–, Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	1	2
Acinetobacter spp.	0,5	1
Serratia marcescens	1	2
Pseudomonas aeruginosa	8	>16

Pharmakokinetik

Tigecyclin wird als intravenöse Infusion verabreicht, und zwar mit einer Initialdosis von 100 mg und Erhaltungsdosen von 50 mg alle 12 Stunden. **Tabelle 2** zeigt die pharmakokinetischen Parameter. Die Plasmaproteinbindung liegt zwischen 70 und 90 % und ist konzentrationsabhängig.

Das *hohe Verteilungsvolumen* von 500 bis 700 l im Steady-State (7–9 l/kg) deutet darauf hin, dass die Substanz sehr gut gewebebegänglich

ist. Bei Mehrfachdosierung (initial 100 mg, dann 50 mg alle 12 Stunden) wurde bei 33 Probanden in den Alveolarmakrophagen eine 78fach höhere und in der Epithelial Lining Fluid eine 32fach höhere AUC_{0–12h} als im Serum nachgewiesen. Die AUC_{0–12h} in Hautblasenflüssigkeit war bei 10 Probanden etwa 26 % niedriger als im Serum.

Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg konnten 4 Stunden nach Applikation in Gallenblase (38fach), Lunge (8,6fach) und Kolon (2,1fach) höhere Konzen-

trationen als im Serum gemessen werden. Eine gute Penetration wurde auch in Galle und Zerebrospinalflüssigkeit gezeigt.

Tigecyclin wird *wenig metabolisiert*. Zu 59 % wird die Substanz über die Galle und die Fäzes ausgeschieden, zu 33 % renal eliminiert. 22 % der Gesamtdosis werden unverändert im Urin eliminiert. Die *Halbwertszeit* ist mit 42 Stunden *sehr lang*.

Die pharmakokinetischen Parameter sind unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse. Bei *alten* Patienten ist daher *keine Dosisanpassung* erforderlich. Pharmakokinetische Parameter bei *Kindern* wurden bislang *nicht* untersucht.

Bei *schweren Leberfunktionsstörungen* muss die Dosierung dem Grad der Funktionseinschränkung *angepasst* werden. Bei Patienten mit *Nierenfunktionsstörungen* oder bei Patienten, die hämodialysiert werden, ist *keine* Dosisanpassung erforderlich.

Klinische Ergebnisse

Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen

In zwei doppelblind, kontrolliert und randomisiert durchgeführte Phase-III-Studien wurden insgesamt 1 129 stationäre Patienten eingeschlossen. Behandelt wurden Patienten mit tiefen Weichgewebeeinfektionen, infizierten Geschwüren mit Anzeichen einer akuten Infektion, größeren Abszessen, infizierten Brandwunden, infizierten Menschen- oder Tierbissen sowie oberflächlichen Infektionen oder Abszessen bei hohem Infektionsrisiko mit Anaerobiern oder gramnegativen Erregern. Die Infektionen reichten meist bis in tiefere Gewebeschichten, erforderten eine chirurgische Intervention und/oder traten bei Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, vaskulärer Erkrankung oder peripherer Neuropathie auf.

In diesen zwischen August 2001 und Februar 2004 durchgeführten Studien wurden in über 200 Zentren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin mit Vancomycin plus Aztreonam verglichen. Die Patienten erhielten für maximal 14 Tage entweder

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Tigecyclin

Parameter	Einzeldosis 100 mg (n=224)	Mehrfachdosierung (initial 100 mg, dann 50 mg/12 h) (n=103)
Maximale Plasmakonzentration	1,45 mg/l (30 min) 0,90 mg/l (60 min)	0,87 mg/l (30 min) 0,63 mg/l (60 min)
Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	5,19 mg x h/l	
Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0–24h})		4,70 mg x h/l
Clearance	21,8 l/h	23,8 l/h
Urin-Wiederfindungsrate	9,1 %	15,7 %
Verteilungsvolumen	568 l	639 l
Halbwertszeit	27,1 h	42,4 h

- Tigecyclin, initial 100 mg i. v., dann alle 12 Stunden 50 mg Tigecyclin (n=422), oder
- Vancomycin 1 g i. v., gefolgt von 2 g Aztreonam alle 12 Stunden (n=411).

Sie wurden durchschnittlich 8 Tage lang behandelt. Der Behandlungserfolg wurde 14 bis 90 Tage nach der letzten Infusion ermittelt.

Primärer Endpunkt war *klinisches Ansprechen* bei den Patienten, definiert als Heilung ohne den Einsatz zusätzlicher Antibiotika. Diesen erreichten in beiden Behandlungsgruppen *vergleichbar* viele Patienten (**Tab. 3**). Die Therapie mit Tigecyclin war der Standardtherapie *nicht unterlegen*. Die Nichtunterlegenheit wurde auch in den sekundären Endpunkten gezeigt (z. B. vergleichbare Wirksamkeit bei mono- und polymikrobiellen Infektionen).

Die meist leichten bis mäßig schweren Nebenwirkungen – insbesondere auch *gastrointestinale Nebenwirkungen* – traten in der Tigecyclin-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Vancomycin-Aztreonam-Gruppe (insgesamt: 67,7 vs. 61,1 %, $p=0,024$; gastrointestinal: 45,6 vs. 20,5 %, $p<0,001$). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig (3,5 vs. 5,3 %, $p=0,188$).

Komplizierte intraabdominale Infektionen

Bei Patienten mit komplizierten intraabdominalen Infektionen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin mit der von Imipenem/Cilastatin verglichen. In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblind durchgeführten Phase-III-Studien wurden über 1 200 Patienten mit intraabdominalen Abszessen (auch Leber und Milz), komplizierter Appendizitis, perforierter komplizierter Divertikulitis, komplizierter Cholezystitis, perforiertem Ulcus duodeni und ventriculi, komplizierter Peritonitis oder Darmperforation aufgenommen. In die Studien waren aus ethischen Gründen allerdings keine Patienten mit schweren Peritonitiden eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder

Tab. 3. Klinische Heilungsraten bei Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeerkrankungen: gepoolte Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien [nach 4]

	Tigecyclin	Vancomycin/ Aztreonam	Nichtunterlegen- heit (p-Wert)
Klinisch auswertbar	365/422 (86,5 %)	364/411 (88,6 %)	<0,001
– Weichgewebeerkrankung	227/263 (86,3 %)	226/259 (87,3 %)	
– Abszesse	101/116 (87,1 %)	106/116 (91,4 %)	
– Infizierte Ulzera	24/30 (80,0 %)	19/23 (82,6 %)	
– Verbrennungen	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)	
– Andere	4/4 (100 %)	4/4 (100 %)	
Mikrobiologisch auswertbar	241/279 (86,4 %)	231/261 (88,5 %)	<0,001
– Monomikrobiell	139/161 (86,3 %)	133/150 (88,7 %)	
– Polymikrobiell	102/118 (86,4 %)	98/111 (88,3 %)	

Tab. 4. Klinische Heilungsraten bei Patienten mit komplizierten intraabdominalen Infektionen: gepoolte Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien [nach 5]

	Tigecyclin	Imipenem/ Cilastatin	Nichtunterlegen- heit (p-Wert)
Klinisch auswertbar	594/685 (86,7 %)	607/697 (87,1 %)	<0,001
– Komplizierte Appendizitis	232/263 (99,2 %)	234/262 (89,2 %)	
– Komplizierte Cholezystitis	67/69 (97,1 %)	70/74 (94,6 %)	
– Intraabdominaler Abszess	40/51 (78,4 %)	35/45 (77,8 %)	
– Darmperforation	38/51 (74,5 %)	29/40 (72,5 %)	
– Komplizierte Divertikulitis	23/32 (71,9 %)	30/42 (71,4 %)	
– Magenperforationen	23/25 (92,0 %)	23/25 (92,0 %)	
– Peritonitis	16/18 (88,9 %)	18/20 (90,0 %)	
– Begleitende Bakteriämie	33/40 (82,5 %)	40/50 (80,0 %)	
Mikrobiologisch auswertbar	441/512 (86,1 %)	442/513 (86,2 %)	<0,001
– Monomikrobiell	204/241 (92,2 %)	175/194 (90,2 %)	
– Polymikrobiell	275/332 (88,8 %)	267/319 (83,7 %)	

- Tigecyclin, initial 100 mg i. v., dann alle 12 Stunden 50 mg i. v., oder
- Imipenem/Cilastatin alle 6 Stunden in einer Dosis zwischen 200/200 mg und 500/500 mg je nach Körpergewicht und Creatinin-Clearance.

Die Studienmedikation wurde im Durchschnitt knapp 8 Tage lang verabreicht. Der Behandlungserfolg wurde 12 bis 42 Tage nach der letzten Infusion ermittelt.

Sowohl bei den klinisch als auch bei den mikrobiologisch beurteilbaren Patienten war die Wirksamkeit der Behandlung mit Tigecyclin der von Imipenem/Cilastatin vergleichbar (Test auf Nichtunterlegenheit von Tigecyclin: $p<0,0001$) (**Tab. 4**). Die vergleichbar gute Wirkung von Tigecyclin wurde bei allen untersuchten Infektionen beobachtet.

Verträglichkeit

In den Phase-III-Studien wurden insgesamt 1 415 Patienten mit Tigecyclin und 1 382 Patienten mit Vergleichs-Antibiotika behandelt. Bei 5 % der Tigecyclin-

Patienten und bei 4,7 % der Patienten mit der Vergleichsmedikation wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Tigecyclin-Behandlung waren Übelkeit und Erbrechen (**Tab. 5**). Diese Nebenwirkungen wurden vor allem an den ersten beiden Tagen der Therapie beobachtet. Die Mehrzahl der Fälle wurde als leicht oder mäßig schwer beurteilt. Frauen und jüngere Menschen waren häufiger als Männer und ältere Personen betroffen. *Übelkeit und Erbrechen* können deutlich *dosisabhängig* sein. Dies ist auch der Grund, warum die Substanz trotz langer Halbwertszeit zweimal täglich in dann niedrigerer Dosierung verabreicht wird. Aus pharmakokinetischen Gründen wäre eine einmal tägliche Gabe von 100 mg auch möglich.

Wechselwirkungen

Tigecyclin wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber verstoffwechselt, deshalb kommt es

Tab. 5. Nebenwirkungen [%], die mit einer Inzidenz >2 % bei den in Phase-III-Studien mit Tigecyclin behandelten Patienten auftraten (Auswahl) [1]

	Tigecyclin (n = 1415)	Vergleichs- Antibio- tikum (n = 1382)
Bauchschmerzen	6,8	5,7
Abszess	3,2	2,6
Schwäche	2,5	1,7
Rückenschmerzen	1,2	2,3
Fieber	7,1	9,8
Infektion	8,3	5,4
Kopfschmerzen	5,9	6,5
Schmerzen	3,7	2,9
Hypertonie	4,9	5,6
Hypotonie	2,3	1,7
Phlebitis	1,8	3,8
Verstopfung	2,8	4,1
Durchfall	12,7	10,8
Dyspepsie	2,9	1,6
Übelkeit	29,5	15,8
Erbrechen	19,7	10,8
Anämie	4,2	4,8
Leukozytose	3,7	2,5
Thrombozythämie	6,1	6,2
Alkalische Phosphatase erhöht	3,5	2,6
Amylase erhöht	3,1	1,4
Bilirubinämie	2,3	0,9
Benommenheit	3,5	2,7
Schlaflosigkeit	2,3	3,3
Pruritus	2,6	4,1
Hautausschlag	2,4	4,1
Schwitzen	2,3	1,6
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	9,0	9,1

auch nicht zu Arzneimittelwechselwirkungen bei der oxidativen Metabolisierung. Nach Untersuchungen an Probanden sind auch bei der gleichzeitigen Gabe von Tigecyclin mit *Digoxin* oder mit *Warfarin* keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter empfohlen.

Stellenwert in der Therapie komplizierter Infektionen

Tigecyclin ist zur Zeit das einzige Antibiotikum, das gegen MRSA, VRE und

ESBL-bildende Enterobakterien aktiv ist. Damit stellt diese Substanz eine wertvolle Ergänzung der gegenwärtigen antiinfektiven Therapiemöglichkeiten bei komplizierten, zumeist nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin, der Hämatologie oder der Urologie dar. Sowohl für die empirische Anfangstherapie bei entsprechenden lokalen Resistenzproblemen oder Risikofaktoren des individuellen Patienten, aber auch für die gezielte Therapie auf der Basis von mikrobiologischen Resistenzbestimmungen erscheint die Substanz gut geeignet.

Kosten der Therapie

Eine Tagesdosis von zweimal 50 mg kostet 98 Euro, was nicht billig ist, aber im Kontext mit den Kosten eines intensivmedizinischen Behandlungstags bewertet werden muss. Eine ebenfalls relativ neue Konkurrenzsubstanz mit deutlich schmalere antimikrobiellen Spektrum, das *Linezolid* (Zyvoxid®), verursacht höhere Tagestherapiekosten.

Fazit

Tigecyclin ist ein neues Glycylcyclin-Antibiotikum mit einem breitem antibakteriellen Spektrum, insbesondere die Aktivität gegen MRSA, VRE und ESBL-bildende Enterobakterien ist zu betonen. Eine Wirkungslücke besteht gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Erworbene Resistenzen können beispielsweise bei *Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* auftreten.

Die Substanz ist bisher zugelassen für die Therapie von komplizierten intraabdominalen Infektionen und von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen. Die pharmakokinetischen Daten zeigen eine lange Halbwertszeit von über 40 Stunden, ein hohes Verteilungsvolumen von 7 bis 9 l/kg und eine vorwiegende Elimination über die Leber bei geringer Metabolisierungsrate. Die tägliche Dosis liegt bei zweimal 50 mg und nur bei schweren Leberfunktionsstö-

rungen ist eine Dosisreduzierung erforderlich. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, die jedoch nur selten (5 %) zum Therapieabbruch führten.

Auf der Basis der bisherigen Daten und der nicht ganz niedrigen Tagestherapiekosten sollte dieses neue, innovative Antibiotikum möglichst gezielt bei Patienten mit Risikofaktoren für die genannten resistenten Erreger und auf der Basis von Resistenzergebnissen bei schweren nosokomialen Infektionen eingesetzt werden.

Tigecycline – new glycyclin antibiotic

Tigecycline is a first-in-class glycyclin antibiotic. The derivative of the tetracycline family was designed to overcome common bacterial tetracycline resistance mechanisms. Tigecycline has a broad in vitro activity against gram-positive and -negative bacteria, including multi resistant bacteria (i. e. MRSA, VRE, ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.).

In this article pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical data are summarized.

Keywords: Tigecycline, pharmacodynamics, pharmacokinetics, difficult-to-treat infections

Literatur

1. Tygacil prescribing information. www.wyeth.com
2. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, et al. Tigecycline concentrations in lung tissue, cerebrospinal fluid, and bile of human subjects. 45. ICAAC, Washington DC, 16. bis 19. Dezember 2005.
3. Johnson B, Bouchillon S, Stevens T, Johnson J, et al. Tigecycline antibacterial activity in current (2004-5) U.S. pathogen population. 45. ICAAC, Washington DC, 16. bis 19. Dezember 2005.
4. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41:S341-53.
5. Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, Rose GM. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005;41:S354-66.
6. Schell S, Mallick R, Yu H, Sun S. Predictors of length of intravenous antibiotic treatment and hospitalization in patients with complicated intraabdominal infections: findings from pooled clinical studies comparing tigecycline and imipenem/cilastatin. 45. ICAAC, Washington DC, 16. bis 19. Dezember 2005.

Tipranavir in der Behandlung der HIV-Infektion

Hendrik Streeck und Jürgen Kurt Rockstroh, Bonn

Die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung der HIV-Infektion hat die Prognose und das Langzeitüberleben HIV-Infizierter dramatisch verbessert. Ungenügende virale Suppression, mangelnde Compliance und Therapieunterbrechungen führen jedoch zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegen verschiedene antiretrovirale Medikamente oder ganze Substanzklassen. Seit Oktober 2005 ist mit Tipranavir (Aptivus®) ein neuer Proteasehemmer zur Behandlung antiretroviral vorbehandelter HIV-Patienten zugelassen, der aufgrund seiner Struktur zum Teil auch noch bei Viren wirksam ist, die gegen andere Proteasehemmer resistent sind. In der nachfolgenden Übersicht werden die pharmakodynamischen Besonderheiten von Tipranavir sowie das pharmakokinetische Profil, Medikamenteninteraktionen und die wichtigsten Studienergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Proteasehemmers vorgestellt.

Arzneimitteltherapie 2006;24:342–50.

Proteasehemmer (PI) haben seit 1995 die Behandlung der HIV-Infektion entscheidend revolutioniert und sind seitdem wichtiger Bestandteil der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Mit zunehmendem Einsatz der verschiedenen antiretroviralen Medikamente, mangelnder Therapietreue des Patienten, insuffizienter viraler Suppression und Therapieunterbrechungen kristallisierte sich die Entstehung von Resistenzen gegen einzelne Medikamente oder gegen ganze Substanzklassen als ernstzunehmendes Problem in der Therapie der HIV-Infektion heraus.

Die Prävalenz von medikamentenresistenten HI-Viren wird derzeit auf bis zu 87 % bei Patienten beziffert, die bereits zuvor in ihrer Krankengeschichte antiretrovirale Medikamente eingenommen haben und eine messbare HIV-Vermehrung aufweisen, was die nachfolgenden Therapiemöglichkeiten deutlich einschränkt [1]. Ein weiteres Problem ist die zunehmende Rate von Neuinfektionen mit bereits resistenten Mutanten. In einer multizentrischen Studie in Europa mit mehr als 1 600 neu diagnostizierten HIV-Patienten lag die Prävalenz primärer Resistenzmutationen in den Jahren

1996 bis 2002 schon bei etwa 10 % [2]. Zwar bedarf es für eine Resistenz gegenüber Proteasehemmern im Unterschied zu den nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NNRTI), bei denen eine Punktmutation ausreicht, um die Wirksamkeit der ganzen Substanzklasse zu verlieren, einer Akkumulation von mehreren Resistenzmutationen, dennoch sind – trotz dieser so genannten relativ hohen *genetischen Barriere* – Resistenzen gegen Proteasehemmer nicht selten.

Der Verlust der Wirksamkeit mehrerer Substanzklassen (Proteasehemmer, NNRTI und NRTI=nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer) bei einem Patienten stellte daher bisher ein herausragendes Problem in der HIV-Medizin (*Salvage-Therapie*) dar, da eine ausreichende virale Suppression fast unmöglich erschien und damit das Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr suffizient verlangsamt werden konnte. Auch Primärinfektionen mit diesen so genannten *mehrfach* resistenten Viren werden zunehmend beobachtet [3]. Die Anhäufung und Zunahme viraler Isolate, die gegen ein oder mehrere antiretrovirale Medikamente resistent sind,

unterstreicht die Wichtigkeit der Entwicklung neuerer Wirkstoffe.

Seit Oktober 2005 ist Aptivus® (Tipranavir, TPV) als neuer HIV-Proteasehemmer zur Therapie der chronischen HIV-Infektion in Europa zugelassen. Tipranavir gehört zu der Klasse der nicht-peptidischen Proteasehemmer (NPPI), die zum Teil auch noch gegen HIV-Isolate wirksam ist, bei denen die klassischen peptidomimetischen Proteasehemmer ihre Wirksamkeit bereits verloren haben. Diese Eigenschaft macht Tipranavir interessant für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten, die bereits mit Proteasehemmern vorbehandelt wurden oder deren Virus Resistenzen gegen Proteasehemmer aufweist.

Wirkungsmechanismus

Tipranavir hemmt die HIV-Protease, eines der Schlüsselenzyme des HIV-Repli-

Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh, Hendrik Streeck, Medizinische Universitätsklinik I, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: rockstroh@uni-bonn.de

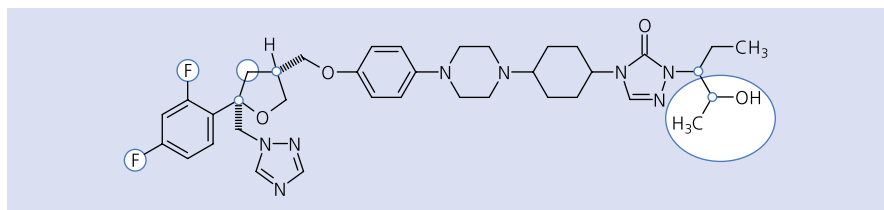


Abb. 1. Tipranavir (Aptivus®)

kationszyklus [4]. Die HIV-Protease hat die Funktion, das primäre virale Transkriptionsprodukt, das gag-pol-Polypeptid, in seine funktionsfähigen Endprodukte aufzuspalten. Unterbleibt diese proteolytische Prozessierung, entstehen Viruspartikel, die ihre Infektiosität verloren haben.

Derzeit weisen alle bisher zur Verfügung stehenden Proteasehemmer eine Peptidstruktur auf. Das unterschiedliche Resistenzprofil von Tipranavir im Vergleich zu den anderen Proteasehemmern lässt sich dadurch erklären, dass es eine nichtpeptidische Struktur aufweist (Abb. 1). Diese Struktur bedingt, dass Tipranavir eine geringere Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen im aktiven Zentrum der HIV-Protease eingeht und sich sehr viel flexibler in das aktive Zentrum der Protease einfügt [5].

Antivirale Wirksamkeit von Tipranavir

In mehreren Untersuchungen konnte die antiretrovirale Aktivität von Tipranavir belegt werden [5, 9–13]. In der Dosisfindungsstudie BI 1182.52 (n=216) wurde ein Proteasehemmer, der bei extensiv vorbehandelten Patienten in der Therapie versagt hatte, für 2 Wochen gegen Tipranavir/r ausgetauscht ohne Veränderungen an den anderen antiretroviralen Medikamenten vorzunehmen. Tipranavir/r kann für diese 2 Wochen als funktionelle Monotherapie betrachtet werden. In den ersten beiden Wochen nahm die HIV-Virusmenge um etwa eine Log-Stufe ab [14].

31 Patienten, die bisher nicht mit antiretroviralen Medikamenten vorbehandelt waren, erhielten in einer weiteren Studie Tipranavir/r als Monotherapie in unterschiedlichen Dosierungen über 14 Tage [15]. Der Virusmengen-Abfall

war im Ritonavir-geboosterten Arm mit $-1,64 \log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml größer als in der ungeboosterten Gruppe mit $-1,43 \log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml. Beide Studien konnten die Potenz der antiviralen Wirksamkeit von Tipranavir belegen. Aus den Dosisfindungsstudien konnte dann als am besten wirksame und verträgliche Dosierung Tipranavir/r 500/200 mg zweimal täglich ermittelt werden. Diese Dosierung wurde dann entsprechend weiter im Phase-III-Studienprogramm untersucht.

Pharmakokinetik

Resorption

Tipranavir scheint nur begrenzt enteral resorbiert zu werden, absolute Resorptionswerte liegen bisher jedoch nicht vor. Die zeitgleiche Aufnahme mit einer Mahlzeit erhöht die Verträglichkeit von Tipranavir, Daten über eine veränderte Resorptionsquote sind bisher nicht bekannt. Es gibt Hinweise darauf, dass bei der Einnahme bestimmter Antazida die Resorption von Tipranavir vermindert ist (siehe Abschnitt Interaktionen). Der Plasma-Spitzen Spiegel wird nach etwa 1 bis 5 Stunden erreicht [6].

Verteilung

Tipranavir wird unabhängig von einer gleichzeitigen Ritonavir(RTV)-Einnahme zu über 99,9 % an Plasmaproteinen gebunden [6]. Eine Dosierung von 500 mg Tipranavir in Kombination mit 200 mg Ritonavir zeigt nach 3 Stunden eine maximale Tipranavir-Plasmakonzentration (C_{max}) von $94,8 \pm 22,8 \mu\text{mol}$ bei Frauen und $77,6 \pm 16,6 \mu\text{mol}$ bei Männern. Der mittlere Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme beträgt $41,6 \pm 24,3 \mu\text{mol}$ bei Frauen und $35,6 \pm 16,7 \mu\text{mol}$ bei Männern.

