

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

- Altersepilepsien
- Botulinumtoxin
- Helicobacter pylori und gastroduodenale
Ulkuskrankheit
- Akute Pankreatitis durch Exenatid?
- Capsaicin-Pflaster bei postherpetischer Neuralgie
- Herpes zoster bei Anti-TNF-alpha-Therapie?



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 7/8
Juli/August 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Eisensubstitution: ein heißes Eisen 225

Übersichten

Konrad J. Werhahn, Mainz, und Hermann Stefan, Erlangen
Altersepilepsien 227

Ingo Stock, Brühl bei Köln
Botulinumtoxin – Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Anwendung 233

Consensus

Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg, für die Leitliniengruppe
Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit 241

Zusammenfassung der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V., Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Zertifizierte Fortbildung 246



Fragen aus der Praxis

Akute Pankreatitis durch Exenatid? 248

Referiert & kommentiert

Aus Forschung & Entwicklung 250
Therapiehinweise 253
Kongresse, Symposien, Konferenzen 259

Impressum 262

Eisensubstitution: ein heißes Eisen

Eine der häufigsten hämatologischen Erkrankungen im klinischen Alltag ist die Eisenmangelanämie. Sie erfordert immer eine weitergehende Abklärung, insbesondere eine Magen-Darm-Diagnostik, und eventuell eine Substitution. Schwieriger ist die Indikationsstellung für eine Eisentherapie jedoch dann, wenn ein Eisenmangel als Ursache einer unspezifischen Symptomatik wie Leistungsschwäche oder Müdigkeit diskutiert wird, das Blutbild jedoch unauffällig ist. Doch wie lässt sich ein solcher „latenter“ Eisenmangel zweifelsfrei nachweisen und wann ist eine orale oder sogar intravenöse Eisengabe sinnvoll?

Diese Eisendebatte, die sowohl in Fach- als auch in Laienmedien zurzeit sehr intensiv geführt wird, ist nicht neu. Schon in den 50er Jahren wurde über einen latenten Eisenmangel als Quelle von Fehldiagnosen wie neurovegetative Dystonie diskutiert. Doch erst neuere Untersuchungen konnten belegen, dass sich bereits vor Manifestation einer Eisenmangelanämie ein Eisenmangelsyndrom manifestieren kann, was sich in einer Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit äußert. Als Risikogruppe für einen solchen isolierten Eisenmangel gelten Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase, Frauen, Schwangere und Athleten.

Eisen hat vielfältige Funktionen

Eisen spielt als Spurenelement bei verschiedenen Stoffwechselfvorgängen eine Schlüsselrolle, und zwar nicht nur bei der Hämoglobin- und Myoglobinbildung. Vielmehr ist Eisen auch ein wichtiger Bestandteil ganz verschiedener Enzymsysteme und sogar an der Bildung mehrerer Neurotransmitter im Gehirn beteiligt. Deshalb ist es durchaus denkbar, dass ein Eisendefizit nicht nur zu einer Anämie, sondern auch zur Beeinträchtigung anderer vom Eisen abhängiger Funktionen führen kann. So kommt es bei Eisenmangel auch zu trophischen Störungen der Schleimhäute, brüchigen Nägeln, Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit, verminderter Konzentration und Lernfähigkeit sowie depressiven Verstimmungen.

Transferrinrezeptoren bestimmen!

Sicherlich sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen Eisenmangel zunächst ein Blutbild angefertigt werden. Doch nicht jede hypochrome Anämie ist Ausdruck eines Eisenmangels. Dahinter kann sich auch eine gestörte Eisenuutilisation beispielsweise bei chronischen Entzündungen oder Malignomen verbergen. Darüber hinaus sollte man auch an eine Thalassämia minor denken. Bei diesen Erkrankungen fehlt eine für den Eisenmangel typische Retikulozytose.