Die Passage der Blut-Hirn-Schranke, in den Liquor oder Sperma ist bisher nicht untersucht.

Metabolismus

Tipranavir wird über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem biotransformiert und wirkt daneben als Induktor des CYP3A4-Isoenzyms. Um ausreichend hohe Plasmaspiegel von Tipranavir zu erreichen, ist daher eine Boostierung mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich notwendig (=Tipranavir/r). Ritonavir fungiert hierbei als starker Inhibitor von CYP3A4. Der starke inhibitorische Effekt von Ritonavir überwiegt dabei die mäßige Induktion von CYP3A4 durch Tipranavir, so dass Arzneimittelinteraktionen über dieses System mit Tipranavir/r möglich sind (siehe Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten) [6–8]. Alleine für Tipranavir wird durch die Boostierung mit Ritonavir die C_{max} mindestens um den Faktor 4, die C_{min} sogar mindestens um den Faktor 20 erhöht.

Elimination

Die effektive mittlere Eliminationshalbwertszeit von Tipranavir/r liegt bei 5,5 (Frauen) und 6 (Männer) Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum Großteil mit den Fäzes, während lediglich etwa 4,4 % über den Urin als Glucuronid-Konjugat von Tipranavir eliminiert werden. Da Tipranavir nicht oder nur zu einem geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, ist keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig.

Tipranavir ist ein P-Glycoprotein (Pgp)-Substrat, ein schwacher Pgp-Inhibitor und ein starker Pgp-Induktor und verstärkt hierüber die ATP-abhängige Ausschleusung von Xenobiotika über einen apikalen Pgp-Transporter der Enterozyten. Zwar ist Ritonavir ein Pgp-Inhibitor, jedoch überwiegt die Induktion im Steady-State-Nettoeffekt bei der zugelassenen Dosis.

Klinische Studien

Mehrere internationale Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei antiretroviral naiven

Tab. 1. Demographische Daten der Patienten in der RESIST-1- und -2-Studie (Ausgangssituation)

Patientencharakteristika	Tipranavir/r (n=746)	Vergleichsproteasehemmer/r (n=737)
Alter, Median [Jahre]	43,0 (17–80)	42,0 (21–72)
Geschlecht, männlich [%]	84,3	88,3
HIV-1-RNS, Median [$\log_{10}$ -Kopien HIV-RNS/ml]	4,73 (2,34–6,52)	4,73 (2,01–6,76)
Patienten mit Virusmenge > 100 000 Kopien HIV-RNS/ml [n] (%)	280 (37,6 %)	289 (39,2 %)
CD4+-T-Zellzahl, Median [Zellen/ μ l]	196 (1–1893)	195 (1–184)
Patienten mit CD4+-Zellzahl < 50 Zellen/ μ l [n] (%)	152 (20,45 %)	174 (23,6 %)
Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen in der Vorgeschichte [n] (%)	424 (56,8 %)	406 (55,1 %)

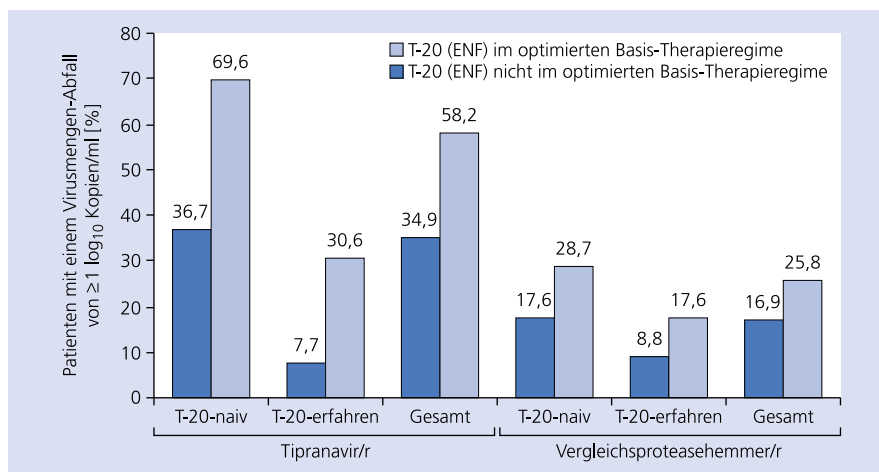


Abb. 2. Additiver Effekt von Enfuvirtid (ENF/T-20) auf den Virismengen-Abfall in der Tipranavir/r- und der Vergleichsproteasehemmer-Gruppe (Arme aus den RESIST-Studien 1 und 2)

und vorbehandelten Patienten wurden durchgeführt. Im Folgenden soll über die maßgeblichen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Tipranavir berichtet werden. Im Anschluss soll das virale Resistenzprofil noch genauer beleuchtet werden, da sich hier der entscheidende Unterschied zu den übrigen Proteasehemmern verdeutlichen lässt.

RESIST-1 und RESIST-2

Die RESIST-Studien sind die beiden wichtigen Phase-III-Programme der Tipranavir-Evaluation. RESIST-1 wurde in den USA, Kanada und Australien mit 620 Patienten und RESIST-2 in 19 Ländern Europas und Lateinamerikas mit 863 Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten,

- die zuvor mit mindestens drei antiviralen Substanzklassen behandelt worden waren,

- bei denen mindestens zwei Proteasehemmer-basierte Therapieregime versagt haben und
- deren virale Isolate nicht mehr als zwei Schlüsselmutationen an den Positionen 33, 82, 84 und 90 aufwiesen.

Randomisiert wurde gegen ein optimiertes Proteasehemmer-haltiges Therapieregime (Lopinavir=LPV, Indinavir=IDV, Saquinavir=SQV oder Amprenavir=APV), das nach der genetischen Resistenztestung und der individuellen Medikamentenanamnese die beste Alternative zu einer Tipranavir/r-Therapie (500/200 mg zweimal täglich) darstellte. Der Fusionsinhibitor Enfuvirtid (ENF/T-20) konnte in beiden Armen benutzt werden, der Einsatz musste aber bereits vor der Randomisierung festgelegt werden.

Beide Behandlungsarme (Tipranavir/r versus Vergleichsproteasehemmer) un-

terschieden sich nicht wesentlich sowohl in demographischen Daten als auch anhand gängiger HIV-Krankheitscharakteristika (Tab. 1). Im Median war in beiden Gruppen bereits mit zwölf antiretroviralen Medikamenten vorbehandelt worden, darunter sechs NRTI, ein NNRTI und vier Proteasehemmer. 12 % der Patienten waren bereits mit Enfuvirtid vorbehandelt. Als Vergleichsproteasehemmer wurde in der RESIST-1-Studie am häufigsten Lopinavir/r gewählt, in der RESIST-2-Studie Amprenavir/r. Nach der genotypischen Resistenzbestimmung waren jedoch bereits 67 % der Patienten des Kontrollarms resistent gegen den gewählten Vergleichsproteasehemmer.

RESIST – virologisches Ansprechen

Nach 48 Wochen war in einer kombinierten Analyse beider Studien der Virismengen-Abfall in der Gruppe, die mit Tipranavir/r behandelt wurde, mit $-1,14 \log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml größer als in der Vergleichsproteasehemmer-Gruppe mit $-0,54 \log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml.

Vorteile in Virismengen-Abfall oder CD4+-Zellzahl-Anstieg zeigten sich insbesondere bei den Patienten, die bereits zum Studienausgangspunkt eine relativ niedrige HIV-Virusmenge hatten und/oder eine höhere CD4+-T-Zellzahl aufwiesen, was bereits zuvor in anderen Tipranavir-Studien beobachtet worden war [16, 17]. Auch erwies es sich als eindeutiger Nutzen, wenn weitere aktive und sensitive HIV-Medikamente zur Behandlung zur Verfügung standen. So war der Gebrauch von Enfuvirtid mit einem signifikant besseren Ansprechen in beiden Gruppen verbunden. Bei 58,2 % der Patienten, die Enfuvirtid im Tipranavir/r-Arm erhalten hatten, sank die Virusmenge um mehr als eine Log-Stufe ab, im Kontrollarm war dies nur bei 25,8 % der Patienten der Fall (Abb. 2) [18].

In einer Subanalyse wurde das Therapieansprechen jedes einzelnen Vergleichsproteasehemmers gegen Tipranavir/r stratifiziert. Von besonderem Interesse ist es, gerade die Unterschiede zwi-

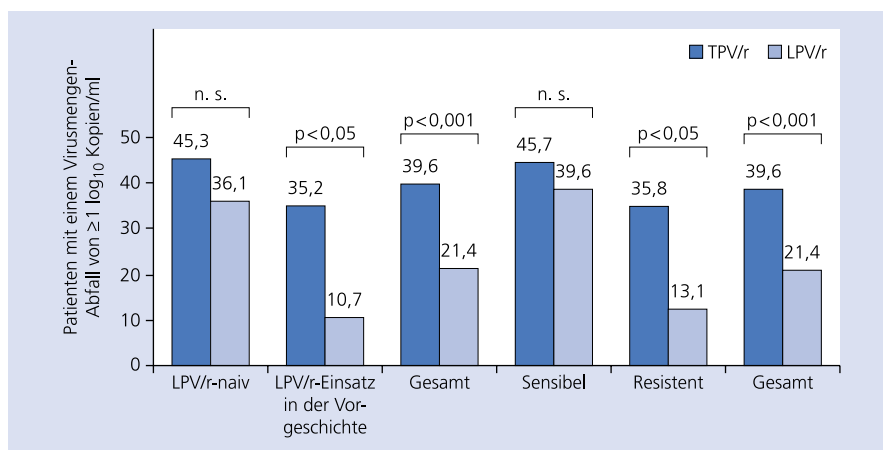


Abb. 3. Antivirale Wirksamkeit von Tipranavir/r (TPV/r) und Lopinavir/r (LPV/r) im Vergleich (Subanalyse der RESIST-1- und -2-Studie)

Links: Stratifiziert nach vorherigem Einsatz von Lopinavir/r

Rechts: Stratifiziert nach der genotypischen Resistenzbestimmung

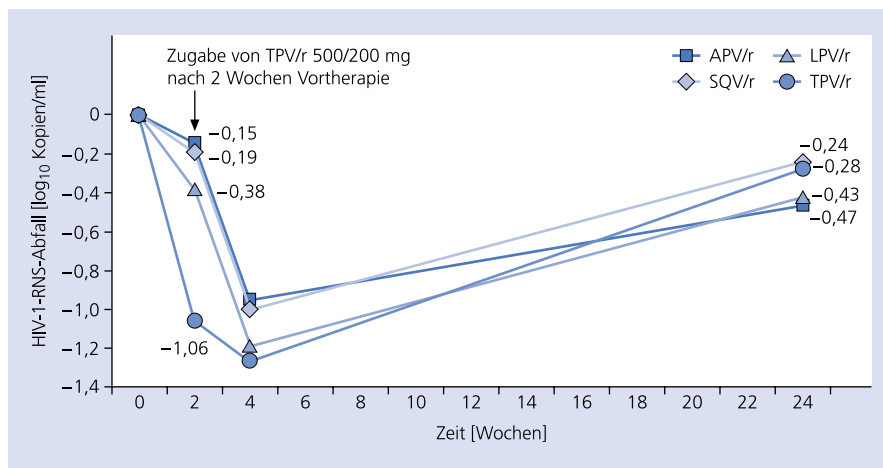


Abb. 4. Wirksamkeit von Tipranavir/r bei Patienten mit mehr als drei Schlüsselmutationen im Proteasegen: Abfall der HI-Virusmenge (BI 1182.51-Studie)

APV = Amprenavir, LPV = Lopinavir, SQV = Saquinavir, TPV = Tipranavir

schen Tipranavir/r und Lopinavir/r aufzuzeigen, da Lopinavir/r selbst eine sehr hohe genetische Barriere besitzt. Die Rate für Therapieansprechen betrug im Einzelnen

- 39,6 % für Tipranavir/r,
- 21,4 % für Lopinavir/r,
- 15,3 % für Saquinavir/r und
- 18,8 % für Amprenavir/r.

Zwar war der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen in der Gesamtanalyse für jeden Proteasehemmer geringer als für Tipranavir/r, in der Stratifizierung von Tipranavir/r gegen Lopinavir/r-naive Patienten zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Tipranavir/r und Lopinavir/r [18] (Abb. 3). Bis-

her wurde keine Kopf-zu-Kopf-Überlegenheitsstudie mit Tipranavir/r und Lopinavir/r durchgeführt.

RESIST – Therapieversagen von Tipranavir/r

Die Zeit bis zum Therapieversagen betrug im Median 113 Tage in der Tipranavir/r- und 0 Tage in der Vergleichsproteasehemmer-Gruppe ($p < 0,0001$). Wurde ein weiteres sensitives antiretrovirales Medikament gegeben wie zum Beispiel Enfuvirtid, erhöhte sich die mediane Zeit bis zum Therapieversagen auf 337 Tage, während sie sich in der Vergleichsgruppe dadurch nicht mehr verlängern ließ (0 Tage, $p < 0,0001$) [19].

RESIST – CD4+-T-Zellzahl

Der CD4+-T-Zellzahl-Anstieg in der kombinierten Analyse war zwischen beiden Gruppen bis Woche 48 signifikant unterschiedlich. Die CD4+-T-Zellzahl stieg in der Tipranavir/r-Gruppe durchschnittlich um 45 Zellen/ μ l und um 21 Zellen/ μ l in der Vergleichsproteasehemmer-Gruppe (Mediandaten sind bisher nicht publiziert) [18, 19].

Phase-II-Studie BI 1182.51 – intensiv vorbehandelte Patienten

In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen ($n = 315$), die mindestens drei Schlüsselmutationen im Proteasegen an den Codons 33, 82, 84 und 90 hatten. Neben der Untersuchung zur Sicherheit und Pharmakokinetik von Tipranavir/r wurden drei Doppel-Proteasehemmerhaltige Regime über einen Zeitraum von 2 Wochen getestet:

- Tipranavir/r/Lopinavir/r
- Tipranavir/r/Saquinavir/r
- Tipranavir/r/Amprenavir/r

Für die folgenden 4 Wochen wurde zusätzlich Tipranavir/r gegeben (Abb. 4). Während in den ersten beiden Wochen die mediane HIV-Virusmenge in der mit Tipranavir/r-behandelten Gruppe um 1,06 $\log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml abnahm, sank sie in den Vergleichsgruppen nur um 0,15 bis 0,38 $\log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml [20]. Wurde nun Tipranavir/r hinzugegeben, sank die HIV-Virusmenge auch in den Vergleichsgruppen um 0,96 bis 1,19 $\log_{10}$ Kopien HIV-RNS/ml. Dieser Abfall war nur von kurzfristiger Dauer und stieg im weiteren Verlauf rasch erneut auf die Höhe der ursprünglichen Virusmenge vor Studienbeginn, wahrscheinlich aufgrund fehlender sonstiger antiretroviraler Kombinationspartner.

Virale Resistenzen

Aus In-vitro-Daten geht hervor, dass sich eine primäre Tipranavir-Resistenz langsam entwickelt und der Akkumulation von mehreren Protease-spezifischen Mutationen bedarf [21]. Es sind wahrscheinlich bis zu zehn Mutationen in die Tipranavir-Resistenzentwicklung involviert: L10F, I13V, V32I,

Tab. 2. Unerwünschte Ereignisse in den RESIST-Studien 1 und 2 (24-Wochen-Daten)

Unerwünschte Ereignisse	Tipranavir/r + OBR (n=746) [%]	Vergleichsproteasehemmer/r + OBR (n=737) [%]
Gastrointestinale Beschwerden	46,8	42,6
Diarrhö	13,4	11,1
Übelkeit	11,7	7,9
Erbrechen	3,8	2,8
Flatulenz	2,9	1,9
Meteorismus	2,5	1,8
Unspezifische Bauchschmerzen	2,4	2,7
Weiche Stühle	1,6	1,2
Dyspepsie	1,1	0,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Anorexie	1,1	0,9
Hypertriglyzeridämie	1,9	0,8
Hyperlipidämie	1,2	0,4
Allgemeinbeschwerden		
Erschöpfung und Müdigkeit	4,4	2,6
Neurologische Beschwerden		
Kopfschmerzen	3,5	1,2
Hautveränderungen		
Makulopapulöses Exanthem	1,6	0,9
Pruritus	1,1	0,4

OBR = optimiertes Basis-Therapieregime

L33F, M36I, K45I, I54V, A71V, V82L und I84V. Alle bis auf eine dieser Mutationen (V82L) wurden zuvor bereits in der Resistenzentwicklung gegen andere Proteasehemmer beschrieben. Die Mutation im aktiven Zentrum der Protease V82L ist hierbei für Tipranavir einzigartig [22]. Zwar sind Mutationen an Position V82 mit einem Austausch von Valin gegen Alanin, Phenylalanin, Threonin oder Serin bekannt, jedoch wurde eine Leucin-Substitution bisher nicht beschrieben. Diese Mutation allein bewirkt keine Tipranavir-Resistenz, scheint aber zu einem 2,4fachen Verlust der Wirksamkeit beizutragen, wenn bereits mehr als fünf andere Proteasemutationen vorliegen [23].

Selbst bei *Schlüsselmutationen* (UPAM=universal protease associated mutations: L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M), also Mutationen, bei denen alle derzeit verfügbaren Proteasehemmer weitgehend wirkungslos werden, hat Tipranavir noch *beachtliche Effekte*. Allerdings ist die Wirkung nicht unbegrenzt: Ab mehr als drei Schlüsselmutationen beginnt auch die Wirksamkeit von Tipranavir deutlich abzunehmen.

Interessanterweise scheint Tipranavir nach In-vitro-Daten nicht für die Primärmutationen G48V und L90M zu selektieren [22, 24]. Beides sind unter anderem wichtige Schlüsselmutationen für die Primärresistenz gegenüber Saquinavir, so dass Tipranavir-resistente Viren bei Primärtherapie mit Tipranavir möglicherweise noch für Saquinavir sensitiv sind [21].

Verträglichkeit

Insgesamt wurden 761 unerwünschte Ereignisse während der verschiedenen klinischen Studienphasen bei insgesamt 1857 behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Tipranavir waren in den RESIST-Studien *gastrointestinale Beschwerden* wie Diarrhö (10,9 %), Übelkeit (6,7 %), Erbrechen (3,4 %) und unspezifische Bauchschmerzen (2,8 %) [19, 25, 26]. Andere gemeldete unerwünschte Ereignisse waren Fieber (4,6 %), Kopfschmerzen (3,1 %), Bronchitis (2,9 %), Depressionen (2 %), urtikarieller oder makulopapulärer Hautausschlag und erhöhte Photosensitivität (2 %), As-

thenie und Müdigkeit (4 %). Weiterhin war das Blutungsrisiko erhöht, was jedoch nicht auf veränderte Koagulationsparameter zurückzuführen war: Nach 24 Wochen lag das relative Blutungsrisiko bei 1,08 (95%-Konfidenzintervall: 1,03–3,80). Des Weiteren traten unter anderem Schlafstörungen, Hepatitis und grippeartige Symptome auf (Tab. 2). Es sollte beachtet werden, dass Tipranavir eine Sulfonamidstruktur enthält und daher mit Vorsicht bei Patienten, bei denen eine Sulfonamidallergie bekannt ist, eingesetzt werden sollte.

Veränderungen von Laborparametern und Langzeittoxizität

Daten zur Langzeittoxizität liegen bisher noch nicht vor, jedoch traten in einer Gruppe von Patienten, die bereits während 4 Jahren mit Tipranavir/r behandelt wurden, keine weiteren Veränderungen oder neue unerwünschte Ereignisse auf [25]. Trotzdem sollte auf einige Laborveränderungen während der Therapie geachtet werden, die auf potenzielle Langzeittoxizitäten hinweisen können. Deutliche klinisch abnormale Laborwerte (Grad 3 oder 4), die bei mindestens 2 % der Patienten im Tipranavir/r-Arm der RESIST-Studien beobachtet wurden, waren erhöhte Spiegel für

- AST (4,0 %),
- ALT (5,9 %),
- Amylase (4,5 %),
- Cholesterol (3,3 %) und
- Triglyceride (20,8 %)

sowie eine erniedrigte Leukozytenzahl (3,6 %) (Tab. 3). Die Leberwerterhöhungen waren signifikant häufiger bei den mit Tipranavir behandelten Patienten als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund der Möglichkeit einer lebertoxischen Wirkung ist Tipranavir daher bei Patienten mit *mittelgradiger* oder *schwerer Leberinsuffizienz* (Child-Pugh-Klasse B und C) *kontraindiziert*. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einschließlich chronischer Virus-Hepatitis treten Leberwerterhöhungen häufiger auf als bei Patienten ohne Lebererkrankung. Diese Patienten sollten entsprechend der Fachinformation öfter

Tab. 3. Veränderung von Laborparametern (Grad 3 und 4) in den RESIST-Studien

	TPV/r+OBR (n=732) [%]	VPI/r+OBR (n=726) [%]
Hämatologie		
Leukozytopenie	3,5	5,5
Klinische Chemie		
ALT	5,9	1,8
AST	4,0	1,7
Amylase	4,5	5,9
Gesamtcholesterol	3,3	0,3
Triglyceride	21,0	11,3

OBR = optimiertes Basis-Therapieregime, VPI = Vergleichsproteasehemmer

kontrolliert werden. Bei Anzeichen der Verschlimmerung der Lebererkrankung ist bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung zu erwägen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Da das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir komplex ist, erfordert die Therapie besondere Vorsicht gerade in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Tipranavir ist ein Substrat von CYP3A4 und wirkt als Induktor, jedoch resultiert bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir eine *Hemmung* des Enzyms. Aus diesem Grund kann die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die ebenfalls über CYP3A4 verstoffwechselt werden, zu Arzneimittelinteraktionen führen. Diese Medikamente sollten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Vor allem Substanzen mit geringer therapeutischer Breite sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden: Astemizol, Terfenadin, Pimozid, Chinidin, Bepridil und Mutterkorn-Alkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin). In **Tabelle 4** sind die wichtigsten Interaktionen zusammengefasst.

Plasmaspiegel von Medikamenten, die wie CSE-Hemmer (Ausnahme: Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin) *Substrate* von CYP3A4 sind, können bei gleichzeitiger Tipranavir/r-Therapie signifikant erhöht werden [6, 8, 27]. Daher ist eine gleichzeitige Gabe von Tipranavir und HMG-CoA-Reductasehem-

Tab. 4. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Potenziell lebensbedrohliche Interaktion		
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Eine gleichzeitige Anwendung ist streng kontraindiziert.
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	
Mutterkornalkaloide	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin	
Prokinetika	Cisaprid	
Neuroleptika	Pimozid, Sertindol	
Sedativa	Midazolam, Triazolam	
Subtherapeutische Level von Tipranavir		
Antibiotika	Rifampicin	Plasmaspiegel von Tipranavir stark erniedrigt.
Antazida	Mg ²⁺ /Al ³⁺ -haltige Präparate (z. B. Magaldrat®, Ulcogant®)	Verminderte Resorption von Tipranavir; Einnahmeabstand von mindestens 2 Stunden zu Tipranavir/r einhalten.
Pflanzliche Präparate	Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Plasmaspiegel von Tipranavir stark erniedrigt.
Erhöhtes Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse		
CSE-Hemmer	Z. B. Lovastatin, Simvastatin	Interaktion über das CYP3A4-Isoenzym. Ausnahme: Fluvastatin (2C9), Pravastatin (renal)
Erhöhtes Blutungsrisiko		
Orale Antikoagulanzen	Warfarin, Cumarine	Auswirkungen können nicht vorhergesagt werden, da Tipranavir und Ritonavir wahrscheinlich gegensätzliche Effekte auf das CYP2C9-Isoenzym haben. Engmaschige INR-Kontrolle empfohlen.
Verminderter Kontrazeptionsschutz		
Orale Kontrazeptiva	Ethinylestradiol	Um 50 % erniedrigte Plasmaspiegel. Frauen sollten generell auch auf Anzeichen eines Estrogen-Mangels überwacht werden.
Kein Einfluss auf die Plasmaspiegel von Norethisteron.		
Plasmapiegelveränderung anderer antiretroviraler Medikamente		
Proteasehemmer	Atazanavir (ATV), Fos-Amprenavir (fAPV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV)	Erniedrigte Plasmaspiegel. Eine Doppel-Proteasehemmer-Therapie mit Tipranavir/r wird daher nicht empfohlen.
NRTI	Zidovudin (AZT), Abacavir (ABC), Didanosin (ddI)	Spiegelsenkung der NRTI um 35–40 %

mer mit Ausnahme der oben genannten kontraindiziert. Bei der Therapie mit Cumarinderivaten, die über CYP2C9 abgebaut werden, sind ebenfalls Interaktionen möglich, weswegen der INR-Wert (international normalized ratio) engmaschig kontrolliert werden sollte. Bei Anwendung von CYP-Isoenzym-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut (Hypericum perforatum) und Delavirdin kann der Plasmaspiegel von Tipranavir in suboptimale Bereiche fallen [6, 8].

Weiterhin ist bei der Kombination mit *Antazida* Vorsicht geboten. Aluminium- oder magnesiumhaltige Präparate wie Magaldrat® oder Ulcogant® können die AUC_{12h}, die C_{max} und die C_{min} von Tipranavir um 25 bis 29 % senken [6, 27, 28]. Hier empfiehlt sich eine um 2 Stunden versetzte Einnahme. Bisher sind keine ausreichenden Daten zu Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptorantagonisten verfügbar, jedoch kann wegen des erhöhten pH-Werts im Ma-

gen die Resorption von Tipranavir verringert sein [6].

Eine Untersuchung auf Medikamentenwechselwirkungen bei gesunden Frauen mit oraler Kontrazeption weist neben signifikant erniedrigten Plasmaspiegeln von bis zu 50% des Ethinylestradiols und damit mangelndem Konzeptionsschutz bei der Einnahme Estrogen-haltiger Kontrazeptiva auf ein gehäuftes Auftreten von Hautausschlägen hin. Mehr als 50% (n=29) von 52 freiwilligen Teilnehmerinnen entwickelten Hautveränderungen bei der gleichzeitigen Einnahme von Tipranavir und Ethinylestradiol, die zum Teil von Arthralgien, Gelenksteife, Juckreiz und Globusgefühl begleitet wurden [6, 27]. Eine Erhöhung der Tipranavir-AUC um 46% ergibt sich bei gleichzeitiger Therapie mit dem Antimykotikum Fluconazol, eine 59%ige AUC-Erhöhung wurde bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin beschrieben. Bei Therapie mit Rifabutin sollte die Rifabutin-Dosis auf 300 mg jeden zweiten Tag reduziert werden, da es hier bei gleichzeitiger Tipranavir-Therapie zu einer deutlichen Rifabutin-Spiegelerhöhung kommt.

Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Medikamenten

Da HIV-Medikamente bisher immer in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten verabreicht werden müssen, ist es wichtig, deren Wechselwirkungen genau zu kennen, gegebenenfalls auf Kombinationen zu verzichten oder Dosierungen anzupassen, soweit entsprechende Daten vorliegen [6, 27]. Bei einer Therapie mit Tipranavir/r wird die Pharmakokinetik von Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC), Efavirenz (EFV), Enfuvirtid (ENF) oder Nevirapin (NVP) nicht beeinflusst. Ähnlich wie bei anderen Ritonavir-geboosterten Proteasehemmern wird bei der Kombination von Tipranavir/r mit Zidovudin (AZT) oder Abacavir (ABC) die Plasmakonzentration dieser NRTI um 35 bis 40% signifikant vermindert [6, 27]. Die klinische Bedeutung dieser

Spiegelsenkungen kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Tipranavir/r mit anderen Proteasehemmern wie Amprenavir, Lopinavir und Saquinavir im Rahmen eines doppelt geboosterten Proteasehemmer-Regimes führt zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration dieser Proteasehemmer (über 50%). Daten über Wechselwirkungen mit anderen Proteasehemmern liegen bisher nicht vor. Daher wird eine HAART mit einem Doppel-Proteasehemmer-Regime mit Tipranavir/r nicht empfohlen [6].

Weitere Interaktionsmöglichkeiten

Darüber hinaus weisen Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen darauf hin, dass Tipranavir/r ein Hemmstoff von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist [6]. Weil auch Ritonavir ein Hemmstoff des CYP2D6 ist, besteht in der Kombinationstherapie mit Tipranavir/r wahrscheinlich eine effektive CYP2D6-Hemmung. Der Gesamteffekt von Tipranavir/r auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 in vivo ist nicht bekannt. Weiterhin ist nicht bekannt, ob Glucuronosyltransferasen durch Tipranavir gehemmt oder aktiviert werden können.

Indikation

Tipranavir ist *nur in Kombination* mit niedrig dosiertem Ritonavir zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit Viren, die gegen mehrere Proteasehemmer resistent sind, vorgesehen. Vor Behandlung mit Tipranavir/r sollten sowohl die Vorbehandlung mit anderen antiretroviralen Medikamenten und phänotypische oder genotypische Resistenzbestimmungen die Entscheidung für eine Anwendung leiten [6].

Kontraindikationen

Tipranavir ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber

einem der Bestandteile und mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B oder C). Auf Wechselwirkungen mit Medikamenten, die über das CYP3A4 verstoffwechselt werden, muss in besonderem Maß geachtet werden.

Dosierung

Die Höhe der Dosierung richtet sich nach den Ergebnissen der Dosisfindungsstudie IIB (BI 1182.52) [29]. Tipranavir muss, wie erwähnt, immer zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Medikamenten angewendet werden. Die derzeit empfohlene Dosierung für Tipranavir für vorbehandelte Patienten ist 2 Softgelkapseln à 250 mg in Kombination mit 2 Kapseln Ritonavir à 100 mg, zweimal täglich. Für Kinder ist die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht nachgewiesen.

Handhabung

Die Einnahme sollte *zu den Mahlzeiten* erfolgen, um die Verträglichkeit zu verbessern. Die Softkapseln sind stabil und können für mindestens 18 Monate bei Kühlschranktemperatur (2°–8° C) ungeöffnet gelagert werden. Ungeöffnete Tipranavir-Behälter können bei Raumtemperaturen für über 90 Tage benutzt werden. Eine zweimal tägliche Öffnung der Flasche bei Raumtemperatur über 60 Tage ist problemlos möglich. Es wird empfohlen, den Behälter nach jeder Öffnung wieder fest zu verschließen. Eine Monatspackung mit 120 Kapseln kostet 945,97 Euro. Hinzu kommen die Kosten für Ritonavir.

Stellenwert von Tipranavir im antiretroviralen Armentarium

Bei Tipranavir handelt es sich um einen Proteasehemmer mit einem *Resistenzprofil*, welches sich deutlich von den bisher zugelassenen Proteasehemmern unterscheidet und eine auspro-

chen hohe genetische Barriere zu besitzen scheint. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten ist der beste Einsatz von Tipranavir klar bei *chronisch vorbehandelten Patienten* zu sehen, die bereits ein virologisches Therapieversagen unter den gängigen Medikamentenklassen (NRTI, NNRTI, Proteasehemmer) entwickelt haben. Eine Therapie mit Tipranavir/r ist allerdings auf Dauer eher erfolgreich, wenn neben Tipranavir/r noch weitere aktive bzw. sensitive Präparate wie zum Beispiel Enfuvirtid zur Behandlung eingesetzt werden können.

Für Patienten, die noch für Lopinavir/r voll empfindlich sind, stellt die Tipranavir-Therapie derzeit keine überzeugende Alternative dar, da Lopinavir/r eine etwas bessere Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungsrate aufzeigt und die antivirale Wirksamkeit nahezu identisch ist [18] (Abb. 3).

Darüber hinaus steht für intensiv vorbehandelte Patienten mit multiplen Resistenzen bald eine Reihe weiterer neuer Proteasehemmer wie der ebenfalls nicht-peptidische Proteasehemmer Darunavir (TMC-114; in den USA bereits zugelassen, in Europa ist die Zulassung beantragt) und Brexanavir (GW64385X; zur Zeit in Phase III) zur Verfügung, die bislang ein vielversprechendes Wirkungsprofil bei geringen unerwünschten Wirkungen aufwiesen [31–34].

Der mögliche Einsatz von Tipranavir/r als First-Line-Medikament wird derzeit in einer Studie mit einer niedrigeren Ritonavir-Dosierung von 100 mg versus 200 mg zweimal täglich untersucht (BI trial 1188.33). Für eine First-Line-Therapie würde die hohe genetische Barriere von Tipranavir/r sprechen [21], da sich *Resistenzen* hierunter *sehr langsam* durch Akkumulation verschiedener Mutationen ausbilden würden. Nachteilig wäre bei Resistenzbildung der Verlust einer Reihe an alternativen Proteasehemmern, obwohl In-vitro-Daten nach Resistenzbildung gegen Tipranavir/r für eine noch vorhandene Sensibilität von Saquinavir sprechen [22, 24]. Allerdings bleibt zu klären, ob sich mit der geringeren Ritonavir-Boosterdosis auch eine Abnahme der Nebenwirkungsra-

te bei bleibender hoher antiretroviraler Wirksamkeit erzielen lässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei Tipranavir um einen *sehr effektiven* antiretroviralen Proteasehemmer handelt, der sich für den Einsatz bei Patienten, die bereits mit Proteasehemmern vorbehandelt wurden, oder bei Patienten, die eine Therapie im Salvage-Bereich erhalten, anbietet. Vorzugsweise sollte diese Therapie im Einsatz mit weiteren aktiven und sensitiven antiretroviralen Medikamenten erfolgen, um eine maximale Virussuppression und damit einen dauerhaften Therapieerfolg zu erzielen. Dabei ist es wichtig, vor allem Blutfett- und Leberwerte im Auge zu behalten, dies ist insbesondere für Patienten mit bereits bestehender Fettstoffwechselstörung oder chronischer Lebererkrankung empfehlenswert.

Tipranavir – a new protease inhibitor for treatment of HIV-infection

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has dramatically improved the prognosis of patients with HIV. Low adherence, treatment interruptions and insufficient viral suppression, can lead to accumulation of mutations and failing antiretroviral regimens. Increasing numbers of resistant viral isolates against antiretroviral agents show the necessity for the development of new drugs. Tipranavir (Aptivus®) is a novel non-peptidic protease inhibitor (NPPI), which is characterized by a unique genetic resistance profile which allows it to be still active against HIV strains resistant to currently licensed protease inhibitors (PIs). Tipranavir is approved and licensed in the US and Europe since mid/end 2005 for treatment-experienced patients. The following review summarizes the currently available pharmacokinetic and -dynamic data and clinical studies on tipranavir and discusses the possible position of tipranavir among the currently available antiretroviral drugs.

Keywords: Tipranavir, protease inhibitor, resistance, genetic barrier

Literatur

- Richman DD, Morton SC, Wrinn T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *Aids* 2004;18:1393–401.
- Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003;5:140–55.
- Markowitz M, Mohri H, Mehndru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005;365:1031–8.
- Thaisrivongs S, Strohbach JW. Structure-based discovery of tipranavir disodium (PNU-140690E): a potent, orally bioavailable, non-peptidic HIV protease inhibitor. *Biopolymers* 1999;51:51–8.
- Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *Aids* 2000;14:1943–8.
- Boehringer Ingelheim G. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln. 2005:9367–X944.
- Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(Suppl 1):S91–4.
- Boehringer Ingelheim GmbH International. Product Monograph, Aptivus (tipranavir), 2005.
- Rockstroh J, Sulkowski M, Neubacher D, Mayers D, et al. 24-week efficacy of tipranavir boosted with ritonavir (TPV/r) in hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) co-infected patients. 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 December 16–19; Washington D.C., 2005:H-525.
- Back NK, van Wijk A, Remmerswaal D, et al. In-vitro tipranavir susceptibility of HIV-1 isolates with reduced susceptibility to other protease inhibitors. *Aids* 2000;14:101–2.
- Poppe SM, Slade DE, Chong KT, et al. Antiviral activity of the dihydropyrene PNU-140690, a new nonpeptidic human immunodeficiency virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1058–63.
- Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU-140690 (tipranavir) of human immunodeficiency virus type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1328–32.
- Schwartz R, Kazanjian P, Slater L, et al. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (TPV/RTV) in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA 2002; Session 75 Poster Session 562-T.
- Gathe J, Kohlbrenn V, Pierone G, et al. Tipranavir/ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor experienced patients: BI 1182.52. 10th Conference on Retroviral and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 2003:Abstract # 179.
- McCallister S, Valdez H, Curry K, et al. A 14-day dose-response study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:376–82.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253–63.
- Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *Aids* 2004;18:1137–46.
- Cooper D, Hicks C, Cahn P, et al. 24-week RESIST study analyses: the efficacy of tipranavir/ritonavir is superior to lopinavir/

- ritonavir, and the TPV/r treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen. Conference on Retroviral and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, 2005:Abstract # 560.
19. Cahn P, Hicks C, and teams fTR-aR-S. RESIST-1 (R-1) and RESIST-2 (R-2) 48 week meta-analyses demonstrate superiority of protease inhibitor (PI) tipranavir + ritonavir (TPV/r) over an optimized comparator PI (CPI/r) regimen in antiretroviral (ARV) experienced patients. 10th European AIDS Conference (EACS); 17–20 November 2005; Dublin, Ireland, 2005:Abstract # PS3/8.
 20. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of B11182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome, Italy 2004; session 5 Abs. 5.1.
 21. Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E, et al. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. Antiviral Res 2005;68:27–35.
 22. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2005. Top HIV Med 2005;13:51–7.
 23. Kemp SD, Salim M, Field N, et al. Site-directed mutagenesis and in vitro drug selection studies have failed to reveal a consistent genotypic resistance pattern for tipranavir. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000:Abstract # 2113.
 24. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. Virology 1995;206:527–34.
 25. Pierone G, Drulak M, Arasteh K, et al. A long-term open-label rollover trial assessing the safety and tolerability of combination tipranavir and ritonavir (TPV/r) use in HIV-1-infected patients. The 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (IAS 2005); 2005 July 24–27; Rio de Janeiro, Brazil, 2005: Poster WePe6.2C05.
 26. Hicks C. RESIST-1: A phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir (TPV/r) to an optimized comparator protease inhibitor/r (CPI/r) regimen in antiretroviral (ARV) experienced patients: 24-week trial. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004 October 30 – November 2, Washington, DC. 2004: Abstract H-1137a.
 27. Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combinations with other medications: Lessons learned from pharmacokinetic studies. J Clin Pharmacol 2006;46:130–9.
 28. Van Heeswijk R, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interaction between tipranavir/ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome, Italy 2004: Abstract #35.
 29. Gathe J, Kohlbrenner VM, Pierone G, et al. Tipranavir/ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor experienced patients: BI 1182.52. 10th Conference on Retroviral and Opportunistic Infections (CROI), Boston 2003: Abstract # 179.
 30. Rockstroh J, Villacian J, Quinson A, Neubacher D, et al. 24-week analysis of the efficacy of tipranavir boosted with ritonavir (TPV/r) in HIV patients stratified by previous protease inhibitor (PI) use. 10th European AIDS Conference (EACS); 2005 November 17–20; Dublin, Ireland 2005:PE7.9/11.
 31. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Wigerinck P, et al. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. J Virol 2004;78:12012–21.
 32. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing non-peptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3123–9.
 33. Katlama C, Berger D, Bellos N, et al. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. Conference on Retroviral and Opportunistic Infections (CROI) 2005; Boston, MA, 2005:164LB.
 34. Wilkin T, Haubrich R, Steinhart C, et al. TMC114/r superior to standard of care in 3-class-experienced patients: 24-weeks primary analysis of the power 2 study (C202). 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 December 16–19; Washington D.C., 2005: H-413.

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

Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster

Aktueller Stand

Positionspapier eines interdisziplinären Expertengremiums*

Der Zoster (Herpes zoster, Gürtelrose) wird verursacht durch die Reaktivierung des latent in den Ganglienzellen persistierenden Varicella-Zoster-Virus (VZV). Die Erstinfektion, die sich klinisch als Windpocken (Varizellen) manifestiert, findet in über 90 % der Fälle im Kindesalter statt. Dem gegenüber ist der Zoster eine typische Erkrankung älterer Menschen.

Gefürchtet sind vor allem die mit der Gürtelrose assoziierten Schmerzen sowie mögliche schwerwiegende Komplikationen. Die sehr schmerzhaft und schwer therapierbare postzosterische Neuralgie (PZN) beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen stark. Das Risiko, als Folge des Zoster eine PZN zu entwickeln, nimmt mit dem Alter deutlich zu. Steigende Lebenserwartung und die wachsende Zahl älterer Menschen in der Bevölkerung machen den Zoster und die PZN zu einem Problem mit zunehmender gesundheitspolitischer Bedeutung. Die frühzeitige Behandlung mit systemischen Virustatika und Analgetika kann die Schwere und Dauer der Akuterkrankung sowie das Komplikations- und PZN-Risiko mindern. Aber selbst bei optimaler Therapie ist eine PZN häufig nicht zu verhindern.

Durch eine Impfung älterer Menschen mit einem hochdosierten VZV-Impfstoff lassen sich Häufigkeit und Schwere des Zoster sowie das Risiko einer PZN mehr als halbieren. Dies belegt eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit mehr als 38 000 über 60-jährigen Menschen in den USA. Auf Basis dieser Studienergebnisse ist die Zosterimpfung als Primärprävention für diesen Personenkreis zu empfehlen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:351–5.

Definition und Pathogenese

Der Zoster ist eine neurokutane Erkrankung, die als Zweitmanifestation der Varicella-Zoster-Virusinfektion auftritt. Nach der Erstinfektion (Varizellen), die meist im Kindesalter erfolgt, persistiert das Varicella-Zoster-Virus (VZV) lebenslang in den sensorischen Spinal- und Hirnnervenganglien. Die Reaktivierung dieser Viren kann symptomlos verlaufen oder mit dem typischen Bild des Zoster einhergehen.

Die der Reaktivierung zugrunde liegenden Vorgänge sind noch weitgehend unbekannt. Zweifellos sind für die Aufrechterhaltung der Latenz immunologische Faktoren mit entscheidend. Dass dabei die zellvermittelte Immunität eine zentrale Rolle spielt, wird durch die hohe Zosterrate bei Patienten mit gestörter T-Zellfunktion, beispielsweise durch maligne Lymphome, immunsup-

pressive Therapie oder HIV-Infektion, belegt. Die altersbedingte Abnahme der zellvermittelten Immunität ist für die hohe Zostermorbidität im Alter verantwortlich. Bedeutsam für die Aufrechterhaltung der Immunität im Verlauf des Lebens sind Boosterungen des Immunsystems durch subklinische endogene Reaktivierungen und exogene Reinfektionen mit Wildviren.

Epidemiologie

Jeder Mensch, der latent mit dem VZV infiziert ist, ist potenziell gefährdet, an einem Zoster zu erkranken. In Deutschland haben bereits 94 % der Kinder im Alter von 10 bis 11 Jahren Antikörper gegen das VZV und sind somit Virus-träger [1]. Die Zosterinzidenz ist allerdings bis zum Ende des 40. Lebensjah-

**Interdisziplinäres Expertengremium des Herpes-zoster-Positionspapiers*

Virologie (Korrespondenzadresse): Prof. Dr. med. Peter Wutzler, Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena

Neurologie/Schmerztherapie: Prof. Dr. med. Ralf Baron, Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Klinik für Neurologie/Sektion Neurologische Schmerzforschung u. Therapie, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel

Dermatologie: Prof. Dr. med. Sawko W. Wassilew, Klinikum Krefeld, Dermatologische Klinik, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

Geriatrie: Dr. med. Roland Hardt, Katholisches Klinikum Mainz, Geriatriische Klinik, Hildegardstr. 2, 55131 Mainz

Epidemiologie: Prof. Dr. med. Alexander Krämer, Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Biomedizinische Grundlagen und Bevölkerungsmedizin, Jahnplatz 5, 33602 Bielefeld

Gesundheitsökonomie: Prof. Dr. med. Wolfgang Greiner, Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Jahnplatz 5, 33602 Bielefeld

res mit zwei bis drei Erkrankungen pro 1 000 Personen jährlich relativ niedrig. Jenseits des 50. Lebensjahres kommt es parallel zur abnehmenden VZV-spezifischen Immunität zu einem deutlichen Anstieg. Bei den 60- bis 70-Jährigen beträgt die jährliche Inzidenz sechs bis sieben und bei den über 80-Jährigen sogar über zehn Fälle pro 1 000 Personen. Hochgerechnet bedeutet dies: Wer das 85. Lebensjahr erreicht, erkrankt mit 50%iger Wahrscheinlichkeit einmal in seinem Leben an Zoster [2]. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen liegt das Erkrankungsrisiko bei 20 bis 25 %.

Patienten mit Immundefizienz, wie beispielsweise Leukämie- oder AIDS-Kranke, haben im Vergleich zur altersgleichen Bevölkerung ein um das 50- bis 100fache erhöhtes Erkrankungsrisiko [2].

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Zoster-Erkrankungen auf etwa 350 000 geschätzt. Über die Hälfte der betroffenen Patienten ist über 60 Jahre alt [3]. Die Zosterinzidenz zeigt eine steigende Tendenz. Gründe hierfür sind der demographische Wandel und die zunehmende Zahl Immunsupprimierter.

Klinik

Dem Zoster geht meist eine zwei bis fünf Tage dauernde Prodromalphase mit leichten uncharakteristischen Allgemeinsymptomen, wie leichtem Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, voraus. Typisch sind brennende Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen im Bereich von einem bis drei benachbarten Dermatomen [2]. In seltenen Fällen bleiben Schmerzen das einzige Symptom (Zoster sine herpette) [4].

In der Folge kommt es zu den Zoster-typischen Hauteffloreszenzen, die von einseitigen radikulären, oft sehr ausgeprägten Schmerzen begleitet sind. In dem betroffenen Hautareal zeigt sich ein Erythem, gefolgt von charakteristisch gruppiert stehenden Papeln, aus denen sich innerhalb weniger Stunden Bläschen entwickeln. Die Bläschenbildung hält ein bis fünf Tage an. Danach trocknen diese über sieben bis zwölf Tage aus, so dass der Zoster bei

immungesunden Patienten nach zwei bis vier Wochen abgeheilt ist. Bei abwehrgeschwächten Patienten kann die Erkrankung chronisch mit monatelang bestehenden Hautläsionen und wiederholt auftretenden Bläschen verlaufen.

Der Zoster ist vorwiegend thorakal lokalisiert. Mit zunehmendem Alter werden häufiger kraniale Dermatome befallen, am häufigsten der erste Trigeminasast [5].

Komplikationen und Folgezustände

Relativ häufig treten akute und chronische Komplikationen an Haut, Auge, Ohr und am zentralen Nervensystem auf [2]. Dazu gehören:

- **Haut:** Zoster haemorrhagicus, Zoster gangraenosus oder Zoster generalisatus. Zudem sind bleibende Hautveränderungen wie Narben, Pigmentstörungen und Granulombildung möglich.
- **ZNS:** Postzosterische Neuralgie (häufigste Komplikation), Enzephalitis, Meningitis, granulomatöse Arteriitis, Paresen, Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Bauchwandhernien, Zwerchfell-Lähmung und Harnblasendysfunktion.
- **Auge/Ohr:** Zoster ophthalmicus/ Zoster oticus sind stets als komplizierte Verläufe anzusehen. Dabei besteht Gefahr von akuten und chronischen Entzündungen bis hin zur Uveitis mit Sekundärglaukom, akuter Netzhautnekrose, Atrophie des Nervus opticus, Vestibularisstörungen und Fazialisparese.
- **Innere Organe:** In seltenen Fällen Pneumonie, Ösophagitis, Enterokolitis oder Hepatitis.