Doch was tun, wenn das Blutbild vollkommen unauffällig ist und auch der Eisenspiegel noch im Normbereich liegt? Ist in solchen Fällen ein Eisenmangel wirklich mit letzter Sicherheit ausgeschlossen? Die Antwort ist ein klares Nein. Zur weiteren Abklärung sollte zunächst immer eine Ferritin-Bestimmung erfolgen. Wenn der Ferritin-Wert unter 20 µg/l liegt, muss von einem Eisenmangel ausgegangen werden, so dass auch eine Substitution indiziert ist. Aber auch bei Ferritin-Werten über 20 µg/l kann durchaus ein Eisenmangel vorliegen; denn das Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein, so dass bei Patienten mit Entzündungen falsch erhöhte Werte vorliegen können. Um einen Eisenmangel mit letzter Sicherheit nachzuweisen oder auszuschließen, empfiehlt sich deshalb heute die Bestimmung der löslichen Transferrinrezeptoren. Sind diese erniedrigt, so spricht dies eindeutig für einen Eisenmangel, der die angegebene Beschwerdesymptomatik erklären könnte.

Helicobacter pylori – Eradikation sinnvoll

Findet sich bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie trotz intensiver Diagnostik inklusive Kapselendoskopie und Sprue-Diagnostik keine eindeutige Ursache, so sollte auch an einen Zusammenhang mit einer Helicobacter-pylori-Infektion gedacht werden. In einer klinischen Studie wurde bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie ohne fassbare Ursache bei Nachweis einer Helicobacter-pylori-induzierten Gastritis eine Eradikation durchgeführt. Dadurch konnte bei etwa 30% der Patienten im weiteren Verlauf eine Normalisierung des roten Blutbilds erreicht werden [Am J Gastroenterol 2005;100:453]. Deshalb wurde die unklare Eisenmangelanämie auch in die offiziellen Empfehlungen für die Helicobacter-pylori-Eradikation aufgenommen.

Doch wie ist die Assoziation zwischen Helicobacter pylori und Eisenmangelanämie zu erklären? Dafür gibt es mehrere Hypothesen: Zum einen könnte die Infektion durch eine chronisch erosive Gastritis zu Blutverlusten führen oder die Helicobacter-induzierte atrophische Gastritis mit konsekutiver Hypo- und Achlorhydrie könnte die Eisenresorption aus dem Dünndarm beeinträchtigen. Neuere Untersuchungen sprechen aber dafür, dass die Infektion mit dem Helicobacter pylori die Bildung von Hepcidin in der Leber, welches die Eisenresorption im Darm hemmt, stimuliert.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Altersepilepsien

Konrad J. Werhahn, Mainz, und Hermann Stefan, Erlangen

Der Anteil von Patienten mit Epilepsie steigt mit dem Alter und aufgrund der Demographie wird die Prävalenz von Altersepilepsie zunehmen. Die nachfolgende Übersicht beschreibt die wichtigsten klinischen und therapeutischen Erkenntnisse bei Patienten mit Epilepsie im Alter. Systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen oder Leitlinien liegen zu dem Thema nicht vor, und es gibt nur drei randomisierte doppelblinde Therapiestudien bei Altersepilepsie. Zwei Probleme stehen bei Epilepsien im Alter im Vordergrund. Zum einen werden epileptische Anfälle klinisch im Alter häufig nicht erkannt, da Anfallsvorgefühle (Auren) und der Übergang in generalisierte tonisch-klonische Anfälle seltener sind als bei jungen Patienten. Plötzliche Bewusstseinsstörungen kommen im Alter häufiger vor, was die Differenzialdiagnose erschwert. Zum anderen ist es weniger die medikamentöse Therapieresistenz, wie bei einem Drittel der jungen Patienten, als die häufige Komorbidität, multiple Pharmakotherapie und eingeschränkte Verträglichkeit durch die erhöhte Empfindlichkeit des alten Menschen, die ein vorsichtigeres Vorgehen erfordert. Hier ist insbesondere auf Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikamenten zu achten. Epileptische Anfälle scheinen im Alter besser durch Medikamente kontrollierbar zu sein als bei jungen Patienten. Die Therapie ist aber erschwert durch Neben- und Wechselwirkungen, weswegen eine sichere Diagnose unabdingbar und der Einsatz moderner Antiepileptika oft notwendig ist.