Die postzosterische Neuralgie (PZN)

Die postzosterische Neuralgie (PZN, Synonym: postherpetische Neuralgie, PHN) ist als anhaltender oder wiederkehrender Schmerz im Rahmen einer akuten Zosterneuralgie, der länger als drei Monate andauert, definiert [6]. Da die Virusinfektion bei diesen Patienten

eine partielle Nervenläsion verursacht, zählt man diese chronischen Schmerzen zu den neuropathischen Schmerzen (chronischer Schmerz nach Nervenverletzung). Viele Patienten leiden an den für neuropathische Schmerzen typischen sensorischen Symptomen. Dazu gehören ohne äußeren Reiz auftretende Schmerzen, die ständig vorhanden sind (spontane Dauerschmerzen), häufig von brennendem Charakter. Die ebenfalls spontan einschießenden stechenden Schmerzattacken (neuralgiformer Schmerz) sind typisch für die akute Zosterneuralgie und treten im Verlauf zurück.

Etwa 10 bis 20 % der Zosterpatienten entwickeln eine PZN [2], wobei das Risiko stark altersabhängig ist. Während die PZN bei Kindern und unter 40-Jährigen eher selten auftritt (unter 10 %), ist bei 50 % der über 60-jährigen und sogar bei 70 % der über 70-jährigen unbehandelten Zosterpatienten mit einer PZN zu rechnen. Neben dem Alter sind weibliches Geschlecht, mehr als 50 Läsionen im Dermatom, hämorrhagische Läsionen, kraniale oder sakrale Lokalisation sowie dermatomaler Schmerz in der Prodromalphase weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer PZN [5, 7].

Die *Schmerzsymptomatik* der PZN kann Monate bis Jahre andauern. Sie ist oft sehr schwierig zu behandeln und kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen.

Die notwendige langwierige Schmerztherapie bei PZN, die einen erheblichen Aufwand an Medikamenten und nicht selten interventionelle Verfahren erfordert, verursacht *erhebliche Kosten* für das Gesundheitswesen.

Mit dem wachsenden Anteil der älteren Menschen in der Bevölkerung ist auch mit einer Zunahme der Zostererkrankungen und speziell der PZN zu rechnen, so dass die hierfür aufzuwendenden Behandlungskosten weiter steigen werden.

Antivirale Therapie

Eine frühzeitige antivirale Therapie (innerhalb von 72 Stunden) kann Dauer

Tab. 1. Antivirale Therapie des Zoster

Virustatikum	Dosierung	Therapie-dauer	Anmerkungen
Aciclovir i. v.	Immunkompetente Patienten 5–7,5 mg/kg KG; 3 x täglich	7 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
	Immundefiziente Patienten 8–10 mg/kg KG; 3 x täglich	7–10 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Aciclovir oral	800 mg; 5 x täglich	7 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Valaciclovir oral	1 000 mg; 3 x täglich	7 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Famciclovir oral	250 mg; 3 x täglich	7 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
Brivudin oral	125 mg; 1 x täglich	7 Tage	Nicht zusammen mit Fluorouracil und anderen Fluoropyrimidinen verabreichen

und Schwere der Zostererkrankung sowie das Risiko für Komplikationen erheblich reduzieren [2]. Ziel der Behandlung ist vor allem, das Risiko für eine postzosterische Neuralgie sowie deren Schwere und Dauer zu vermindern.

Zur Zostertherapie stehen *Aciclovir*, *Brivudin*, *Famciclovir* und *Valaciclovir* zur Verfügung (Tab. 1). Diese Präparate sind gut verträglich und unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit auf den akuten Zoster. Gemessen an der Verhinderung oder Reduzierung des Zoster-assoziierten Schmerzes sind jedoch Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir signifikant besser wirksam als orales Aciclovir [2]. Der Erfolg der Behandlung ist umso besser, je früher damit begonnen wird.

Mit der frühzeitigen antiviralen Behandlung kann aber nicht immer die Entwicklung der PZN verhindert werden [8]. So geben 20 % der über 50-jährigen Patienten sechs Monate nach Auftreten des Zoster noch Schmerzen an, obwohl sie adäquat mit Valaciclovir oder Famciclovir behandelt wurden [9].

Schmerztherapie

In der Akutphase der Zosterinfektion müssen neben der frühzeitigen antiviralen Therapie auch die zum Teil starken Schmerzen eventuell unter Hinzuziehung eines Schmerztherapeuten von Beginn an behandelt werden [10]. Die modernen Konzepte der Schmerzchronifizierung gehen davon aus, dass jeder heftige Schmerzreiz, der längerfristig auf das zentrale Nervensystem einwirkt, eine Chronifizierung begünstigt. Aus diesem Grunde sollte die Schmerzbehandlung mit ausreichend

Tab. 2. Medikamentöse Therapie der postzosterischen Neuralgie (PZN)

Präparat	Wirksame Dosis (Maximaldosis) [mg/d]	Dosierungsintervall	Evidenz
Antidepressiva			
Z. B. Amitriptylin	50–75 (150)	0–0–1	↑↑
Antikonvulsiva (Ca-Kanal)			
Z. B. Gabapentin	1 200–2 400 (3 600)	1–1–1	↑↑
Z. B. Pregabalin	150 (600)	1–0–1	↑↑
Lang wirksame Opioide			
Tramadol retard	Titration (600)	1–(1)–1	↑
Morphin retard	Titration (keine Maximaldosis)	1–(1)–1	↑
Oxycodon	Titration (keine Maximaldosis)	1–(1)–1	↑
Topische Therapeutika			
Capsaicin-Salbe	– –	4 x/d	↑
Lidocain-Pflaster	(3 Pflaster/d)	1 x/d	↑↑

Evidenzlevel

↑↑ Mehrere adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studien) oder eine oder mehrere Metaanalysen.

↑ Zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie)

dosierte *Analgetika* (nichtsteroidalen Antiphlogistika bis hin zu hochpotenten Opioiden) eingeleitet werden.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass bestimmte Co-Analgetika (*Antidepressiva*, *Antikonvulsiva*) die akuten Schmerzen lindern und die Häufigkeit der PZN verringern können. Bei der pharmakologischen Therapie der PZN ist häufig bereits früh eine Kombination aus verschiedenen Substanzklassen mit unterschiedlichen Angriffspunkten notwendig (Tab. 2).

Trizyklische Antidepressiva stärken das endogene deszendierende schmerzhemmende System und haben sich bei der Behandlung bewährt.

Auch *Antikonvulsiva* werden erfolgreich bei neuropathischem Schmerz-Syndrom eingesetzt. In mehreren Studien ist die Wirksamkeit von Lidocain-Pflastern sowie Opioiden bei der PZN nachgewiesen worden.

Zosterprophylaxe durch Impfung

Die T-Zell-vermittelte Immunität gegen das VZV ist von entscheidender Bedeutung für das Risiko und die Schwere der Zostererkrankung. Die mit steigendem Alter progrediente Abnahme der zellvermittelten Immunität verläuft parallel zur Zunahme der Inzidenz und Schwere der Erkrankung.

Immunkompetente Personen erkranken in der Regel nur einmal im Leben an Zoster. Wahrscheinlich führt die Erkrankung zu einer nachhaltigen Boosterung der Immunität gegen VZV, die vor einem erneuten Zoster schützt [3]. Dafür sprechen auch Beobachtungen, nach denen alte Menschen, die mit Kindern und Enkelkindern leben, ein geringeres Zoster-Risiko haben als allein lebende Senioren [11]. Mehrfacher beruflicher Kontakt mit Varizellen scheint ebenfalls vor Zoster zu schützen [12, 13].

Überlegungen, bei älteren Menschen die zellvermittelte Immunität zu boostern und sie so vor Zoster und PZN zu schützen, führten zur Entwicklung eines hochdosierten, attenuierten VZV-Lebendimpfstoffs (Zoster-Impfstoff).

Der Zoster-Impfstoff unterscheidet sich von den zur Windpockenprophylaxe zugelassenen Varizellen-Impfstoffen durch eine mindestens 14fache höhere Konzentration des Impfvirus. Die höhere Konzentration hat in Studien nachweislich zur effektiveren Immunantwort geführt. Die Zoster-Vakzine wird subkutan als Einmalgabe verabreicht [3].

Klinische Wirksamkeit des Zoster-Impfstoffs

In einer der größten klinischen Studien in der Geschichte der Erwachsenenimpfstoffe („Shingles Prevention Study“) mit 38 546 Menschen im Alter über 60 Jahre ist die Zoster-Vakzine randomisiert und doppelblind gegenüber Placebo getestet worden [3]. Die Studie fand in 22 Zentren in den USA statt. Voraussetzung für die Teilnahme war eine positive Varizellen- und negative Zoster-Anamnese.

In der medianen Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als drei Jahren kam es zu 642 bestätigten Zostererkrankungen in der Placebogruppe und zu 315 bei denjenigen, die die Zoster-Vakzine erhalten hatten. Dies entspricht einer signifikanten Verminderung der Zoster-Häufigkeit durch die Impfung um 51 % ($p < 0,001$). Der Verlauf der Erkrankungen war zudem in der Verumgruppe deutlich leichter und komplikationsärmer.

Eine postzosterische Neuralgie entwickelte sich bei 80 Patienten der Placebogruppe und bei 27 der Verumgruppe, was einer signifikanten Risikoreduktion um 66,5 % entspricht ($p < 0,001$).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankheitslast („burden of illness“). Diese berücksichtigt sowohl Inzidenz als auch Schwere und Dauer der Zoster-assoziierten Schmerzen sowie andere Beschwerden. Die Krankheitslast wurde durch die Impfung signifikant um 61,1 % reduziert ($p < 0,001$).

Das Ergebnis der Shingles Prevention Study

Die einmalige Impfung von über 60-jährigen Menschen mit einer hochdosierten attenuierten VZV-Lebendvakzine (Zoster-Impfstoff)

- senkt die Zosterhäufigkeit um 51 %,
- reduziert das PZN-Risiko um 67 %,
- führt zu einer Senkung der Krankheitsbelastung um 61 %,
- ist gut verträglich.

In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen verminderte die Impfung die Zosterhäufigkeit um 64 %, während die Inzidenz bei den ≥ 70 -Jährigen um 38 % abnahm. Da der Effekt auf die Schwere der Erkrankung bei den Älteren ausgeprägter war, wurde die „Krankheitslast“ über alle Altersgruppen gleichmäßig gesenkt. Das Risiko einer PZN wurde ebenfalls bei den Geimpften in allen Altersgruppen gleichmäßig um rund zwei Drittel reduziert.

Der Impfstoff wurde generell gut getragen. Als Nebenwirkungen traten vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Bei den Erkrankten der Verumgruppe konnte in allen Fällen das Impfvirus als Ursache des Zoster ausgeschlossen werden. Aufgrund der Studiendaten kann eine Schutzwirkung über mindestens 48 Monate als belegt angesehen werden [3].

Geplante weitere Entwicklung

Nachdem der getestete Impfstoff durch die EMEA am 19. Mai 2006 die Europäische Zulassung für die gefrorene Formulierung erhalten hat, ist mit der Einführung des Kühltrockenstabilen Impfstoffs unter dem Warenzeichen Zostavax® in Deutschland durch die Firma Sanofi Pasteur MSD GmbH im 2. Quartal 2007 zu rechnen [14]. Es wird der erste und vorläufig einzige Impfstoff zur Primärprävention des Zoster und der damit verbundenen Komplikationen, vor allem der PZN, sein.

Zielgruppe für eine Impfung sind – auch entsprechend den Daten der „Shingles Prevention Study“ – *Personen ab dem 60. Lebensjahr*. Wegen des starken An-

stiegs der Zosterinzidenz in der Altersgruppe der über 50-Jährigen sollte die Option einer Erweiterung der Indikation auf Personen ab dem 50. Lebensjahr gegeben sein. Für immunsupprimierte Personen gelten die für die Anwendung von Lebendimpfstoffen festgelegten Einschränkungen [15].

Die möglichen Auswirkungen der allgemeinen Varizellen-Impfung (seit 2004 in Deutschland als Standardimpfung empfohlen) auf die Zosterinzidenz sind derzeit noch nicht absehbar. Erste Beobachtungen sprechen dafür, dass das Zosterrisiko nach Varizellenimpfung geringer ist als nach Infektion mit dem Wildtyp-Virus. Andererseits muss damit gerechnet werden, dass infolge der zunehmenden Durchimpfung der Bevölkerung die Menschen seltener mit dem Varicella-Zoster-Virus in Kontakt kommen und so die Boostereffekte abnehmen. Dies könnte vorübergehend ein erhöhtes Zosterrisiko der älteren Bevölkerung zur Folge haben [16], dem mit einer breiteren Indikationsstellung für die Zosterimpfung begegnet werden kann.

Fazit

- Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und der demographische Wandel machen den Zoster und die PZN zu einem Problem mit zunehmender gesundheitspolitischer Bedeutung.
- Die frühzeitige Behandlung mit systemischen Virustatika und Analgetika kann die Schwere und Dauer der Akuterkrankung sowie das Komplikations- und PZN-Risiko mindern. Selbst bei optimaler antiviraler und analgetischer Therapie ist eine PZN jedoch häufig nicht zu verhindern.
- Die präventive Anwendung der Zoster-Vakzine kann die Inzidenz des Zoster und der postzosterischen Neuralgie (PZN) sowie die „Krankheitslast“ bei über 60-Jährigen signifikant reduzieren.
- Auf Basis dieser Studienergebnisse ist die Zosterimpfung als Primärprävention für diesen Personenkreis zu empfehlen.

Literatur

1. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001;20:121–4.
2. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie. „Zoster und Zosterschmerz“ verfügbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-023.htm>
3. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
4. Wutzler P, Doerr HW. Der Herpes zoster – ein Morbus Herpes non simplex. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120:1133–8.
5. Wutzler P, Meister M. Herpes zoster – Symptomatologie, demographische Daten und prognostischer Faktoren – Ergebnisse einer prospektiven Studie an ambulanten Zosterpatienten in Deutschland. *Dt Arztebl* 1997;94: B-1129–33.
6. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, Kost RG, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Res* 1997;33:73–85.
7. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998;26: 359–63.
8. Johnson RW, Dworkin RH. Clinical review: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003;326:748–50.
9. Dworkin RH, Schmader KE. Epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CPN, Gershon AA (eds.). *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. 2nd edition. New York: Elsevier Press, 2001:39–64.
10. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur J Neurol*. 2004; (Suppl 1):3–11.
11. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2000;20: 2500–7.
12. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002;360:678–82.
13. Solomon BA, Kaporis AG, Glass AT, Simon SI, et al. Lasting immunity to varicella in doctors study (L.I.V.I.D. study). *J Am Acad Dermatol* 1998;38:763–5.
14. Pressemitteilung von Sanofi Pasteur MSD vom 19. Mai 2006.
15. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO). Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz/Stand Nov. 2005. *Epidem Bulletin* 2005;39: 353–64.
16. Gilden DH. Varicella-zoster virus vaccine – grown-ups need it, too. *N Engl J Med* 2005; 352:2344–6.

AMT – Bücherforum

Anti-Osteoporotika

Von Reiner Bartl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. Medizinisch-pharmakologisches Kompendium Band 15. XIV, 182 Seiten, 44 Abbildungen. Kartoniert. 34,- Euro.

Der Autor hat sich schon mit mehreren Taschenbüchern über Osteoporose hervorgetan. Das neueste ist ein ausführliches medizinisch-pharmakologisches Kompendium für Ärzte und Apotheker zu den heutigen, vielfältigen Möglichkeiten, mit spezifischen Medikamenten auf den gestörten Knochenstoffwechsel einzuwirken, um die verbliebene Knochensubstanz zu stabilisieren und letztendlich das Risiko künftiger Frakturen zu senken.

Nach kurzer Darstellung der anatomischen, physiologischen und diagnostischen Grundlagen widmet sich Bartl ausführlich den grundsätzlichen Überlegungen zur stets vielschichtigen Therapiestrategie bei Osteoporose mit den diversen Optionen im Rahmen der Basis- und Schmerztherapie und den eigentlichen „Anti-Osteoporotika“, also den Substanzen, die spezifisch auf die am Knochen-Remodeling beteiligten Zellen einwirken.

Jeweils einzelne Kapitel widmen sich den Basistherapeutika (Calciumsalze und Vitamin D), den älteren Substanzen Calcitonin, Anabolika, Fluorid und Estrogen sowie dann ausführlicher den aktuell im Vordergrund stehenden Therapeutika: Bisphosphonate, Raloxifen, Parathormon und Strontiumranelat. Wichtig sind ergänzende Kapitel zur Möglichkeit von Kombina-

tionen – ein bislang in der Osteoporosetherapie relativ wenig beachtetes Thema – sowie zu interessanten Neuentwicklungen und zum Therapie-Monitoring. Abgerundet wird das Taschenbuch mit den jeweiligen diagnostischen und therapeutischen Aspekten von Sonderformen der Osteoporose, unter anderem Osteoporose bei Kindern oder Männern, Cortison-induzierte Osteoporose, Post-Transplantations-Osteoporose.

Ein insgesamt gut verständlich geschriebenes Werk, das durch ein gutes Nachschlageregister und ein Verzeichnis weiterer wissenschaftlicher Werke und Taschenbücher an Wert gewinnt.

*Prof. Dr. med. Johann D. Ringe,
Leverkusen*

Immunonutrition bei kritisch kranken Patienten

Martin Max, Marburg

Das Ziel der Immunonutrition ist die Beeinflussung systemischer, inflammatorischer Reaktionen wie sie bei kritisch kranken Patienten im Rahmen schwerer Infektionen und Erkrankungen oder nach großen, chirurgischen Eingriffen oder Polytraumatisierung auftreten. Zu den Nährstoffen, die in diesem Zusammenhang untersucht wurden, gehören Aminosäuren wie Glutamin und Arginin, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, Nucleotide und verschiedene Antioxidanzien. Der Nutzen einer solchen Therapie bleibt jedoch vielfach noch ungeklärt, da die vorhandenen Studien klein, in Design und eingeschlossener Patientenpopulation heterogen sind und in der Regel Kombinationspräparate verwenden, bei denen eine Differenzierung der Effekte verschiedener Bestandteile nicht möglich ist. Da auch die verfügbaren Metaanalysen nicht in der Lage sind, die offenen Fragen zur Zielgruppe, Dosierung, Applikationsart und -dauer umfassend zu beantworten, sind die Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften meist vage und ungeeignet, um Rückschlüsse für den Einsatz der Immunonutrition bei kritisch Kranken im Allgemeinen zu ziehen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:356–62.

Eine systemische Entzündungsreaktion kann sich als Folge unterschiedlicher Auslöser wie Infektionen, schweren Erkrankungen, aber auch großen, chirurgischen Eingriffen und Mehrfachverletzungen entwickeln. Der Verlauf der Erkrankung hängt dabei mutmaßlich von der Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Reaktionen ab, die sich in ihrer zeitlichen und individuellen Ausprägung unterscheiden [1]. Versuche, diese Entzündungsreaktion vorteilhaft zu beeinflussen, sind daher schon seit längerem Gegenstand intensiver, wissenschaftlicher Bemühungen. Einer der dabei verfolgten Ansätze besteht in der gezielten Applikation *supranormaler Dosen* bestimmter *Nährstoffe*, die mit der üblichen Ernährung nicht oder nur in deutlich niedrigeren Dosierungen verabreicht werden. Die in verschiedenen Untersuchungen gezeigten pharmakologischen Effekte dieser Nährstoffe reichen dosisabhängig von einer direkten *antioxidativen* Wirkung, über eine Modulation der biologischen Wirksamkeit *inflammatorischer Media-*

toren, bis zur Beeinflussung der *Aktivität und Teilung immunologisch aktiver Zellen*.

Auch wenn einige dieser Substanzen in ersten Studien vielversprechende Wirkungen zeigten, ist die Datenlage insgesamt jedoch meist noch unsicher. Ursächlich dafür ist zum einen die Heterogenität der untersuchten Patienten und, insbesondere bei der enteralen Zufuhr, das Fehlen von Monopräparaten, die eine kausale Zuordnung der vorteilhaften und nachteiligen Effekte zu einem Wirkstoff erlauben.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die Darstellung der für die Immunonutrition gebräuchlichsten Wirkstoffe einschließlich des pathophysiologischen Hintergrunds für ihren Einsatz, der Ergebnisse der vorliegenden randomisierten und kontrollierten Studien und Metaanalysen. Das Fazit für die Praxis stellt die Empfehlungen bestehender Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften für den praktischen Einsatz dar.

Glutamin

Bezogen auf die vorhandene Gesamtmenge ist Glutamin im menschlichen Organismus die bedeutsamste Aminosäure. Es wird vor allem in der Skelettmuskulatur in großen Mengen aus Glutamat und Ammonium-Ionen gebildet und stellt dort etwa 60 % des freien Aminosäuren-Pools dar. Durch eine bedarfsgesteuerte Freisetzung aus dem muskulären Speicher wird Glutamin anderen Organen und Geweben zur Verfügung gestellt, die die Aminogruppen und das Kohlenstoffgerüst der Aminosäure als Substrat beispielsweise für die Glukoneogenese, die Bildung von Ammoniak und die Synthese einer Vielzahl von Zellbausteinen benötigen. Daneben ist Glutamin als Ausgangsstoff für die Bildung wichtiger Antioxidanzien wie

Prof. Dr. med. Martin Max, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg, E-Mail: max@med.uni-marburg.de

Glutathion und Taurin von Bedeutung, als Substrat und Regulator essenziell an der Biosynthese von Nucleotiden, Glykogen und Proteinen beteiligt und stellt für Enterozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Hepatozyten das wichtigste metabolische Substrat dar [2].

Beim Gesunden wird Glutamin nicht zu den essenziellen Aminosäuren gerechnet. Kommt es jedoch nach großen chirurgischen Eingriffen oder durch schwere Infektionen und Erkrankungen zu einer katabolen Stoffwechsellaage, sinken die Blut- und Gewebespiegel von Glutamin, der muskuläre Speicher entleert sich und trotz einer Zunahme der Glutaminsynthese kann der gesteigerte Bedarf nicht gedeckt werden [3]. Daher wird Glutamin beim kritisch Kranken als *fakultativ essenziell* angesehen. Die in normaler Ernährung enthaltene Menge an Glutamin ist jedoch möglicherweise zu gering, um den als Folge der systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) erhöhten Bedarf zu decken.

Schwere Erkrankungen, Verletzungen und Infektionen können durch Zunahme des oxidativen Stresses, der Freisetzung von Zytokinen sowie einer lokalen oder generalisierten Ischämie und Hypoxie als Folge einer veränderten Kapillarperfusion zu einer Störung der intestinalen Barriere und einer Zunahme der intestinalen Permeabilität führen. Hierdurch wird die Translokation von Bakterien und Toxinen erleichtert, die die Barriestörung verstärkt und möglicherweise eine proinflammatorische Antwort der Enterozyten als Grundlage der systemischen Entzündungsreaktion auslösen kann [4]. Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen und der prinzipiellen Bedeutung von Glutamin für sich rasch teilende Zellen, könnte der relative oder absolute Mangel an Glutamin beim kritisch Kranken für die Modulation der Barriestörung des Gastrointestinaltrakts und der systemischen Entzündungsreaktion von Bedeutung sein. Tatsächlich stellt eine erniedrigte Glutamin-Plasmakonzentration in Kombination mit etablierten Scoresystemen einen weiteren Prädiktor für die Sterblichkeit von betroffenen Patienten dar [5].

Vor diesem Hintergrund wurden bei unterschiedlichen Patientengruppen die Effekte einer zielgerichteten Substitution von Glutamin auf den Krankheitsverlauf und das Behandlungsergebnis untersucht. Unklar war dabei weitgehend, welche kritisch kranken Patienten einen Vorteil zeigen könnten und bei welcher Dosis und Behandlungsdauer dieser zu erwarten wäre.