Arzneimitteltherapie 2009;27:227–32.

Bisher galt, dass Epilepsien vornehmlich eine Erkrankung des Säugling- und Kindesalters beziehungsweise des jungen Menschen sind. Bereits zu Beginn der 1990er Jahre wurde aber anhand von epidemiologischen Untersuchungen aus Rochester, Minnesota (USA), deutlich, dass Epilepsien von allen Altersgruppen am häufigsten im Alter über 75 Jahre auftreten [1, 2], was in neueren Untersuchungen bestätigt werden konnte [3]. Epilepsien gehören damit zu den Alterserkrankungen und sind nach dem Hirninfarkt und den Demenzerkrankungen die dritthäufigste neurologische Erkrankung im Alter. Im Folgenden sollen – basierend auf einer Durchsicht der Originalarbeiten und aktueller Fachbücher zu dem Thema [4, 5] – einige wichtige Prinzipien der Diagnostik und Therapie von Altersepilepsien dargestellt werden.

Klinische Charakteristika epileptischer Anfälle im Alter

Epileptische Anfälle und Epilepsien treten im Alter so häufig auf, weil sie Folge von Erkrankungen des Gehirns sind, die im Alter häufiger werden. Es sind fast immer fokale, das heißt symptomatische Epilepsien, obwohl ein erstes Auftreten einer generalisierten Epilepsie selten auch im Alter vorkommen kann. Bei älteren Patienten werden epileptische Anfälle häufig nicht erkannt und falsch eingeordnet. In einer amerikanischen Studie der Veteran Administration bei Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie wurde

bei der ersten Vorstellung der Patienten beispielsweise nur bei einem Viertel an epileptische Anfälle gedacht. Die häufigsten Fehldiagnosen waren Synkope (46%), unklare mentale Veränderung (42%) und Demenz (7%) [6].

Eine Episode mit gestörtem Bewusstsein und starrem Blick mit nachfolgendem Minuten anhaltendem Verwirrtsein mag das einzige klinische Zeichen eines epileptischen Anfalls eines alten Patienten sein. Anfallsvorgefühle (Auren) kommen bei jungen Erwachsenen mit fokalen Epilepsien in etwa 50% der Fälle vor [7], sind aber bei älteren Patienten selten [4]. Das Fehlen von Auren erschwert die Einordnung und das frühe Erkennen von epileptischen Anfällen. Der generalisierte tonisch-klonische (Grand-mal-) Anfall wird allerdings von den meisten Beobachtern als epileptisch erkannt und führt häufig zu der Diagnose einer Epilepsie. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind aber bei älteren Patienten seltener (26%) als bei jüngeren (65%) [8].

Der seltenere Übergang in einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall, das häufige Fehlen von motorischen Entäußerungen wie Automatismen und das Fehlen von Auren sind wichtige Gründe, warum epileptische Anfälle bei älteren Patienten häufig nicht erkannt werden. Als mögliche

Univ.-Prof. Dr. med. Konrad J. Werhahn, Oberarzt, Leiter Epileptologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, E-Mail: werhahn@uni-mainz.de

Prof. Dr. Hermann Stefan, Epilepsiezentrum (ZEE) – Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Ursache dieser Unterschiede in der Anfallssemiologie wird diskutiert, dass der Anfallsursprung im Alter häufiger den Frontal- und Parietallappen und seltener den Temporallappen betrifft [9]. Auch die postiktale Phase unterscheidet sich häufig bei Älteren. Zum Beispiel kann die postiktale Funktionsstörung in Form von Verwirrtheit oder postiktaler Lähmung bei Älteren deutlich länger (Stunden und Tage) andauern [10] als bei jungen Patienten, was als Demenz oder Hirninfarkt verkannt werden kann. Daher muss bei einem akut verwirrten älteren Patienten ohne strukturelle Veränderungen in der Computertomographie und ohne eine andere plausible Erklärung für kognitive Ausfälle (z. B. Exsikkose, Infekt, metabolisch z. B. durch Hyperglykämie) an einen epileptischen Anfall oder einen Status nichtkonvulsiver Anfälle [11] gedacht werden und ein Elektroenzephalogramm (EEG) durchgeführt werden.

Ätiologie: Akute epileptische Anfälle oder chronische Epilepsie

Epileptische Anfälle im Alter sind Ausdruck einer zugrunde liegenden Erkrankung des Gehirns. Symptomatische Epilepsien sind im höheren Erwachsenenalter meist Ausdruck oder Folge zerebrovaskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen. Hierbei müssen *akute epileptische Anfälle* (auch akute epileptische Reaktion genannt), die direkte Folge einer akuten Schädigung des Gehirns oder einer metabolischen Entgleisung sind, von *chronischen Anfällen*, das heißt mehr als zwei unprovokierten epileptischen Anfällen mit oder ohne Hirnerkrankung in der Vorgeschichte, unterschieden werden. Hirntumoren spielen im Alter eine untergeordnete Rolle, und bei einem Drittel der Patienten bleibt die Ätiologie unklar [12]. Epidemiologische Untersuchungen bei Patienten über 60 Jahren *ohne* einen Hirninfarkt, Trauma oder Demenz in der Vorgeschichte haben ergeben, dass die Inzidenz einer Epilepsie bei 1,1% liegt; sie ist damit immer noch etwa doppelt so hoch wie bei jungen Erwachsenen, aber sehr viel niedriger, als wenn diese Risikofaktoren vorhanden sind [13].

Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind die wichtigste Ursache von Epilepsien im Alter. Populationsbasierte epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Hirninfarkt das Risiko für einen epileptischen Anfall um den Faktor 23 und das für eine Epilepsie um den Faktor 17 im ersten Jahr nach dem Schlaganfall gegenüber der vergleichbaren Allgemeinbevölkerung erhöht [14]. Hierbei müssen sogenannte *Früh-Anfälle*, die als akute epileptische Reaktion in den ersten Stunden bis zu zwei Wochen nach dem Infarkt auftreten [15], von *Spät-Anfällen* unterschieden werden. Tierexperimentelle Daten deuten daraufhin, dass frühe Anfälle nach Hirninfarkt auf eine akute biochemische Dysfunktion, beispielsweise durch Exposition mit dem erregenden Neurotransmitter Glutamat, zurückzuführen sind. Frühe Anfälle treten bei 2 bis 8% der Patienten meist in den ersten 24 bis 48 Stunden nach dem Schlaganfall auf [16]. Hierbei scheinen jüngeres Alter, Blutung und ein Vorinfarkt zu den wichtigsten Risikofaktoren für akute epileptische Anfälle in den ersten 24 Stunden zu zählen [17].

Demgegenüber spielen als Ursache der epileptischen *Spät-Anfälle*, die zwei Wochen oder mehr nach dem Hirninfarkt

auftreten, chronische Prozesse wie der Wegfall hemmender Einflüsse, Vernarbung und die Bildung neuer synaptischer Verbindungen eine Rolle. Späte, einzelne epileptische Anfälle nach Schlaganfall kommen bei 3 bis 6% der Patienten vor [16]. Von diesen Patienten entwickeln etwa die Hälfte wiederkehrende Anfälle im Sinne einer fokalen Epilepsie meist in den ersten drei Jahren nach dem Schlaganfall. Die Inzidenz von fokalen Epilepsien nach Hirninfarkt ist mit 2 bis 4% somit 2- bis 4-mal häufiger als in der Altersgruppe üblich [16]. Besonders Patienten mit Spät-Anfällen, die auch Früh-Anfälle hatten, haben ein sehr hohes Risiko für eine fokale Epilepsie [15].