In einer Untersuchung von Houdijk und Mitarbeitern mit insgesamt 80 polytraumatisierten Patienten mit einem Injury Severity Score (ISS) von mehr als 20 Punkten führte die frühe, enterale Applikation von etwa 30 g Glutamin/Tag über einen Zeitraum von wenigstens fünf Tagen gegenüber der Kontrollgruppe (n = 39) bei gleichem Nahrungsvolumen und Nährstoffgehalt zu einer signifikanten Reduktion der Rate von neu aufgetretenen Pneumonien, Bakteriämien und Sepsis [6]. Außerdem bewirkte die Glutamin-Substitution einen signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel von Glutamin und Arginin an Tag 3 bis Tag 5 nach Studieneinschluss und einen geringeren Anstieg der Serumkonzentration der löslichen Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Rezeptoren p55 und p75 an den Tagen 4 bis 7. Eine Reduktion der Inzidenz nosokomialer Pneumonien bei Patienten mit einem „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), die eine mit Glutamin angereicherte enterale Diät erhielten, fanden auch Conejero und Mitarbeiter. Allerdings führte dies nicht zu einer Veränderung von Letalität, Liegedauer oder der Häufigkeit anderer nosokomialer Infektionen [7].

Auch Hall et al. konnten in einer Gruppe von insgesamt 363 Patienten (56 % chirurgisch, 44 % internistisch) keine Vorteile einer enteralen Substitution von Glutamin (Median 19 g/Tag) bei den primären Endpunkten Letalität und Entwicklung einer schweren Sepsis oder den sekundären Endpunkten Liegedauer, Infektion und funktioneller Status nach sechs Monaten zeigen [8]. Ebenso fanden sich keine Unterschiede in der Inzidenz nosokomialer Infektionen bei der Subgruppenanalyse von Patienten mit schwerer Sepsis (n = 81) und

für Letalität und Auftreten einer schweren Sepsis in der Subgruppe der Polytraumatisierten (n = 154) in Abhängigkeit von der Applikation von Glutamin. Auch eine tägliche Glutamin-Dosis von mehr als 20 g hatte gegenüber geringeren Dosierungen keinen positiven Effekt auf das Überleben.

Vergleichbare Ergebnisse erbrachte auch eine erst kürzlich publizierte Studie mit chirurgischen Patienten von Schulman und Mitarbeitern, die keinen Einfluss einer enteralen Gabe von Glutamin auf die Überlebensrate feststellen konnten [9].

Die Effekte einer parenteralen Gabe von Glutamin untersuchten Goeters und Mitarbeiter bei 95 zunächst vollständig parenteral ernährten, polytraumatisierten (21 %) oder chirurgischen (79 %) Patienten mit schwerwiegenden Organdysfunktionen [10]. Auch bei ihnen führte die parenterale Zufuhr von 0,3 g Ananylglutamin/kg Körpergewicht über mindestens fünf Tage im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keiner Veränderung von Liegedauer, Letalität und Glutamin-Plasmakonzentration. Lediglich in der Subgruppe der mindestens neun Tage unter Studienbedingungen behandelten Patienten hatte die parenterale Substitution von Glutamin einen Anstieg der Glutamin-Konzentration im Plasma und eine Verbesserung der 6-Monats-Überlebensrate zur Folge.

Ähnliche Langzeitergebnisse wurden von Griffiths et al. berichtet, die in einer Gruppe von 84 kritisch kranken Patienten (71 % mit Sepsis) keine Reduktion der Inzidenz nosokomialer Infektionen auf der Intensivstation, aber eine Verbesserung der 6-Monats-Überlebensrate in der mindestens fünf Tage parenteral mit Glutamin behandelten Patientengruppe fanden [11].

Zu keinen Veränderungen der Letalität, der Liegedauer, der Häufigkeit der Entwicklung einer Sepsis und der Plasmakonzentration von Glutamin hingegen kam es durch die parenterale Gabe von 20 g Glutamin/Tag in einer Studie von Powell-Tuck et al. mit 168 Patienten (davon 48 % chirurgisch) [12]. Allerdings ist zu dieser Studie einschränkend zu sagen, dass lediglich 25 % der

Patienten auf einer Intensivstation behandelt wurden.

Mit Patienten mit schweren Verbrennungen wurden ebenfalls einzelne Studien durchgeführt, die in kleineren Patientengruppen eine Reduktion der Inzidenz nosokomialer Infektionen [13] und eine Abnahme der Liegedauer und Kosten [14] zeigen konnten. Insgesamt sind die Erfahrungen in diesem Bereich aber noch beschränkt.

Angesichts der zum Teil erheblichen Unterschiede der einzelnen Studien in Bezug auf die Grunderkrankung der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten Glutamin-Dosis und der Dauer der Glutamin-Applikation ist eine abschließende Beurteilung des Nutzens der Gabe von Glutamin schwierig. Ein Versuch stellt die systematische Übersichtsarbeit von Novak und Mitarbeitern aus dem Jahre 2002 dar, die vierzehn Studien mit insgesamt 751 Patienten einschließt [15]. Die Autoren fanden keinen Effekt von Glutamin auf die Letalität. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Liegedauer und der Inzidenz nosokomialer Infektionen bei chirurgischen Patienten, allerdings nicht bei kritisch Kranken im Allgemeinen. Bei der Analyse des Applikationswegs und der verwendeten Dosis führte nur die parenterale Gabe von mehr als 0,2 g/kg pro Tag Glutamin zu einer Reduktion der Letalität und Liegedauer.

Fazit für die Praxis

Vom Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee wird auf der Grundlage der bestehenden Literatur die *enterale Gabe* von Glutamin auf den Einsatz bei *enteral ernährten, kritisch Kranken mit Verbrennungen* und/oder nach *Polytrauma* beschränkt. Bei kritisch kranken Patienten, die eine *parenterale* Ernährung benötigen, wird die *parenterale* Applikation von Glutamin generell angeraten. Eine Empfehlung zur parenteralen Gabe von Glutamin bei enteral ernährten Patienten war den Autoren aufgrund der unzureichenden Datenbasis nicht möglich [16]. Zu Dosierung und Therapiedauer werden

ebenfalls keine Empfehlungen gegeben, die Ergebnisse publizierter Studien legen jedoch einen möglichst *schnellen Einsatz* nach Beginn der Erkrankung [14] und eine Behandlungsdauer von *mindestens fünf Tagen* mit einer Dosis von mindestens 20 g Glutamin/Tag oder 0,2 g Glutamin/kg Körpergewicht pro Tag nahe. Unklarheiten bestehen noch zur Sicherheit hoher Dosen Glutamin bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Vorteile durch den Einsatz von Glutamin bei Patienten mit Pankreatitis sind noch nicht gesichert. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) gibt derzeit noch keine Empfehlungen für den Einsatz von Glutamin beim kritisch Kranken.

Arginin

Wie Glutamin ist auch Arginin beim Gesunden keine essenzielle Aminosäure, sondern kann in der Niere aus Citrullin, einem Produkt des intestinalen Glutamin-Metabolismus, synthetisiert werden. Arginin spielt eine wichtige Rolle als Baustein körpereigener Proteine, ist das einzige Substrat für die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) durch Arginase und ist wesentlich für die Synthese von Harnstoff und Ornithin, einem Ausgangsstoff von Polyaminen und Prolin und damit bedeutsam für Zellwachstum und -differenzierung.

Entzündung und Infektion können zunächst zu einer Zunahme des verfügbaren Arginins durch Proteinkatabolismus und gesteigerte Neusynthese führen. Bei schweren Infektionen kommt es dann jedoch zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von Arginin durch fehlende Nahrungszufuhr und gleichzeitig vermehrtem Bedarf durch Steigerung der Zellproliferation und der Zunahme der Synthese von Akutphaseproteinen und NO. Damit kann Arginin insbesondere bei Patienten mit schwerer Sepsis zu einer essenziellen Aminosäure werden, deren Substitution als Nahrungsbestandteil Vorteile bieten könnte [17]. So führte die parenterale Gabe von Arginin in tierexperimentellen Untersuchungen

zu einer Verbesserung der Splanchnikusdurchblutung, einer Zunahme der Darmmotilität und einer Abnahme des Proteinmetabolismus. Nachteilig war hingegen die teilweise ausgeprägte, NO-vermittelte Hypotonie.

Die verfügbaren Daten zum isolierten Effekt einer Applikation von Arginin beim Menschen sind sehr limitiert, da Arginin in der Regel nur als Bestandteil von enteralen Kombinationspräparaten verabreicht wird. Lorente und Mitarbeiter untersuchten den Effekt einer parenteralen Bolusgabe von 200 mg/kg KG Arginin an sieben Patienten im septischen Schock [18]. Unmittelbar nach Applikation von Arginin kam es zu einer passageren Hypotonie und einem Anstieg des Herzzeitvolumens. Die daraus resultierende Zunahme des Sauerstoffangebots ging mit einer gleichzeitigen Zunahme des Sauerstoffverbrauchs einher.

Tsuei und Mitarbeiter untersuchten die Effekte einer bolusweisen, enteralen Gabe von täglich 30 g Arginin über einen Zeitraum von zwei Wochen bei 25 kritisch kranken Patienten mit einem ISS von mindestens 20 Punkten [19]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Gabe von Arginin zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Arginin und Ornithin. Die Inzidenz von Infektionen war in beiden Gruppen gleich, ein Trend zu einer Verkürzung der Liege- und Beatmungsdauer in der Interventionsgruppe erreichte keine statistische Signifikanz.

Fazit für die Praxis

Aufgrund der sehr beschränkten Datenlage gibt es bisher *keine Empfehlungen* für den isolierten enteralen oder parenteralen Einsatz von Arginin. Empfehlungen zum Einsatz Arginin-angereicherter Kombinationspräparate werden im entsprechenden Abschnitt dargestellt.

Nucleotide

Nucleotide sind die strukturellen Grundbausteine von DNS, RNS und verschiedenen Co-Faktoren und spielen eine zentrale Rolle als zelluläre

Energieträger (z. B. Adenosintriphosphat), „second messenger“ in der zellulären Signaltransduktion, der Synthese von Proteinen und der Zellproliferation. Die Synthese von Nucleotiden ist ein energieverbrauchender Vorgang, so dass der Bedarf an Nucleotiden normalerweise zunächst durch Nahrungsaufnahme und Recycling gedeckt wird. Kommt es zu einer unzureichenden Versorgung mit Nucleotiden sind insbesondere Zellen mit einer hohen Teilungsrate wie Lymphozyten, Makrophagen und Mucosazellen davon betroffen.

Studien zum isolierten Einsatz von Nucleotiden bei kritisch kranken Patienten liegen bisher nicht vor.

Fazit für die Praxis

Nucleotide wurden im Rahmen der Immunonutrition bisher nicht isoliert, sondern nur als Bestandteil von Kombinationspräparaten eingesetzt. Aufgrund fehlender Daten gibt es bisher *keine Empfehlungen* für den isolierten enteralen oder parenteralen Einsatz von Nucleotiden. Empfehlungen zum Einsatz Nucleotid-angereicherter Kombinationspräparate werden im entsprechenden Abschnitt dargestellt.

Omega-3-Fettsäuren

Fette sind nicht nur ein wichtiger Energieträger, sondern auch als Grundbausteine für Zellmembranen, Mediatoren und Hormone für den Menschen von großer Bedeutung. Dabei sind Triglyceride, das heißt Esterverbindungen zwischen Glycerol und Fettsäuren, eine der wichtigsten Untergruppen. Die in ihnen enthaltenen Fettsäuren werden entsprechend ihrer chemischen Struktur in mittelkettige (6 bis 10 Kohlenstoff-Atome) und langkettige (mehr als 10 Kohlenstoff-Atome), sowie in gesättigte (keine Doppelbindungen) und ungesättigte (mindestens eine Doppelbindung) Fettsäuren unterteilt. Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren werden entweder über die Nahrung aufgenommen oder können beispielsweise aus Glucose und Aminosäuren vom Körper selbst synthetisiert werden. Im Gegensatz da-

zu sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren essenziell und der tägliche Bedarf muss über geeignete Nahrung sichergestellt werden.

Bei den langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren unterscheidet man entsprechend der Position der Doppelbindungen zwischen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren.

Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren können als alternative Substrate für die Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen durch Cyclooxygenase und Lipooxygenase genutzt werden. Allerdings weisen die aus Omega-3-Fettsäuren gebildeten Eicosanoide eine 10- bis 100fach geringere biologische Aktivität auf. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Omega-3-Fettsäuren die Bildung proinflammatorischer Zytokine und die Expression von Adhäsionsmolekülen hemmen können und ihr Einbau in die Zellmembran zu einer Veränderung der Fluidität und Signaltransduktion bei bestimmten Zelltypen führt [20].

Tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die enterale Zufuhr von Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA) und Gamma-Linolensäure (GLA) tatsächlich zu einer Abnahme der biologisch hochaktiven Eicosanoide führte und bei nachfolgender Endotoxinapplikation mit einer geringer ausgeprägten Hypotension und Lungenfunktionsstörung einherging.

Auf dieser Grundlage untersuchten Gadek und Mitarbeiter die Effekte einer aus EPA, GLA und verschiedenen Antioxidanzien zusammengesetzten enteralen Nährlösung bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen (ARDS) unterschiedlicher Genese [21]. Gegenüber der Kontrollgruppe (n = 47) kam es in der Interventionsgruppe (n = 51) ab dem 4. Tag zu einer Reduktion der Gesamtzellzahl und Neutrophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage, einer Verbesserung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten, einer Abnahme der Organversagen und insgesamt zu einer Verkürzung der Beatmungs- und ICU-Liegedauer. In einer weiteren Studie von Pacht et al. konnten darüber hinaus eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Interleukin-

8 und Leukotrien B_4 unter enteraler Ernährung mit der Kombination aus EPA, GLA und verschiedenen Antioxidanzien beobachtet werden [22].

Die Effekte einer parenteralen Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren sind bisher nur bei kleinen Patientenkollektiven untersucht. Bei insgesamt 21 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kam es während einer 5-tägigen, parenteralen Gabe von EPA und DHA in der Interventionsgruppe (n = 10) zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von EPA und DHA und einer Zunahme des EPA und DHA-Anteils in der Zellmembran von Monozyten und Leukozyten [23]. Gleichzeitig nahm die Freisetzung der Interleukine-1 β , -8 und -10 sowie des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) nach Stimulation dieser Leukozyten mit Endotoxin um etwa 30 % ab. In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurde die Infusionsdauer einer mit Omega-3-Fettsäuren angereicherten parenteralen Fettemulsion bei Patienten mit septischem Schock auf zehn Tage verlängert [24]. Gegenüber der Kontrollgruppe (n = 5) kam es in der Interventionsgruppe (n = 5) auch in dieser Untersuchung zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von EPA und DHA, einem Anstieg der Synthese von plättchenaktivierendem Faktor (PAF) und einer Zunahme des Thromboxan- A_3/A_2 -Quotienten und der Neutrophilenaktivität.

Auch wenn die vorliegenden Daten, die schon tierexperimentell gezeigten Ergebnisse unterstützen, sind die zugrunde liegenden Patientenzahlen klein und nicht geeignet abschließende Beurteilungen zum Nutzen der Ernährung kritisch kranker Patienten mit Omega-3-Fettsäuren zuzulassen.

Fazit für die Praxis

Auch wenn die Datenlage noch beschränkt ist, besteht seitens der DGEM und dem Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee eine Empfehlung zum enteralen Einsatz von Omega-3-Fettsäuren (EPA, GLA) in Kombination mit Antioxidanzien bei Patienten mit akutem Lungen-

versagen (ARDS) [16, 25]. Für den Einsatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock oder anderen kritisch Kranken hingegen gibt es aufgrund der unzureichenden Daten bisher keine Empfehlung.

Antioxidanzien

Eine inflammatorische Reaktion geht stets mit der Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoff-Sauerstoff-Radikalen einher. Diese für die Immunabwehr wichtigen und unverzichtbaren Moleküle können allerdings ebenso körpereigene Proteine, Polysaccharide, Nukleinsäuren und Fettsäuren in ihrer Struktur verändern und so Schäden an Zellen und Geweben verursachen. Darüber hinaus können sie die Freisetzung von Zytokinen triggern, inflammatorische Kaskaden auslösen und die Expression von Adhäsionsmolekülen steigern und so den Entzündungsprozess weiter unterhalten. Verschiedene Enzyme wie die Superoxid-Dismutase und die Glutathion-Peroxidase aber auch Antioxidanzien wie die Vitamine A, C und E, und Spurenelemente wie Selen und Zink können Radikale inaktivieren und stellen somit einen natürlichen Schutz vor deren unerwünschten Effekten dar.

Bei kritisch kranken Patienten kommt es allerdings zu einer raschen und anhaltenden Reduktion der Plasmakonzentrationen von Antioxidanzien und Enzymaktivitäten [26]. Die enterale oder parenterale Substitution von Antioxidanzien erschien daher schon früh eine Möglichkeit zu sein, die negativen Effekte einer überschießenden, inflammatorischen Reaktion zu kontrollieren.

In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von elf Studien zum Einsatz von Antioxidanzien bei 886 kritisch kranken Patienten mit Verbrennungen, nekrotisierender Pankreatitis, einem systemischen Inflammationssyndrom (SIRS) oder nach chirurgischen Eingriffen und Polytrauma untersucht [27]. Darunter waren einerseits Studien zum Effekt von Monosubstanzen wie *Selen* ($n = 4$),

Zink ($n = 1$) und *Vitaminen* ($n = 3$), andererseits Untersuchungen zur Wirkung einer Kombination *mehrerer Antioxidanzien* ($n = 3$). Die Daten zeigten eine signifikante Reduktion der Letalität, jedoch keinen Einfluss auf die Inzidenz infektiöser Komplikationen. Bei Subgruppenanalysen war die Verbesserung der Überlebensrate allerdings nur für die Studien zu zeigen, die Monopräparate eingesetzt hatten, Kombinationspräparate aus verschiedenen Antioxidanzien hingegen waren ohne Wirkung. Bei den verwendeten Monopräparaten handelte es sich ausschließlich um Zink ($n = 1$) und Selen ($n = 4$). Der Vergleich von Präparaten mit Selen, sei es als Monosubstanz oder als Teil eines Kombinationspräparates, mit Präparaten ohne Selen jedoch ergab keinen signifikanten Effekt auf die Letalität oder die Infektionshäufigkeit. Der Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Gabe der Oxidanzien zeigte eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate für die intravenöse Applikation. Die Analyse für die enterale Gabe erbrachte keinen Vorteil, wobei aber nur eine Studie ausschließlich den enteralen Zugang wählte und die Datenbasis somit zu klein für eine verlässliche Aussage ist.

In einer neueren, noch nicht in die Metaanalyse von Heyland et al. eingeschlossenen Studie untersuchten Crimi und Mitarbeiter bei 216 kritisch kranken Patienten den Effekt einer enteralen Standardernährung mit einem täglichen Zusatz von 500 mg Vitamin C und 400 I.E. Vitamin E in der Interventionsgruppe [28]. Gegenüber der Kontrollgruppe kam es in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Reduktion der Letalität von 67,5 % auf 45,7 % und einer Zunahme der beatmungsfreien Tage im 28-tägigen Beobachtungszeitraum.

Fazit für die Praxis

Unter Berücksichtigung der aktuellen Daten empfiehlt das Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee in der Neuauflage seiner Ernährungsleitlinie nun den Einsatz von Antioxidanzien bei kritisch Kranken [29]. Bei immer noch unzureichender Daten-

lage wird ein intravenöser Einsatz von Selen jedoch weiterhin nicht empfohlen. Seitens der DGEM gibt es bisher keine Empfehlungen zum Einsatz von Antioxidanzien.

Die Heterogenität und teilweise deutlich eingeschränkte Qualität der in die Metaanalyse von Heyland et al. eingeschlossenen Studien, sowie die sehr hohe Sterblichkeit von fast 70 % in der Kontrollgruppe der Untersuchung von Crimi et al. stellen die Allgemeingültigkeit der bestehenden Empfehlungen zum Einsatz von Antioxidanzien jedoch in Frage. Unklar bleiben weiterhin die Fragen des günstigsten Applikationsweges und der geeigneten Dosis. Hier liegen unterschiedlichste Strategien vor, deren für und wider zwar diskutiert wird, deren Effekte bisher aber nicht in geeigneten randomisierten und kontrollierten Studien untersucht wurden.

Klinische Anwendung

Enteral versus parenteral

Die Vorteile einer *frühen enteralen Ernährung* haben sich in den Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften niedergeschlagen und sind heute weitgehend unstrittig [16, 25]. Ebenso unstrittig ist jedoch, dass in Abhängigkeit von der Funktion des Magen-Darm-Traktes auch die parenterale Ernährung ihren Stellenwert zur Ergänzung einer nur unzureichend möglichen enteralen Ernährung hat. Welcher der beiden Wege für eine spezielle, supplementierende Immunonutrition von Vorteil ist, bleibt derzeit weitgehend ungeklärt. Einige Präparate sind nur als enterale, andere nur als parenterale Zubereitungen verfügbar, so dass hier die Frage nach der Applikationsform vom bestehenden Angebot beantwortet wird. Bei anderen Patienten können die Funktion des Magen-Darm-Traktes oder Überlegungen zum wahrscheinlichen Wirkungsort der Immunonutrition eine Rolle spielen. Weiterführende Studien sind notwendig, um die bestehenden Wissenslücken zu füllen und Evidenz-basierte Empfehlungen abgeben zu können.

Tab. 1. Empfehlungen zum Einsatz von Immunonutrition bei kritisch Kranken

	Kritisch Kranke allgemein	Sepsis	Trauma/ Verbrennungen	Akutes Lungenversagen (ALI/ARDS)
Arginin	Kein Vorteil ²	Nicht empfohlen ²	Kein Vorteil ²	Kein Vorteil ²
Glutamin	Parenterale Gabe bei parenteraler Ernährung empfohlen ²	Unzureichende Datenlage ²	Enterale Gabe empfohlen ²	Unzureichende Datenlage ²
Omega-3-Fettsäuren/Antioxidanzien	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²	Enterale Gabe empfohlen ^{1,2}
Antioxidanzien/Vitamine	Enterale oder parenterale Gabe empfohlen ²	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²
Nucleotide	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage
Selen	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²	Unzureichende Datenlage ²
Enterale Kombinationspräparate (Nucleotide, Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Antioxidanzien)	Einsatz nicht empfohlen ² Einsatz bei enteral ernährten (> 2 500 ml/72 h) Patienten empfohlen ¹⁾	Einsatz bei nicht-chirurgischen Patienten mit Sepsis (APACHE II < 15) ¹⁾	Einsatz nicht empfohlen ¹	Unzureichende Datenlage ¹

¹ = Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) [25]² = Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee [16, 29]

Monopräparate versus Kombinationspräparate

Ein großer Teil der Untersuchungen zu Effekten der enteralen Immunonutrition wurde mit Kombinationspräparaten durchgeführt, die in unterschiedlichen Konzentrationen Arginin, Omega-3-Fettsäuren, RNS-Nucleotide, Antioxidanzien und Glutamin enthalten. In der bisher größten Studie von Kieft und Mitarbeitern aus dem Jahre 2005 wurden insgesamt 597 intensivmedizinisch betreute Patienten untersucht. Bei der Auswertung der Daten fanden sich weder in der Intention-to-treat- noch in der Per-protocol-Analyse Unterschiede in primären Patientencharakteristika, Letalität, Liegedauer oder Inzidenz infektiöser Komplikationen zwischen Interventionsgruppe (n = 302 und Kontrollgruppe (n = 295) [30]. Die Zweifel an einer Effektivität dieses Therapieansatzes, der eine Beobachtung der Effekte der einzelnen Komponenten und eine Optimierung ihrer Dosierung unter kontrollierten Bedingungen unmöglich macht, bleiben vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse bestehen. Insbesondere die Verwendung von Arginin mit dem daraus resultierenden Risiko zur Steigerung der NO-Synthese werden von einigen Autoren sogar als zusätzliches Risiko für bestimmte Patientenpopulationen gesehen. Die kontrollierte Untersuchung geeigneter Applikationswege, Dosierungen und Zielgruppen in weite-

ren Studien scheint notwendig, um die nach wie vor bestehenden Fragen wirklich beantworten zu können.

Fazit für die Praxis

Entsprechend der schwierigen Interpretation der vorliegenden Daten gibt es Unterschiede bei den Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften. In den aktuellen Leitlinien des Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee wird von einem Einsatz argininangereicherter, enteraler Kombinationspräparate bei kritisch kranken Patienten generell abgeraten [29]. In den Empfehlungen der DGEM hingegen wird auf der Grundlage der bestehenden Metaanalysen auf einen möglichen Vorteil bei Patienten mit chirurgischer Sepsis verwiesen, sofern diese ausreichend enteral ernährt werden können (> 2 500 ml/72 h) und keinen schweren Krankheitsverlauf haben [25]. Ebenso wird die Gabe derartiger Kombinationspräparate bei nicht-chirurgischen Patienten mit leichter Sepsis (APACHE II < 15) empfohlen. Allerdings weisen die Autoren auf Probleme bei der Identifikation geeigneter Patienten hin, da die Möglichkeit zu einer ausreichenden Ernährung kaum prospektiv sicher festzustellen ist.

Immunonutrition in critical illness

Immunonutrition is aimed to influence the systemic inflammatory reaction following severe infection or disease as well as extensive surgical procedures or trauma. Nutrients who have been used for this purpose include amino acids like glutamine or arginine, omega-3-polyunsaturated fatty acids, nucleotides and several anti-oxidants. However, whether the use of diets enriched with these substances actually improve outcome remains largely unclear, since existing data is based on heterogeneous patient groups and the use of combined preparations which do not allow to identify the specific benefit of a single nutrient. Therefore, existing guidelines are rare and additional studies are required to answer the questions regarding indication, patient selection, dosing and most important potential benefit regarding the impact on outcome.

Keywords: Immunonutrition, sepsis, critical illness, inflammation

Literatur

- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138–50.
- Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004;7:59–70.
- Mittendorfer B, Gore DC, Herndon DN, Wolfe RR. Accelerated glutamine synthesis in critically ill patients cannot maintain normal intramuscular free glutamine concentration. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999;23:243–50.
- De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. Crit Care Med 2005;33:1125–35.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med 2001;27:84–90.

6. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Westorp RI, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772–6.
7. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716–21.
8. Hall JC, Dobb G, Hall J, de Sousa R, et al. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 2003;29:1710–6.
9. Schulman AS, Willcutts KF, Claridge JA, Evans HL, et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med* 2005;33:2501–6.
10. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032–7.
11. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002;18:546–52.
12. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GEA, Obeid O, et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45:82–8.
13. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:2444–9.
14. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wang XR, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:241–5.
15. Novak F, Heyland D, Avenell A, Drover JW, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2029.
16. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355–73.
17. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:S70–4.
18. Lorente JA, Landin L, de Pablo R, Renes E, et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1287–95.
19. Tsuei BJ, Bernard AC, Beárksdale AR, Rockich AK, et al. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J Surg Res* 2005;123:17–24.
20. Hasselmann M, Reimund J-M. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:449–55.
21. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral nutrition in ARDS study group. Crit Care Med* 1999;27:1409–20.
22. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:491–500.
23. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1321–8.
24. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003;29:1475–81.
25. Kreymann G, Ebener C, Hartl W, von Heymann C, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Intensivmedizin. *Aktuel Ernähr Med* 2003;28:S42–50.
26. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1782–6.
27. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31:327–37.
28. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004;99:857–63.
29. Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition and infection in the intensive care unit: what does the evidence show? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:461–7.
30. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, Bindels AJ, et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005;31:524–32.

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

Klinische Studien

Mammakarzinom

Trastuzumab-Applikation und Kardiotoxizität

Die adjuvante Docetaxel-Gabe, gefolgt von einem Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid(FEC)-Regime, verbesserte das Rückfall-freie Überleben bei Frauen mit frühem Brustkrebs im Vergleich zu Vinorelbin plus FEC-Schema. Durch die Gabe des HER2-Antikörpers Trastuzumab bei Frauen mit HER2/neu-überamplifizierenden Tumoren war eine zusätzliche Verbesserung möglich. Bei Gabe von Trastuzumab jeweils vor den anderen Chemotherapeutika wurde keine Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet.

Hintergrund

Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms hat die Überlebensraten der Patientinnen deutlich erhöht. Bei den 15 bis 25 % der Patientinnen mit einer Überamplifikation des HER2/neu-Gens und damit verbundener Überproduktion des HER2-Proteins liegt die Rückfallrate trotz der konventionellen Chemotherapie über der von Frauen mit HER2-negativem Tumor. Dies hat sich mit der Einführung des humanisierten monoklonalen HER2-Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) geändert: In Kombination mit einer Chemotherapie wird bei HER2/neu-positiven Patientinnen das Rückfallrisiko relativ um etwa 50 %, das Todesrisiko um etwa 30 % reduziert. Eine typische Nebenwirkung ist die Entwicklung einer *Herzinsuffizienz*, die bei etwa 1,7 bis 4,1 % der Patientinnen auftritt; bei 10 % sinkt die linksventrikuläre Auswurfraction deutlich. Die Kardiotoxizität wird durch den Einsatz von Anthracyclinen verstärkt. Die Nebenwirkungen verschwinden meist nach Beendigung der Therapie, Informationen über Langzeitwirkungen liegen nicht vor.

In der FinHer-Studie (Finland Herceptin-Study) wurde unter anderem versucht, durch Gabe von Trastuzumab vor anderen kardiotoxischen Substanzen und eine relativ kurze Behandlungszeit die Kardiotoxizität von Trastuzumab zu reduzieren.

Studiendesign

In der offenen Studie erhielten 1010 Frauen mit frühem invasivem Brustkrebs und mindestens einem positiven axillären Lymphknoten oder einem Lymphknoten-negativen Hochrisiko-Tumor (Tumormasse ≥ 20 mm Durchmesser) innerhalb von 12 Wochen nach der Operation zunächst randomisiert 3 Zyklen mit Docetaxel oder Vinorelbin und anschließend in beiden Gruppen 3 Zyklen Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC). Die 232 Frauen mit HER2/neu-überamplifizierenden Tumoren erhielten zusätzlich randomisiert eine 9-wöchige Behandlung mit Trastuzumab oder keine zusätzliche Antikörpertherapie. Die Trastuzumab-Infusionen wurden in wöchentlichen Intervallen ab Tag 1 des Docetaxel- oder Vinorelbin-Zyklus, jeweils vor Applikation der Chemotherapeutika gegeben. Während der FEC-Gabe unterblieb die Trastuzumab-Gabe.

Ergebnisse

Beim primären Studienziel Rückfall-freies Überleben nach 3 Jahren schnitten die Patientinnen unter Docetaxel besser ab als unter Vinorelbin (91 vs. 86 %, $p=0,005$), beim Gesamtüberleben ergab sich keine Differenz ($p=0,15$). Bei der Subgruppe mit HER2/neu-positivem Tumor war das Rückfall-freie Überleben unter Trastuzumab besser als ohne Trastuzumab (89 vs. 78 %, $p=0,01$).

Unter Docetaxel traten mehr Nebenwirkungen auf als unter Vinorelbin (vor allem neutropenisches Fieber, Stomatitis, Alopezie, toxische Effekte auf die Haut, Nagelprobleme, allergische Reaktionen). Nach Docetaxel-Dosisreduktion von 100 mg/m^2 auf 80 mg/m^2 fiel die Nebenwirkungsrate jedoch signifikant. Die Trastuzumab-Gabe war nicht mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction oder Herzinsuffizienz assoziiert, vielmehr hatten die Trastuzumab-behandelten Frauen eine etwas bessere Auswurfraction, berechnet 12 und 36 Monate nach Therapieende.

Fazit und Diskussion

Bei Frauen mit operiertem Mammakarzinom führt die adjuvante Gabe von Docetaxel im Vergleich zu Vinorelbin zu verlängertem Rückfall-freiem Überleben. Bei Frauen mit HER2/neu-überamplifizierendem Tumor verbessert die zusätzliche Trastuzumab-Gabe das Behandlungsergebnis gegenüber nicht Antikörper-behandelten Frauen. Kardi-ale Nebenwirkungen unter Trastuzumab wurden nicht gesehen. Möglicherweise hat die Trastuzumab-Applikation vor Gabe des FEC-Schemas und Radiotherapie sowie die geringe kumulative Epirubicin-Dosis hierzu beigetragen. Weiter unklar ist, über welchen Zeitraum Trastuzumab gegeben werden sollte, um ein optimales Ergebnis zu vertretbaren Kosten zu erzielen. Auch sollte nun untersucht werden, ob Trastuzumab auch von Frauen mit vorgeschädigtem Herzen bei Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen wie der Gabe vor anderen kardiotoxischen Substanzen vertragen wird.

Quellen

- Joensuu H, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
Chien KR. Herceptin and the heart – a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789–90.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Lupus-Nephritis

Mycophenolatmofetil wirksamer als Cyclophosphamid

In einer 24-wöchigen randomisierten, offenen Studie mit Patienten mit Lupus-Nephritis erwies sich Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Cyclophosphamid als wirksamer und sicherer.

Hintergrund

Beim systemischen Lupus erythematoses handelt es sich um eine chronische, lebensbedrohliche Erkrankung, die vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Charakteristisch für die Erkrankung sind Autoantikörper-vermittelte Organschäden und eine durch Antiphospholid-Antikörper verursachte Hyperkoagulabilität. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen liegt bei Erkrankten 10- bis 50-mal höher als bei Nicht-Erkrankten; Komplikationen in Form einer Nephritis treten bei etwa 25 bis 50 % der Patienten auf und gehen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. Die optimale Therapie sollte die über Immunkomplexe vermittelten Reaktionen kontrollieren, das thrombotische Risiko reduzieren, ein Fortschreiten der Atherosklerose verlangsamen und die Abhängigkeit von Glucocorticoiden verringern. Als Standardmittel für schwere Erkrankungen gilt derzeit intravenös verabreichtes Cyclophosphamid (Endoxan®). Allerdings schränken schwere Nebenwirkungen, wie Knochenmarksuppression, hämorrhagische Zystitis, opportunistische Infektionen, maligne Erkrankungen und vorzeitige Gonadeninsuffizienz, die Anwendung ein. Deshalb wird intensiv nach Alternativen gesucht.

Besondere Aufmerksamkeit gilt derzeit Mycophenolatmofetil (CellCept®). Das verhältnismäßig gut verträgliche Immunsuppressivum hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, das für die Purin-Synthese, insbesondere in aktivierten Lymphozyten, benötigt wird. Mycophenolatmofetil soll die Produktion von Antikörpern als Reaktion auf Immunisierungen und die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen hemmen sowie die Entwick-

lung einer Organtransplantation-assoziierten Atherosklerose verzögern. Von diesen Eigenschaften könnten Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, die ein hohes Risiko für vaskuläre Komplikationen besitzen, profitieren.

Studiendesign

In einer 24-wöchigen randomisierten, offenen Studie mit 140 Patienten mit Lupus-Nephritis wurde die Induktionstherapie mit

- Mycophenolatmofetil (initial zweimal täglich 500 mg, erhöht bis auf ein Maximum von dreimal täglich 1000 mg, n=71) mit
- Cyclophosphamid (monatlich i. v.: 0,5 g/m² Körperoberfläche, gesteigert bis auf 1,0 g/m² Körperoberfläche, n=69) verglichen.

Unter den eingeschlossenen Patienten waren Patienten mit hohem Risiko für eine Niereninsuffizienz: 56 % waren Menschen mit dunkler Hautfarbe und 54 % litten an einer diffusen proliferativen Glomerulonephritis.

Patienten, die auf ihre Medikation keine frühe Antwort zeigten, konnten nach 12 Wochen auf die alternative Therapie wechseln. Zusätzliche Maßnahmen, insbesondere die Anwendung von Glucocorticoiden, waren im Studienprotokoll festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde die *komplette Remission* (Normalisierung von Nierenfunktions-Parametern und Beibehalten normaler Ausgangswerte) nach 24 Wochen definiert. Sekundärer Endpunkt war die partielle Remission nach 24 Wochen (Verbesserung von Nierenfunktions-Parametern um 50 %).

Ergebnisse

Nach 12 Wochen zeigten 56 Patienten der Mycophenolatmofetil- und 42 der

Cyclophosphamid-Gruppe befriedigende frühe Antworten. Die Überlegenheit von Mycophenolatmofetil kam in einer Intention-to-treat-Analyse deutlich zum Ausdruck: Bei 16 von 71 Patienten (22,5 %), die Mycophenolatmofetil erhielten, und bei 4 von 69 Patienten (5,8 %), die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, ließ sich eine vollständige Remission feststellen. Der absolute Unterschied betrug 16,7 % (95%-Konfidenzintervall 5,6–27,9 %; p=0,005).

Eine partielle Remission wurde nach 24 Wochen bei 21 von 71 Patienten (29,6 %), die Mycophenolatmofetil erhielten, und bei 17 von 69 Patienten (24,6 %), die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, beobachtet (p=0,51).

Drei Patienten aus der Cyclophosphamid-Gruppe starben, davon zwei während der Behandlung. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Infektionen und gastrointestinale Störungen. Dabei traten schwere Infektionen und Krankenhauseinlieferungen wegen Erbrechen und Dehydratation nur unter Cyclophosphamid auf, während unter Mycophenolatmofetil verstärkt Diarrhöen vorkamen.

Fazit

Bei Lupus-Nephritis konnten mit einer Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil häufiger komplette Remissionen erzielt werden als mit intravenös verabreichtem Cyclophosphamid. Auch das Nebenwirkungsprofil von Mycophenolatmofetil fiel günstiger aus. Unklar ist derzeit, ob und wie lange diese Überlegenheit von Mycophenolatmofetil anhält. Offene Fragen beispielsweise zu Rückfällen oder der optimalen Dosierung und Dauer einer Erhaltungstherapie mit Mycophenolatmofetil sollten in Langzeitstudien untersucht werden.

Quellen

Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–28.

McCune WJ. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2282–4.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Schmerztherapie

Was ist beim neuropathischen Schmerz wirksam?

In einer umfangreichen Metaanalyse randomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass eine Reihe medikamentöser Therapien mit unterschiedlichen Angriffspunkten beim chronischen neuropathischen Schmerz wirksam ist.

Von chronisch neuropathischen Schmerzen spricht man, wenn ein neuropathischer Schmerz länger als 3 bis 6 Monate besteht. Es gibt eine Vielzahl von Therapieansätzen und auch viele Studien, so dass eine Metaanalyse der publizierten Daten an der Zeit war. Die Autoren aus Dänemark und England führten eine solche Analyse auf der Basis von Number needed to treat (NNT, **siehe Kasten**) für die Wirksamkeit und Number needed to harm (NNH) für die Verträglichkeit der Therapie durch. Die Metaanalyse bezieht sich auf alle publizierten Studien bis zum Jahr 2005, wobei die Publikationen aufgenommen wurden, die in englischer Sprache publiziert waren und bei denen es sich um doppelblinde Studien bei Patienten mit neuropathischem Schmerz handelte.

105 randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien wurden in die Analyse aufgenommen. Bei 59 Studien wurde ein Cross-over-Design und bei 46 Studien ein Parallelgruppendesign angewandt. Es gibt 31 Studien

zu Antidepressiva, 39 zu Antikonvulsiva, 11 zu Opioiden, 7 zu NMDA-Antagonisten, 9 zu Mexiletin, 4 zu topischem Lidocain, 3 zu Cannabinoiden, 11 zu Capsaicin und eine Studie zu einem Glycin-Antagonisten.

Eingeschlossen in die Studien wurden Patienten mit zentralem Schmerz nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzung oder multipler Sklerose sowie mit postherpetischer Neuralgie, postoperativen Schmerzen, Trigeminusneuralgie und Polyneuropathien.

Die NNT, um bei einem Patienten eine *mehr als 50%ige Schmerzreduktion* zu erhalten, beträgt für

- trizyklische Antidepressiva 3,1,
- kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer 5,5 und
- reine Serotonin-Wiederaufnahmehemmer 6,8.

Nimmt man *alle Antidepressiva* zusammen, liegt die NNT bei 3,3 und die NNH bei 16.

Carbamazepin wurde fast nur bei der Trigeminusneuralgie untersucht und hat dort eine NNT von 2. Valproinsäure hat eine NNT von 2,8, wurde aber insgesamt nur bei 83 Patienten untersucht. Gabapentin und Pregabalin haben eine NNT von 4,7 und wurden bei über 1 000 Patienten untersucht. Die Opiode haben eine NNT von 2,5 und Tramadol von 3,9. NMDA-Antagonisten sind in Deutschland nicht verfügbar. Die NNT für Cannabinoide war nicht signifikant. Die topische Anwendung von Lidocain, die nur in den Vereinigten Staaten verfügbar ist, hatte eine NNT von 4,4. Bei

zentralen neuropathischen Schmerzen wurden an kleinen Patientenzahlen trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure untersucht, hier liegt die jeweilige NNT zwischen 3 und 10.

Kommentar

Diese große Metaanalyse ist die derzeit beste Übersicht, um dem klinisch tätigen Arzt die Wahl verschiedener Substanzen zur Behandlung *peripherer* und *zentraler neuropathischer Schmerzen* auf einer gewissen evidenzbasierten Grundlage zu ermöglichen.

Die Autoren schlagen vor, bei peripheren neuropathischen Schmerzen die Behandlung zunächst mit trizyklischen Antidepressiva oder kombinierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern zu beginnen und bei nicht ausreichender Wirksamkeit zusätzlich Gabapentin oder Pregabalin einzusetzen. Wenn auch dies nicht ausreichend wirksam ist oder wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von trizyklischen Antidepressiva bestehen, kommen Opiode wie Tramadol oder Oxycodon zum Einsatz.

Für zentrale neuropathische Schmerzen sind am besten wirksam trizyklische Antidepressiva und Lamotrigin. Obwohl es in der Zwischenzeit viele Studien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen gibt, gibt es bisher keine oder nur wenige Studien, die einen direkten Vergleich der einzelnen Substanzen ermöglichen.

Quelle

Finnerup MB, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118:289–305.

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

Number needed to treat (NNT): Die NNT gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen (reziproker Wert der absoluten Risikoreduktion für ein bestimmtes Ereignis)

Number needed to harm (NNH): Die NNH gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, bis ein definiertes unerwünschtes Ereignis auftritt.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Vorhofflimmern

Orale Antikoagulation bleibt Therapiestandard

Eine orale Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2 und 3 ist bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant wirksamer als eine Behandlung mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure.

Hintergrund

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses ist im Schnitt fünfmal so hoch wie bei Personen ohne Vorhofflimmern. Das erhöhte Schlaganfallrisiko besteht sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als alleinigem Symptom wie bei Patienten, die bereits im Rahmen von Vorhofflimmern eine zerebrale Embolie erlitten haben. Standard in der Primär- und Sekundärprävention ist eine orale Antikoagulation, wobei diese außerhalb von Deutschland mit Warfarin durchgeführt wird.

Studiendesign

In diese prospektive randomisierte Studie wurden 6706 Patienten eingeschlossen, die Vorhofflimmern und einen oder mehrere Risikofaktoren für Schlaganfälle hatten. Rund drei Viertel der Patienten waren vor der Randomisierung oral antikoaguliert.

Nach der Randomisierung wurden 3371 Patienten oral antikoaguliert mit einem INR zwischen 2,0 und 3,0 und

3335 Patienten erhielten 75 mg Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) plus Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) in einer Dosis zwischen 75 und 100 mg.

Der primäre Zielparameter war das erstmalige Auftreten eines Schlaganfalls, systemischer Embolien, eines Myokardinfarkts oder vaskulärer Tod.

Ergebnisse

Die Studie begann im Juli 2003 und wurde im August 2005 vom Sicherheitskomitee vorzeitig abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt waren 165 primäre Endpunkte bei den Patienten mit oraler Antikoagulation aufgetreten und 234 in der Therapiegruppe mit Thrombozytenfunktionshemmern. Dies entspricht einem jährlichen Risiko von 3,93 % bzw. 5,60 % mit einer relativen Risikoerhöhung von 44 % für die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits oral antikoaguliert waren und nach der Randomisierung weiterhin oral antikoaguliert wurden, ließ sich ein Trend zu ei-

nem verminderten Risiko für vaskuläre Ereignisse erkennen. Diese Patienten hatten ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko als Patienten, die erst nach der Randomisierung oral antikoaguliert wurden.

Kommentar

Das Ergebnis der ACTIVE-W-Studie ist frustrierend. Leider ist eine Kombinationstherapie mit zwei Thrombozytenfunktionshemmern nicht besser wirksam als die klassische orale Antikoagulation mit Warfarin. Damit bleibt es auch in Zukunft diesen Patienten nicht erspart, sich regelmäßig Gerinnungskontrollen zu unterziehen. Eine wirkliche Überraschung war das Ergebnis, dass mit zwei Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten, die vor Studienbeginn oral antikoaguliert waren, das Blutungsrisiko höher war als bei einer fortgesetzten oralen Antikoagulation.

Quelle

The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903–12.

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

Neu in der AMT: Tabellen zu Arzneimitteln in der klinischen Entwicklung

In der Rubrik „Referiert & kommentiert: Aus Forschung & Entwicklung“ können Sie sich über Arzneimittel in der klinischen Entwicklung informieren. In Tabellen haben wir für Sie indikationsbezogen viel versprechende Arzneistoffe zusammengestellt. Die aufgeführten Arzneistoffe zeichnen sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus aus und befinden sich bereits in Phase II oder III der klinischen Entwicklung, sie sind also bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. Auf Seite 367 finden Sie eine Tabelle mit neuen Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen.