Weitere Prädiktoren für eine Epilepsie nach Schlaganfall sind Lokalisation (kortikal: 3,3-fach), vorausgegangene Läsionen (2,2-fach) und Infarkttyp (hämorrhagisch 1,8-fach) und die Schwere des Schlaganfalls nach Klinik und Schädelcomputertomogramm (CCT) [18]. Auch spielt eine genetische Prädisposition eine Rolle, da Anfälle nach Hirninfarkt bei Patienten mit Angehörigen mit Epilepsie etwa doppelt so häufig sind [18].

Epileptische Anfälle können im Alter aber auch der erste Hinweis auf eine vaskuläre Erkrankung des Gehirns sein. In einer Studie bei 4709 Patienten, die älter als 60 Jahre waren und bei denen keine zerebrovaskuläre Erkrankung, Trauma, Demenz oder Alkoholmissbrauch vorlagen, hatten Patienten mit epileptischen Anfällen ein 2,89-fach erhöhtes Hirninfarkt-Risiko über einen Zeitraum von fünf Jahren gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Anfälle [19]. Patienten mit dem ersten Anfall nach dem 60. Lebensjahr, sollten daher auf vaskuläre Risikofaktoren untersucht werden. Da jeder zweite über 60-jährige Patient eine zerebrovaskuläre Ursache eines ersten epileptischen Anfalls hat, gilt es, das vaskuläre Risikoprofil zu analysieren und den Patienten bis zum Beweis des Gegenteils als „Hirninfarkt-gefährdet“ einzustufen [6].

Die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nimmt mit zunehmender Erkrankung zu und beträgt kumulativ über sieben Jahre 8% [20]. Die Inzidenz ist ungewöhnlicherweise bei jungen Alzheimer-Patienten deutlich höher (50–59 Jahre, 4,3%) als bei Patienten, die erst im hohen Alter erkranken (> 85 Jahre, 0,55%). Außer dem Erkrankungsalter sind Epilepsie-typische Potenziale im EEG und die Schwere der Erkrankung weitere Risikofaktoren für Anfälle [20]. Epileptische Anfälle stehen aber bei Demenzerkrankungen nicht im Vordergrund und stellen auch kein gravierendes therapeutisches Problem dar. Wesentlicher ist, dass sie diagnostisch überhaupt erkannt werden. Bei jeder unklaren und transienten Verwirrtheit älterer Menschen muss an eine fokale Epilepsie gedacht, eine detaillierte Fremdanamnese erhoben und ein EEG angefordert werden [11].

Der Status epilepticus, das heißt eine über mindestens 30 Minuten kontinuierlich andauernde oder intermittierend ohne Wiederlangen des Bewusstseins auftretende Anfallsaktivität ist ein lebensbedrohlicher Notfall. Die Inzidenz des Status epilepticus ist im Alter 2- bis 5-mal häufiger als bei jungen Erwachsenen [21, 22]. Der Status epilepticus kann hierbei nicht nur bei bekannter Epilepsie, sondern auch als Erstmanifestation von Epilepsie auftreten. Dies trifft besonders auf die Älteren zu, bei denen sich 30% aller

akut symptomatischen Anfälle als Status epilepticus manifestieren [23], und gerade bei den älteren Patienten ist die Sterblichkeit besonders hoch. In einer Datenbankanalyse aus Virginia (USA) lag die Mortalität bei jungen Erwachsenen bei 26% und stieg bei über 60-Jährigen auf 38% und bei über 80-Jährigen auf 50% [21, 24]. Etwa 40% der Fälle mit Status epilepticus im Alter treten bei akuten und chronischen Hirninfarkten auf [25]. Dabei ist die Letalität eines Schlaganfalls mit Status epilepticus 3-mal so hoch wie ohne, so dass der Status epilepticus erheblich zu einer erhöhten Mortalität nach Hirninfarkt beiträgt [26].