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie von Tumorerkrankungen

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
RPR/INGN 201, Advexin [®] , Introgen Therapeutics, [1–3]	Adenoviraler Vektor (p53); Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (rezidivierendem Plattenepithelkarzinom) und Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC); auch weitere Tumorentitäten	Tumorstadiumshemmung und Apoptoseinduktion durch adenoviralen p53-Gentransfer und Reexpression von funktionfähigem p53-Protein in Krebszellen (bei vielen Krebsarten wird dieser Tumorsuppressor nicht mehr oder nur in mutierter, nicht funktionfähiger Form exprimiert; daher großes Indikationsgebiet)	Intratumorale Injektion		Phase-II läuft (NSCLC, Kombination mit Radiotherapie, Patienten ohne Option für Operation, Chemo-/Radiotherapie); Phase-III läuft (Kopf-Hals-Tumoren, Monotherapie und Kombination mit Chemotherapie); Orphan-Drug-Status, Fast-Track-Status FDA	Viel versprechender therapeutischer Ansatz bei Patienten mit p53-Mutationen (z.B. signifikante Verlängerung des Überlebens); diese Patienten sprechen meist schlecht auf eine zytostatische Chemo- oder Radiotherapie an
EMD 273063 (hu14.18-IL2), Merck, [4]	Immunozytokin = Fusionsprotein aus einem gegen GD2 gerichteten Antikörper und Interleukin 2 (IL-2); Neuroblastom, aber auch malignes Melanom	Bindung des Antikörpers an GD2 (Zellmembran der Tumorzellen) führt zu einer Steigerung der Immunantwort gegenüber dem Tumor: IL-2 triggert Immunantwort gegenüber Krebszellen; (GD2 ist ein Gangliosid, ein komplexes Glykolipid, insbesondere in Nervenzellmembranen; es wird von manchen Tumoren überexprimiert)	Intravenöse Gabe (Infusion)	Hypotension, allergische Reaktionen, verschwommene Sicht, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Phase-I abgeschlossen (Kinder mit therapieresistentem, rezidivierendem Neuroblastom, Melanom); Phase-II läuft (Kinder mit therapieresistentem, rezidivierendem Neuroblastom)	Zielgerichtete Immuntherapie für GD2-positive solide Tumoren, bislang konnte eine Stimulation der Immunantwort und vereinzelt eine antitumorale Wirkung gezeigt werden
Enzastaurin (LY317615), Lilly, [5–7]	Serin-/Threonin-Kinase-Hemmer (Proteinkinase-C-beta [PKC-β], Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt [PI3K/Akt]); Behandlung von Patienten mit rezidiviertem Glioblastoma multiforme, Erhaltungstherapie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom Überexpression von PKC-β mit nach Remission mit Erstlini-	Hemmung der Tumorzellproliferation und der Tumor-induzierten Angiogenese sowie Steigerung der Apoptose durch Inhibition des PKC-β- und PI3K/Akt-Signaltransduktionswegs (beide sind bei vielen Krebsarten aktiviert; beim Non-Hodgkin-Lymphom z.B. ist die Überexpression von PKC-β mit einer schlechteren Prognose der Patienten assoziiert)	Orale Gabe	Thrombozytopenie; Farbveränderungen von Urin und Fäzes (vermutlich durch rot-orange Farbe der Substanz)	Phase-II abgeschlossen; Phase-III läuft (Patienten mit rezidiviertem Glioblastoma multiforme vs. Lomustin; Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom in Remission vs. Placebo)	Viel versprechender Therapieansatz (z.B. Reduktion des Tumorsvolumens bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom); möglicherweise auch zusätzliche Therapieoption für andere Tumoren (z.B. Lungen-, Pankreas-krebs) in Kombination mit Chemotherapie
Ranpirnase, Onconase [®] , Alfacell Corporation, [8]	Zytotoxische Endoribonuclease (RNase, ursprünglich isoliert aus Eizelle/Embryo von Rana pipiens); Behandlung von u.a. Patienten mit malignem Mesotheliom (nicht resektabel) und Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)	Abbau/Hydrolyse von RNS führt in sich schnell teilenden Zellen zur Hemmung der Proteinsynthese, der Zellproliferation sowie zur Induktion von Apoptose	Intravenöse Gabe	In Kombination mit Doxorubicin keine zusätzlichen Nebenwirkungen	Phase-III Monotherapie abgeschlossen (malignes Mesotheliom), Kombinationstherapie läuft; Phase-I/II Monotherapie läuft (NSCLC); Orphan-Drug-Status EMEA, Fast-Track-Status FDA	Neuer Therapieansatz für Mono- und Kombinationstherapie; scheint die Empfindlichkeit gegenüber zytostatischen Chemotherapeutika zu erhöhen, deren Dosis und damit auch Nebenwirkungen können reduziert werden

Literatur

- www.corporate-ir.net/fireye/ir_site.zhtml?ticker=ingn&script=11912&layout=7&item_id='trials.htm'
- Gabrilovich DI. Expert Opin Biol Ther 2006;6: 823–32.
- Swisher SG, et al. Clin Cancer Res 2003;9:93–101.
- Osenga KL, et al. Clin Cancer Res 2006;12: 1750–9.
- Graff JR, et al. Cancer Res 2005;65:7462–9.
- Fine HA, et al. ASCO 2005; Abstract 1504.
- Robertson M, et al. ASH Annual Meeting 2005; Abstract 934.
- www.alfacell.com/products/onconase_profile.htm

HER-2-positives Mammakarzinom

Lapatinib verlängert progressionsfreies Überleben

Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib (Tykerb®) verlängert bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER-2-überexprimierendem Mammakarzinom das progressionsfreie Überleben signifikant. So das Ergebnis einer internationalen randomisierten Phase-III-Studie, das beim ASCO 2006 im Mai in Atlanta vorgestellt und auf einer Pressekonferenz von GlaxoSmithKline diskutiert wurde.

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinasehemmer (Abb. 1), der an EGF- (ErbB1) und HER-2-Rezeptoren (ErbB2) angreift, und zwar sowohl an Homo- als auch an Heterodimeren. Auf dem ASCO 2006 (Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology) im Mai in Atlanta wurden die Ergebnisse einer randomisierten offenen internationalen Phase-III-Studie zum Vergleich von Lapatinib und Capecitabin versus Capecitabin präsentiert (EGF100151).

Die eingeschlossenen Frauen litten an HER-2-positivem, lokal progredientem oder metastasiertem Brustkrebs und waren mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt. Die Behandlung mit Trastuzumab war Einschlussbedingung bei metastasierter Erkrankung. Randomisiert erhielten sie

- Lapatinib 1250 mg oral täglich durchgehend plus Capecitabin 2000 mg/m² Körperoberfläche von Tag 1 bis 14 alle drei Wochen (n=160) oder
- Capecitabin 2500 mg/m² Körperoberfläche täglich oral von Tag 1 bis 14 alle drei Wochen (n=161).

Die Patientinnen (Durchschnittsalter 54 Jahre) wurden bis zur Progression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen behandelt und dann für die Überlebensdaten weiter beobachtet. Sie waren vorher nicht mit

Capecitabin behandelt worden. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (TTP).

Bereits die *erste Zwischenauswertung* der Studie zeigte so deutliche Vorteile beim progressionsfreien Überleben zu Gunsten der mit Lapatinib behandelten Patientinnen, dass die Studie auf Anraten eines unabhängigen Beratergremiums *vorzeitig beendet* wurde. Zum Zeitpunkt dieser ersten Zwischenanalyse (ITT-Analyse) bei 321 Patientinnen waren die Frauen in der Lapatinib-Gruppe mit im Median 8,5 Monaten fast doppelt so lange ohne erneute Tumorprogression geblieben wie die Patientinnen, die kein Lapatinib erhalten hatten (4,5 Monate, p=0,00016). Damit wurde der primäre Studienendpunkt bereits vorzeitig erreicht (Abb. 2). Die mediane Überlebenszeit lässt sich derzeit noch nicht angeben, bislang sind in beiden Gruppen 29 Patientinnen (18 %) verstorben. **Tabelle 1** zeigt die Ansprechraten.

Häufigste *unerwünschte Wirkungen* waren Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom und Hautausschläge in beiden Behandlungsgruppen, wobei die Mehrzahl der Nebenwirkungen dem Schweregrad 1 und 2 zuzuordnen war. Weitere Nebenwirkungen, die bei mehr als 4 % der Patienten im Schweregrad 2 bis 4 beobachtet wurden, waren Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Fatigue, Asthenie und Dyspepsie. Im Capecitabin-Arm kam es zu einem tödlichen Ereignis, das mit der Studienmedikation zusammenhing.

Die Absetzrate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Armen mit 14 bzw. 11 % (Monotherapie) ähnlich. Insgesamt wurden fünf kardiale Ereignisse registriert, die alle asymptomatisch verliefen. Vier traten in der Lapatinib-Gruppe, eins in der Capecitabin-Gruppe auf. Keine Patientin brach die Studie

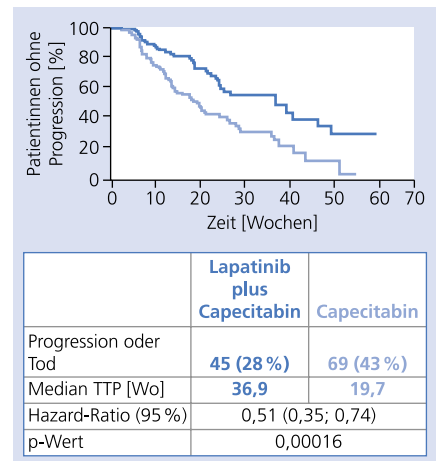


Abb. 2. EGF100151-Studie: Dauer bis zur Tumorprogression bei Behandlung mit Lapatinib plus Capecitabin (n=160) oder mit Capecitabin (n=161) allein

Tab. 1. Ansprechraten von Patientinnen mit HER-2-positivem Mammakarzinom auf eine Therapie mit Lapatinib plus Capecitabin oder Capecitabin allein

	Lapatinib + Capecitabin (n=160)	Capecitabin allein (n=161)
Komplettes Ansprechen	1 (> 1 %)	0 (0 %)
Partielles Ansprechen	35 (22 %)	23 (14 %)
Gesamtansprechen	22,5 %	14,3 %
Stabile Erkrankung	54 (34 %)	40 (25 %)
Krankheitsprogression	18 (11 %)	35 (22 %)
Unbekannt	52 (33 %)	63 (39 %)

wegen erniedrigter linksventrikulärer Auswurfraction ab.

Auffallend war, dass in der Lapatinib-Gruppe weniger Patientinnen mit Hirnmetastasen als erstem Ort der Krankheitsprogression festgestellt wurden. Lapatinib ist ein relativ kleines Molekül, das die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann. Durch die zerebrale Wirkung kann es möglicherweise die Entwicklung von Hirnmetastasen verhindern.

Weitere Studien, in denen die Rolle von Lapatinib im Frühstadium des HER-2-positiven Mammakarzinoms untersucht wird, sind geplant.

Quelle

Prof. Dr. M. Untch, Berlin, Pressekonferenz „Im Blickpunkt: Innovation in der Behandlung weiblicher Tumoren“, Berlin, 28. Juni 2006, veranstaltet von GlaxoSmithKline.

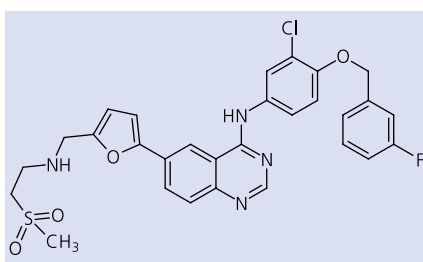


Abb. 1. Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (Tykerb®)

Multiple Sklerose

Neue Behandlungsmöglichkeiten mit Natalizumab

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor, und zwar ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Alpha-4-Integrin. In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit von Natalizumab bei der schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (MS) belegt. Nach Analyse von über 3000 Patientenakten kann das Risiko für eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie als gering erachtet werden. Natalizumab wurde deshalb wieder zur MS-Therapie zugelassen. Die Ergebnisse der klinischen Studien und der Risikobewertung wurden auch bei der (Wieder-)Einführungspressekonferenz der Firma Biogen Idec Mitte Juli in Frankfurt vorgestellt.

Die multiple Sklerose ist charakterisiert durch das Auftreten von entzündlichen Läsionen im Gehirn und Rückenmark, die in entmyelinisierten Plaques und Axonverlust resultieren. Neben einer genetischen Prädisposition scheinen Umweltfaktoren oder Virusinfektionen die Entwicklung einer *autoreaktiven Immunantwort* zu begünstigen, die gegen das Myelin des zentralen Nervensystems gerichtet ist. Im Zentrum der Multiple-Sklerose-Forschung der letzten Jahre stand das Bemühen, die Abfolge von Ereignissen näher zu definieren, die zur Bildung der entzündlichen Herde führen.

Als wichtiger erster Schritt bei der Bildung der Läsionen gilt die Wanderung von Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke. Die Wechselwirkung zwischen $\alpha_4\beta_1$ -Integrin, einem Protein auf der Lymphozytenoberfläche, und dem Adhäsionsmolekül VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), das auf der Oberfläche der Endothelzellen von Blutgefäßen im Gehirn und des Rückenmarks exprimiert wird, vermittelt die Adhäsion und Migration von Lymphozyten in Entzündungsgebiete. Weiterhin kann die Interaktion von $\alpha_4\beta_1$ -Integrin beispielsweise mit Fibronectin und Osteopontin das Überleben, „Priming“ und die Aktivierung von Leukozyten modulieren, die Zugang zum Parenchym des zentralen Nervensystems gewonnen haben. Mit der Entwicklung *selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitoren* (SAM-Inhibitoren) steht eine neue Substanzklasse zur Therapie der multiplen Sklerose zur Verfügung.

Am erfolgversprechendsten ist eine Behandlung der Erkrankung nach wie vor in der *schubförmig-remittierenden Phase*, die durch klinische Exazerbationen, Entzündung und kernspintomographisch nachweisbare Herde im Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist. Weniger gut verstanden sind die Faktoren, die den Übergang von der schubförmig-remittierenden Krankheitsform in die nach wie vor nicht therapierbare sekundär progressive Form begünstigen. Es gibt Hinweise, dass neurodegenerative Vorgänge innerhalb der Plaques das pathologische Substrat für die spätere Krankheitsphase bilden. Die Effektor-mechanismen, die der schubförmigen entzündlichen und der progressiven neurodegenerativen Phase der multiplen Sklerose zugrunde liegen, scheinen völlig unterschiedlich zu sein.

SAM-Inhibitor Natalizumab

Die herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten für die schubförmig-remittierende Krankheitsphase, darunter Interferon beta und Glatirameracetat, senken die jährliche Rückfallrate nur um etwa ein Drittel. Deshalb wurden große Hoffnungen auf Natalizumab gesetzt, einen rekombinanten, humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper gegen Alpha-4-Integrin, eine Untereinheit von $\alpha_4\beta_1$ -Integrin (und $\alpha_4\beta_7$ -Integrin). Der Antikörper soll die Adhäsion aktivierter T-Zellen an Endothelzellen blockieren und damit die Entzündungsmerkmale der Multiple-Sklerose-Plaques reduzieren.

Natalizumab wurde im November 2004 zugelassen, aber bereits nach vier Monaten wieder aus dem Handel genommen, nachdem unter der Therapie mit Natalizumab drei Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), einer seltenen tödlichen Infektion des Nervensystems aufgetreten waren. Im Juni 2006 wurde Natalizumab von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) wieder zugelassen.

Seit Anfang Juli steht es unter dem Handelsnamen Tysabri® auch in Deutschland wieder zur Verfügung, und zwar für Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose, die bereits eine erfolglose Behandlung mit einem Interferon beta hinter sich haben. Patienten, bei denen die Erkrankung rasch fortschreitet (mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr), können Natalizumab auch ohne andere krankheitsmodifizierende Vortherapie erhalten („hot naive patients“). Drei zentrale Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von Natalizumab und nur ein kleines Risiko für das Auftreten einer PML in einem Behandlungszeitraum von zwei Jahren.

Monotherapie mit Natalizumab

Die zwei Jahre dauernde randomisierte, doppelblinde AFFIRM-Studie (Natalizumab safety and efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis) wurde mit 942 Patienten aus Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland durchgeführt. Die Patienten waren seit durchschnittlich 5 bis 6 Jahren erkrankt. Sie hatten in den letzten 12 Monaten mindestens einen Schub erlitten, hatten aber kein Zytostatikum und in den letzten 6 Monaten keine andere krankheitsmodifizierende Substanz (z. B. Interferon beta, Glatirameracetat) erhalten. Natalizumab (300 mg als i. v. Infusion alle 4 Wochen) senkte die jährliche Schubrate um 68 % (**Tab. 1**). Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder, im Kernspintomogramm nachweisbarer Gehirn-läsionen wurde um 83 % reduziert. Das klinische Fortschreiten der Erkrankung ließ sich mithilfe des Alpha-4-Integrin-Antikörpers verlangsamen: Bei 17 % der Patienten unter Natalizumab, aber

Tab. 1. Ergebnisse der zweijährigen Behandlung von MS-Patienten mit Natalizumab als Monotherapie [nach Polman et al., 2006, und Kieseier]

Parameter	Natalizumab	Plazebo	Natalizumab vs. Plazebo
Schubrate			
– im ersten Jahr	0,27 Schübe/Jahr	0,78 Schübe/Jahr	–66 % (p<0,001)
– im zweiten Jahr	0,20 Schübe/Jahr	0,67 Schübe/Jahr	–70 % (p<0,001)
– in zwei Jahren	0,23 Schübe/Jahr	0,73 Schübe/Jahr	–68 % (p<0,001)
Anhaltende Behinderungsprogression*	17 % der Patienten	29 % der Patienten	–42 % (p<0,001)
Neue oder sich vergrößernde Läsionen im T ₂ -gewichteten MRT [n]	1,9	11	–83 % (p<0,001)
Patienten ohne T ₂ -Läsionen	57 %	15 %	
Patienten ohne Rückfall	67 %	41 %	
Patienten ohne jegliche Krankheitsaktivität	28 %	6 %	

* Anstieg des EDSS-Scores (Expanded disability status scale) um 1,0 Punkte (bei Ausgangswerten ≥ 1) oder um 1,5 Punkte (bei Ausgangswert = 0) über mindestens 12 Wochen

bei 29 % der Plazebo-Patienten verlief die Krankheit progredient, Natalizumab reduzierte also den Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression um 42 % (Abb. 1). Ebenso ließ sich das Zeitintervall bis zu einer neurologischen Verschlechterung verlängern.

Die 1-Jahres-Ergebnisse der AFFIRM-Studie lagen bereits zur ersten Zulassung von Natalizumab vor, für die erneute Zulassung wurden jetzt die 2-Jahres-Daten berücksichtigt.

Natalizumab plus Interferon beta

In der zweijährigen SENTINEL-Studie (Safety and efficacy of natalizumab in combination with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis), an der 1171 Patienten aus Europa und den USA beteiligt waren, wurde die Wirkung einer kombinierten Gabe von Natalizumab plus Interferon beta-1a (Avonex®; 30 mg i.m. wöchentlich) und der alleinigen Interferon-Gabe (plus Plazebo) verglichen.

Die Rückfallrate wurde durch die Kombinationstherapie im Vergleich zu Interferon allein von 0,75 auf 0,34 Schübe/Jahr verringert. Das Fortschreiten der Invalidität ließ sich durch die Kombination von 29 % auf 23 % senken. Bemerkenswerterweise sind die Ergebnisse zu den Rückfallraten und der klinischen Progression mit Interferon aus der SENTINEL-Studie fast identisch mit den Ergebnissen der Plazebo-Gruppe aus der AFFIRM-Studie.

PML-Risiko?

Im Verlauf und nach der SENTINEL-Studie kam es zu je einem Fall einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML), ein weiterer trat im Verlauf einer Studie zum Einsatz von Natalizumab bei Morbus Crohn auf. Die PML ist eine von Polyomaviren (z.B. JC-Viren) verursachte demyelinisierende Erkrankung.

Die dokumentierten Fälle waren Anlass für eine detaillierte Analyse der vorliegenden Patientenakten. Auswertbar waren die Daten von 3116 Patienten aus 11 klinischen Studien, die wegen multipler Sklerose, Morbus Crohn oder rheumatoider Arthritis mit Natalizumab behandelt worden waren. Die Überprüfung möglicher PML-Fälle ergab keine neuen Erkrankungen. Das Risiko für eine PML wurde auf etwa 1 unter 1000 Patienten geschätzt, die durchschnittlich über 17,9 Monate mit Natalizumab behandelt worden waren.

Da alle drei dokumentierten PML-Fälle bei einer Kombinationstherapie auf-

getreten sind, ist Natalizumab nur für die Monotherapie zugelassen. Die Gabe von Glucocorticoiden bei akuten Schüben ist allerdings möglich.

Gute Verträglichkeit

Natalizumab wurde gut vertragen, was sich auch in geringen Studienabbruchraten widerspiegelt. Aufgrund von Nebenwirkungen brachen in der Monotherapie-Studie 6 % (Plazebo: 4 %) der Patienten ihre Teilnahme ab. Signifikant häufiger als in der Plazebo-Gruppe traten hier in der Natalizumab-Gruppe Erschöpfung (27 % vs. 21 %), allergische Reaktionen (9 % vs. 4 %) und Überempfindlichkeitsreaktionen (<1 % vs. 0 %) auf. Häufiger als in der Plazebo-Gruppe kam es auch zu Kopf- und Gelenkschmerzen. Infektionen waren in beiden Gruppen gleich häufig, schwere Infektionen traten bei 3,2 % der Verum- und 2,6 % der Plazebo-behandelten Patienten auf.

Infusionsreaktionen, also unerwünschte Wirkungen innerhalb von zwei Stunden nach Infusionsbeginn, traten bei 24 % der Natalizumab-behandelten Patienten und 18 % der Vergleichsgruppe auf (p=0,04). Nach Natalizumab-Infusion kam es bei 25 Patienten (4 %) zu einer Hypersensitivitätsreaktion.

Bei 37 Patienten (6 %) kam es zur anhaltenden Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab. Dies war mit einer Zunahme an Infusionsreaktionen und Wirkungsverlust verbunden. Bei anhaltender Bildung von Antikörper muss Natalizumab deshalb abgesetzt werden. Vor der Um- oder Einstellung auf Natalizumab sollte ein unauffälliges weißes Blutbild nachgewiesen werden, akute Infekte sowie schwere rezidivierende Infekte in der Vorgeschichte sind auszuschließen. Die Therapie wird von einem Pharmakovigilanzprogramm begleitet, in dem unter anderem das Auftreten opportunistischer Infektionen überwacht wird.

Fazit

Natalizumab ist ein wirksames, gut verträgliches Medikament zur Behandlung der multiplen Sklerose. Die Verringerung der Schubrate um 68 % über

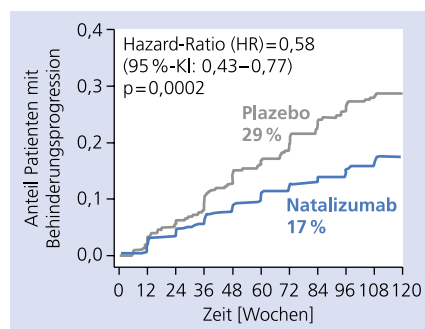


Abb. 1. Natalizumab verzögert die Progression der anhaltenden Behinderung [nach Polman et al., 2006]

zwei Jahre ist wesentlich ausgeprägter als bei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (z.B. Interferon beta, Glatirameracetat). Des Weiteren bremst Natalizumab die Behinderungsprogression erkennbar. Bei einem Einsatz bis zu zwei Jahren scheint die Substanz bei alleiniger Gabe relativ sicher zu sein. Wünschenswert wären Methoden, mit denen Risikopatienten für eine PML herausgefiltert werden könnten und mit denen während der Therapie bestimmt werden könnte, ob das JC-Virus aus seinem latenten Zustand in der Niere heraus wieder virulent geworden ist. Die längerfristige Wirksamkeit und vor allem Sicherheit von Natalizumab wird Gegenstand des Pharmakovigilanzpro-

gramms sein, das die erneute Markteinführung begleitet. Bis hierzu Erkenntnisse vorliegen, sollte Natalizumab Multiple-Sklerose-Patienten mit einem längeren Krankheitsverlauf und hohem Invaliditätsrisiko vorbehalten bleiben. Die Verordnung von Natalizumab ist auf Neurologen begrenzt.

Quellen

- Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
- Rudick RA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–23.
- Yousry TA, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal

cal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924–33.

Frohman EM, et al. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942–55.

Ropper AH. Selective treatment of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:965–7.

Langer-Gould A, Steinman L. What went wrong in the natalizumab trials? *Lancet* 2006;367:708–10.

Prof. Dr. med. Britta Engelhardt, Bern, Prof. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Göttingen/Bochum, Pressekonferenz „Tysabri® – eine neue Substanzklasse bei multipler Sklerose. Effektivere Schubreduktion durch neuartigen Wirkmechanismus“, Berlin, 18. Juli 2006, veranstaltet von Biogen Idec.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen/hol

Postmenopausale Frauen mit niedriger Knochenmasse

RANKL-Antikörper reduziert Knochenabbau

Der monoklonale Antikörper Denosumab bindet an den Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) und verhindert damit die Osteoklasten-Differenzierung. In einer Phase-II-Studie konnte mit subkutanen Denosumab-Gaben alle drei oder alle sechs Monate der Knochenabbau bei postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochenmasse verringert werden.

Die steigende Osteoporose-Inzidenz belastet zunehmend das Gesundheitssystem, steigert aber auch die Forschungsanstrengungen zur Entwicklung neuer Substanzen mit bisher noch nicht bekannten Wirkungsmechanismen. Ein neues Ziel bietet der Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL). RANKL ist ein von osteoblastischen Stromazellen exprimiertes Protein, das zur Tumornekrosefaktor-Superfamilie gehört. Es bindet unter anderem an den Receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK) und ist der primäre Mediator für die Differenzierung, Aktivierung und das Überleben der Osteoklasten. So ist RANKL verantwortlich für die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption bei einer Reihe physiologischer und pathophysiologischer Zustände. Der endogene Regulator der RANKL-RANK-Interaktion

ist das ebenfalls von Osteoblasten produzierte Osteoprotegerin, ein löslicher Rezeptor, der an RANKL bindet und damit die Osteoklasten-Entwicklung hemmt (Abb. 1).

Pharmakologisch können die endogenen Effekte von Osteoprotegerin durch spezifisch an RANKL bindende Antikörper vermittelt werden. Ein solcher Antikörper ist Denosumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Selektivität und Spezifität an RANKL bindet und die RANKL-RANK-Interaktion blockiert. In einer Phase-II-Studie sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab bei Frauen mit einer geringen Knochenmineraldichte untersucht werden.

Klinische Studie

Die 412 postmenopausalen Frauen mit einer niedrigen Knochendichte (T-Score

–1,8 bis –4,0 an der Lendenwirbelsäule oder –1,8 bis –3,5 am proximalen Femur) erhielten randomisiert über 12 Monate Denosumab subkutan entweder alle drei Monate in einer Dosierung von 6, 14 oder 30 mg oder alle sechs Monate in einer Dosierung von 14, 60, 100 oder 210 mg oder offen das Bisphosphonat Alendronsäure (z.B. Fosamax®) 70 mg einmal wöchentlich oder Placebo. Zusätzlich nahmen alle Frauen täglich 1 g Calcium und 400 I.E. Vitamin D als Supplement. Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung der mit DEXA gemessenen Knochendichte der Lendenwirbelsäule zwischen Studienbeginn und Studienende.

Studienergebnisse

Die zwölfmonatige Behandlung mit Denosumab führte zu einer Steigerung der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte zwischen 3,0 und 6,7 %, verglichen mit einem Zuwachs von 4,6 % bei der Gabe von Alendronsäure und einem Verlust von 0,8 % bei Placebo-Gabe. Die Knochendichte der Hüfte stieg bei der Therapie mit Denosumab um 1,9 bis 3,6 %, verglichen mit einem Zuwachs von 2,1 % bei Patienten, die Alendronsäure erhielten, und einem Verlust von 0,6 % bei der Gabe von Placebo. Bei den Messungen des distalen Drittels des Radius

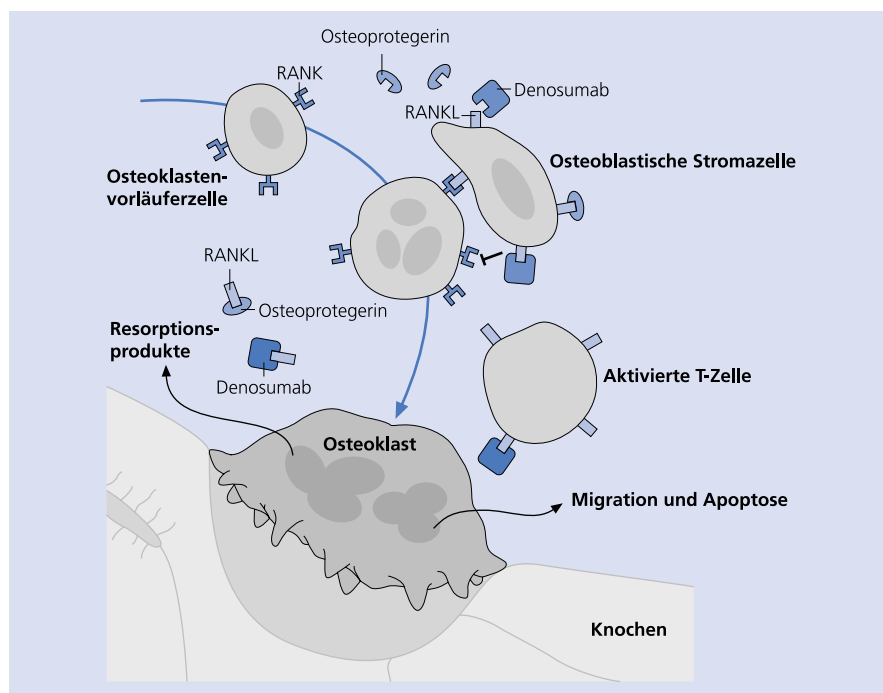


Abb. 1. Physiologie der Osteoklastenbildung und Hemmung durch Denosumab:

Das Protein RANKL spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu Osteoklasten. Denosumab hemmt ähnlich wie der physiologische lösliche RANKL-Rezeptor Osteoprotegerin die Wirkung von RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand).

ergaben sich Zuwächse von 0,4 bis 1,3 und 0,5 % und einer Abnahme um 2 % mit Placebo.

Die Werte des Serum-C-Telopeptids, einem Marker für den Knochenstoffwechsel, fielen bereits drei Tage nach der Denosumab-Gabe auf die tiefsten Werte. Dieser suppressive Effekt auf den Knochenstoffwechsel schien dosisabhängig zu sein – niedrigere Dosierungen hatten kürzere Wirkzeiten.

Verträglichkeit

Zwei Frauen entwickelten unter Denosumab Denosumab-bindende, nicht-neutralisierende Antikörper (eine nach einem Monat, eine nach zwölf Monaten), die therapeutischen Effekte waren bei diesen Frauen aber vergleichbar mit

denen der anderen Studienteilnehmerinnen. Unter Denosumab traten bei 1,9 % der Frauen Neoplasien und 1,0 % schwere Infektionen auf. Unter Alendronsäure oder Placebo traten diese Nebenwirkungen nicht auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Fazit und Diskussion

Bei postmenopausalen Frauen mit einer geringen Knochenmasse führt die subkutane Gabe des RANKL-Antikörpers Denosumab zu einer gesteigerten Knochendichte und zu einer Verminderung der Knochenresorption. Damit erscheint der Antikörper für die Osteoporose-Therapie prinzipiell als geeignet. Der Knochendichtezuwachs erfolgt sowohl an Trabekel-reichen Knochen wie der

Lendenwirbelsäule als auch an Kortikalis-reichen Knochen wie Schenkelhals, Hüfte und das distale Drittel des Radius. Obwohl in der Studie keine Dosis-Wirkungsanalyse präspezifiziert worden war, liefert die deskriptive Statistik Hinweise, dass 30 mg Denosumab alle drei Monate oder 60 mg alle sechs Monate optimale Dosierungen darstellen. Der Abfall der Serum-C-Telopeptid-Werte ist nach drei Tagen erreicht.

Noch weiter abgeklärt werden muss die Wirkung von Denosumab auf andere, ebenfalls RANK exprimierende Zellen, wozu auch dendritische Zellen, T- und B-Zellen gehören. Dadurch könnten sich eventuell immunologische Veränderungen ergeben, weshalb auch der Entwicklung von Neoplasmen und nicht weiter spezifizierten Infektionen Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte – wenngleich ihr Auftreten in dieser Studie statistisch nicht signifikant gegenüber den anderen Behandlungsgruppen war.

Insgesamt erscheint der Therapieansatz aber viel versprechend für die Osteoporose-Therapie. Möglicherweise lassen sich mit RANKL-Antikörpern auch andere, mit einem erhöhten Knochenabbau einhergehende Zustände behandeln, beispielsweise im Rahmen eines multiplen Myeloms, bei tumorassoziierten Hyperkalzämien oder bei einem Hyperparathyreoidismus.

Quellen

- McClung MR, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–31.
Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006;354:860–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Therapiehinweise

Amerikanische Gesellschaft für Endoskopie

Neue Empfehlungen zur Antikoagulation bei Endoskopie

Die Amerikanische Gesellschaft für Endoskopie hat neue Leitlinien für die Antikoagulation im Rahmen endoskopischer Eingriffe herausgegeben. Dabei werden die Risikobedingungen für ein thromboembolisches Ereignis gegenüber dem Risiko des Eingriffs abgewogen.

Zum Management einer Antikoagulation im Rahmen endoskopischer Eingriffe gibt es in der klinischen Praxis immer wieder Fragen. Die Amerikanische Gesellschaft für Endoskopie hat jetzt neue Leitlinien zum Umgang mit Heparin und Thrombozytenfunktionshemmern, die nicht über eine Cyclooxygenase-Hemmung wirken, herausgegeben. Diese komplettieren die bereits 2002 publizierten Empfehlungen zu Phenprocoumon (Marcumar®), Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) und nichtsteroidale Antirheumatika.

Die Vorgehensweise im Einzelfall orientiert sich zum einen am vorliegenden Risiko für ein thromboembolisches Ereignis (Tab. 1), zum anderen am Risiko des Eingriffs (Tab. 2).

Bei Patienten mit einem hohen Prozedurenrisiko und einem hohen thromboembolischen Risiko sollte bei einer oralen

Antikoagulation das Cumarin-Präparat drei bis fünf Tage vor der Intervention abgesetzt und die Antikoagulation mit einem Heparin-Präparat fortgeführt werden, sobald der INR-Wert unter den therapeutischen Zielwert gesunken ist. Bei hohem Prozedurenrisiko und einem niedrigen Thromboembolie-Risiko ist nach Absetzen des Cumarin-Präparats eine Heparin-Gabe nicht erforderlich. Stattdessen sollte die Antikoagulation nach der Intervention sofort wieder aufgenommen werden.

Bei niedrigem Prozedurenrisiko ist unabhängig vom thromboembolischen Risiko des Patienten eine Veränderung der Antikoagulation nicht erforderlich. Wenn der INR-Wert jedoch oberhalb

Tab. 2. Risiken endoskopischer Eingriffe

Hohes Blutungsrisiko
– Polypektomie
– Biliäre Sphinkterotomie
– Pneumatische Dilatation oder Bougierung
– Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)
– Endosonographisch geführte Feinnadelpunktion
– Laserablation und -koagulation
– Varizenblutung
Niedriges Blutungsrisiko
– Diagnostische Endoskopie
– Ösophago-Gastro-Duodenoskopie plus Biopsie
– Flexible Sigmoidoskopie plus Biopsie
– Koloskopie plus Biopsie
– Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ohne Sphinkterotomie
– Biliärer oder Pankreasstent ohne endoskopische Sphinkterotomie
– Endosonographie ohne Feinnadelpunktion
– Enteroskopie

Tab. 1. Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis im Rahmen eines endoskopischen Eingriffs

Hohes Risiko
– Vorhofflimmern bei Herzklappenerkrankungen
– Künstliche Mitralklappe
– Künstliche Herzklappe mit vorausgegangener Thromboembolie
Niedriges Risiko
– Tiefe Venenthrombose
– Unkompliziertes oder anfallsartiges, nicht mit der Herzklappe in Verbindung stehendes Vorhofflimmern
– Bioprothetische Herzklappe
– Künstliche Aortenklappe

des therapeutischen Bereichs liegt, sollte der Eingriff, soweit möglich, verschoben werden.

Bei bestehender Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin empfiehlt es sich, bei einem hohen Prozedurenrisiko mindestens 8 Stunden vor dem Eingriff keine Injektion mehr zu verabreichen. Bei niedrigem Prozedurenrisiko ist diese Vorsichtsmaßnahme nicht erforderlich.

Für Patienten, die einen Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen, empfehlen die Leitlinien ein differenziertes Vorgehen. Wie in einer weiteren Leitlinie ausgeführt, können bei Patienten, die Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen, bei nicht präexistierenden Blutgerinnungsstörungen alle endoskopischen Eingriffe, also auch solche mit einem hohen Prozedurenrisiko, durchgeführt werden. In der vorliegenden Leitlinie wird interessanterweise empfohlen, Clopidogrel (z. B. Plavix®) oder Ticlopidin (z. B. Tiklyd®) mindestens eine Woche vor dem geplanten Eingriff abzusetzen, falls der Eingriff mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert ist. Bei niedrigem Blutungsrisiko kann der Eingriff unter fortlaufender Clopidogrel- oder Ticlopidin-Therapie durchgeführt werden.

Quellen

Prof. Christian Eil, Wiesbaden, Vortrag „Endoskopie und Antikoagulation“ im Rahmen des Gastro-Update 2006, Wiesbaden, 11. März 2006.

Zuckerman MJ, et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2005;61:189–94.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Orale Mukositis

Kausale Therapie verfügbar

Der rekombinante Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin verringert Inzidenz und Dauer der schweren oralen Mukositis nach myelosuppressiver Chemo- und Radiotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie den Bedarf an Opioiden. Diese Daten wurden auf einer von der Firma Amgen veranstalteten Pressekonferenz im März 2006 in Hamburg vorgestellt.

Ein erhöhtes Mukositis-Risiko besteht bei vielen Tumorthérapien wie beispielsweise Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation, Standard-Chemotherapie bei gastrointestinalen Tumoren und Chemotherapie plus lokaler Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren. Patientenspezifische Faktoren (z.B. schlecht sitzende Zahnprothesen, Parodontose, schlechter Ernährungszustand, niedriger Ausgangswert der Neutrophilen, höheres Alter) lassen das Risiko einer Mukositis noch steigen. Nach einer Hochdosis-Konditionierungstherapie entwickeln 86 bis 99 % der Patienten eine orale Mukositis und davon können bis zu 70 % keine feste Nahrung (Schweregrad 3) oder keine Flüssigkeit mehr schlucken (Grad 4). Die Chemo- und Radiotherapie zerstört die Epithelschicht der Schleimhaut und es bilden sich tiefe, schmerzhafte Aphthen und Ulzerationen. Diese sind nicht nur sehr belastend für die Patienten, sondern erhöhen auch das Risiko für zusätzliche Komplikationen wie febrile Neutropenien und Notwendigkeit der vollständig parenteralen Ernährung.

Mit dem rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) Palifermin (Kepivance®) kann diese schwere Nebenwirkung kausal therapiert werden. Der endogene Keratinozyten-Wachstumsfaktor gehört zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren und wird nach Verletzung von Epithelzellen gebildet. Nach Bindung an den KGF-Rezeptor wird die Proliferation, Differenzierung und Migration von Epithelzellen angeregt. Im Unterschied zum endogenen fehlen beim rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktor die ersten 23 N-terminalen

Aminosäuren, was zu hoher Proteininstabilität führt.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit 212 Patienten mit Leukämien und Lymphomen erhielten die Patienten an jeweils drei aufeinander folgenden Tagen vor und nach einer Konditionierungstherapie aus fraktionierter Ganzkörperbestrahlung und Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation entweder Palifermin (60 µg/kg täglich i. v.) oder Placebo.

Bei Gabe von Palifermin traten signifikant weniger schwere orale Mukositiden Grad 3 und 4 auf als bei Placebo-Gabe (63 vs. 98 %; $p < 0,001$) (Abb. 1), die mediane Dauer der Mukositis verringerte sich von neun auf drei Tage ($p < 0,001$) (Abb. 2). Zusätzlich verringerte sich bei Palifermin-Gabe der Verbrauch von Opioid-Analgetika (Median: 212 vs. 535 mg Morphin-Äquivalente, $p < 0,001$) und die Dauer der Opioid-Einnahme (Median: 7 vs. 11 Tage; $p = 0,0001$) signifikant.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautausschlag, Juckreiz, Hautrötungen, Ödeme, Beschwerden an der Zunge und Geschmacksveränderungen.

Bisher gibt es keinen Hinweis, dass Palifermin auch das Wachstum von Tumoren anregt und den Behandlungserfolg negativ beeinflusst. In einer retrospektiven Auswertung gepoolter Daten aus doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien der Phase II und III wurde der langfristige Effekt von Palifermin auf das Überleben und das Auftreten von Sekundärmalignomen bei Hochrisiko-Lymphom-Patienten untersucht. Nach einer medianen Dauer von 23,3 Monaten Behandlung mit Palifermin ($n = 152$) und 23,5 Monaten Placebo-

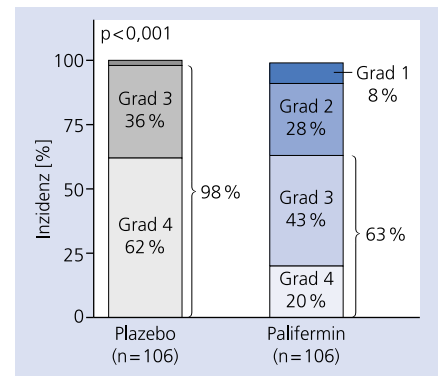


Abb. 1. Einfluss der Gabe des rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktors Palifermin auf die Inzidenz schwerer oraler Mukositis bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen, die sich einer Konditionierungstherapie vor Stammzelltransplantation unterzogen

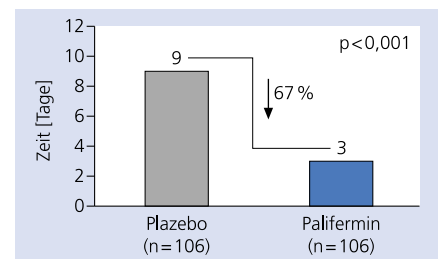


Abb. 2. Einfluss der Gabe des rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktors Palifermin auf die mediane Dauer schwerer oraler Mukositis bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen, die sich einer Konditionierungstherapie vor Stammzelltransplantation unterzogen

Gabe ($n = 146$) verstarben vor allem innerhalb der ersten 12 Monate nach Randomisierung 30 % der Patienten aus der Palifermin- und 27 % aus der Placebo-Gruppe meist an den Folgen der Grunderkrankung. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben waren vergleichbar. Sekundäre Malignome traten bei 3 % der Patienten der Palifermin- und bei 4 % der Placebo-Gruppe auf (neun Non-Hodgkin-, zwei Hodgkin-Lymphome).

Quelle

Prof. Dr. Monika Engelhardt, Freiburg, Pressekonferenz „Aufbruch in eine neue Zeit: Kepivance® – erste und einzige Therapie bei oraler Mukositis“ im Rahmen des 32nd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation veranstaltet von Amgen, Hamburg, 20. März 2006.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Wechseljahre

Weniger Brustkrebs nach alleiniger Estrogen-Therapie bei hysterektomierten Frauen?

Frauen, die nach einer Hysterektomie ausschließlich Estrogene als Hormonersatztherapie in den Wechseljahren erhalten, haben meist kein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Bei Behandlung mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) zeigte sich tendenziell sogar eine Reduktion des Brustkrebsrisikos. Auffällige Mammographie-Befunde waren jedoch bei mit Estrogen behandelten Frauen häufiger als unter Placebo.

In der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten WHI (Women's health initiative)-Studie wurden Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen in Hinblick auf koronare Herzerkrankungen (KHK), Schlaganfälle, Osteoporose und Brustkrebs untersucht.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da vermehrt Schlaganfälle auftraten und das Risiko für koronare Herzkrankheit nicht, wie erwartet, gesenkt werden konnte. Frauen ohne vorangegangene Hysterektomie, die zum Schutz vor einer Hyperplasie der Gebärmutter-schleimhaut eine Estrogen/Gestagen-Kombination erhielten, mussten zudem einen signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos hinnehmen.

Bei 10739 zuvor hysterektomierten Frauen, die nur mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen oral (z. B. Presomen 0,6) behandelt wurden, zeigte sich überraschenderweise ein gegenüber Placebo reduziertes Krebsrisiko.

Die Studienteilnehmerinnen waren zu Studienbeginn zwischen 50 und 79 Jahre alt. Bei 41 % der Frauen waren neben der Gebärmutter auch die Eierstöcke entfernt worden. Verum- und Placebo-Gruppe waren in Bezug auf ihre Anamnese vergleichbar, insbesondere bezüglich des individuellen und familiären Brustkrebsrisikos. Die Probandinnen erhielten die Medikation für durchschnittlich 7,1 Jahre.

Im Durchschnitt sank das Risiko, während der Studiendauer an invasivem

Brustkrebs zu erkranken, bei der Gabe von konjugierten equinen Estrogenen im Vergleich zur Gabe von Placebo nicht signifikant auf 0,80 (=Hazard Ratio [HR]; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,62–1,04; $p=0,09$).

Einen schützenden Effekt hatte die Estrogen-Gabe vor allem bei Frauen, die ohnehin ein niedriges individuelles und familiäres Krebsrisiko hatten und nie zuvor an einer gutartigen Veränderung der Brust erkrankt waren.

Kein Nutzen für Risikopatientinnen

Ein durch konjugierte equine Estrogene erhöhtes Risiko hatten Frauen mit familiärer Vorbelastung (HR=1,75; 95%-KI 0,95–3,22), hohem individuellen Brustkrebsrisiko (HR=1,28; 95%-KI 0,83–1,97) und wiederholter Biopsie in der Vorgeschichte (HR=2,54; 95%-KI 0,73–8,86), die Risikoerhöhungen sind allerdings nicht signifikant.

Bei Frauen, die zuvor noch keine Hormone in der Postmenopause eingenommen hatten, wurde eine schützende Wirkung durch die Hormon-Gabe beobachtet. Bei vorbehandelten Frauen blieb das Risiko auch mit der erneuten Hormon-Gabe auf dem – gegenüber Placebo – niedrigeren Niveau konstant.

Tumorgroße abhängig von Hormon-Therapie?

Bei Frauen mit Hormon-Therapie waren die Tumoren im Durchschnitt größer als bei der Gabe von Placebo (1,8 cm vs. 1,5 cm; $p=0,03$) und es waren häufiger

bereits Lymphknoten betroffen (35,5 % vs. 23,3 %; $p=0,07$).

Seltener Estrogen-Rezeptor-positive Tumoren unter Hormon-Therapie?

Das Risiko, an einem Estrogen-Rezeptor-positiven (ER+) Tumor zu erkranken, war unter der Estrogen-Gabe stärker reduziert (HR=0,78; 95%-KI 0,57–1,06) als das für einen Rezeptor-negativen Tumor (HR=0,92; 95%-KI 0,49–1,72). Dieser Befund widerspricht der gängigen Vorstellung, dass ER+-Tumoren durch Estrogen-Gaben stimuliert werden.

Häufiger auffällige Mammographie-Befunde?

Nach dem ersten Behandlungsjahr und in allen folgenden Jahren gab es unter der Hormon-Therapie häufiger auffällige Mammographie-Befunde als unter Placebo. Deutlich häufiger wurde vom untersuchenden Arzt eine kurzfristige Kontrolluntersuchung empfohlen. 198 zusätzliche Biopsien ohne Krebsdiagnose erfolgten in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (747 vs. 549).

Fazit und Kommentar

Anders als eine Estrogen/Gestagen-Kombination bietet die Behandlung mit konjugierten Estrogenen alleine für einige hysterektomierte Frauen in der Postmenopause möglicherweise einen Schutz vor Brustkrebs. In Anbetracht der Unterschiede zwischen den Untergruppen der Studie und wegen des individuellen Thromboembolie-Risikos, muss die Substitution im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Quelle

Stefanick ML, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006;295:1647–57.

Bettina Schmitt-Hönl,
Furtwangen

Sexuell übertragbare Erkrankungen

Aktualisierte Leitlinie der CDC veröffentlicht

Im August 2006 wurde die aktualisierte Leitlinie zur Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlicht.

Bei der Erarbeitung dieser Leitlinie fanden – sofern relevant – vier Aspekte besondere Berücksichtigung:

- die mikrobiologische Heilung,
- die Verminderung von Zeichen und Symptomen der Erkrankung,
- die Prävention von Folgekrankheiten und
- die Prävention der Übertragung.

Neben der Therapie werden insbesondere auch die Prävention (z. B. Impfung,

Postexpositionsprophylaxe) und die Diagnostik berücksichtigt.

Bei einigen der Erkrankungen, wie Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder chronischen Infektionen mit Hepatitis-B(HBV)- oder -C(HCV)-Viren, beschränken sich die Autoren auch im Wesentlichen auf diese beiden Punkte und verweisen für die entsprechenden Empfehlungen zur Therapie auf spezielle Publikationen und Spezialisten der jeweiligen Fachgebiete.

Die Therapieempfehlungen der einzelnen sexuell übertragbaren Erkrankungen werden, sofern sie nicht direkt aufgeführt sind (z. B. Infektionen mit humanem Papilloma-Virus, HBV-Infektionen), sortiert nach Infektionen, die zu einem bestimmten Krankheitsbild, wie genitale Ulzera (z. B. bei Syphilis, Infektionen mit Treponema pallidum), Urethritis oder Cervicitis (z. B.

Internet-Tipp:

Die Leitlinie ist im Internet auf der Homepage der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) frei zugänglich:

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>

Chlamydien-Infektionen), führen können, gegeben. Stets wird auch auf die Behandlung spezieller Patientengruppen, wie Schwangere oder Kinder, eingegangen.

Quelle

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>

am

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt **Arzneimitteltherapie express** bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dr. Annemarie Musch

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Anzeigen

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

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

Anzeigenberatung

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Bei-

träge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

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

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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