Therapie: Welche Antiepileptika im Alter?

Die medikamentöse Behandlung alter Patienten mit Antiepileptika ist kompliziert und erfordert besondere Aufmerksamkeit gegenüber altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik [27]. Leitlinien, systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen liegen nicht vor, und es gibt nur drei kontrollierte, randomisiert doppelblind durchgeführte Therapiestudien bei Altersepilepsie der Evidenzklasse I bis II [28–30] und eine Reihe von kleineren Studien der Klasse IIa bis III [31–36]. Daher basieren manche Entscheidungen der Antiepileptika-Behandlung im Alter oft auf der Extrapolation von Erfahrungen und Daten bei jungen Erwachsenen und zum anderen auf dem Wissen über die allgemeinen Prinzipien der Pharmakotherapie im Alter. In den vorliegenden Studien hat sich gezeigt, dass *Lamotrigin* und *Gabapentin* Carbamazepin überlegen sind [28, 29], dass aber dieser Unterschied schwindet, wenn *langsamer* auf eine *niedrigere Zieldosis* von 400 mg/Tag mit retardiertem Carbamazepin aufdosiert wird [30]. In der Wirksamkeit unterschieden sich die getesteten

Substanzen nicht, sondern der Unterschied kam vornehmlich durch eine bessere Verträglichkeit zustande.

Die Behandlung von Epilepsien im Alter scheint hierbei öfter erfolgreich zu sein, als bei jungen Erwachsenen [37]. So lag der anfallsfreie Anteil zwei Jahre nach Therapiebeginn bei n = 622 Patienten in der wohl bekanntesten Therapiestudie bei Epilepsie [38] für Patienten im Alter über 65 Jahre bei 62%, für 40-Jährige oder jüngere Patienten dagegen nur bei etwa 30%. Dies setzt allerdings voraus, dass die Medikamente vertragen werden und es nicht zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommt. So mussten in der Untersuchung von Mattson et al. [38] etwa 64% der Patienten über 65 Jahre die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen, im Vergleich zu etwa 33% bei den jungen Erwachsenen. Eine antikonvulsive Therapie im Alter ist daher bestimmt durch die Suche nach dem am besten verträglichen und am wenigsten metabolisierten Medikament [27].

Probleme können entstehen durch eine erhöhte Medikamenten-Empfindlichkeit, Einschränkung der therapeutischen Breite und die erhöhte Wahrscheinlichkeit von medikamentösen Interaktionen aufgrund einer Behandlung mit einer Vielzahl anderer Medikamente. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter und Interaktionen von Antiepileptika können aus den **Tabellen 1** und **2** entnommen werden. Hieraus geht hervor, dass aufgrund der vielfältigen Interaktionen die sogenannten enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) im Alter generell nicht empfohlen werden können [39].

Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik spielen bereits bei der Arzneistoff-Absorption eine Rolle, da die Magensekretion, das Blutvolumen und der Blutfluss sowie

Tab. 1. Pharmakokinetik, Elimination und Interaktionen von Antiepileptika untereinander
[mod. nach Levy et al. in Engel u. Pedley (eds.) *Epilepsy – A comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins 2008]

| Antiepileptikum | Abk. | Halbwertszeit [h] | Proteinbindung [%] | Ausscheidung | Wechselwirkung mit Antiepileptika |
|--------------------------------------|------|-------------------|--------------------|---|---|
| Carbamazepin | CBZ | 5–26 | 75 | Hepatisch: Oxidation zu Epoxid (65%) und Glucuronidierung (15%) | VPA, LTG, TPM, ZNS, LEV (25%) und Benzodiazepine reduziert |
| Phenobarbital | PB | 77–128 | 55 | Hepatisch: Oxidation, Glucuronidierung und N-Glucosidierung | CBZ, VPA, LTG, TPM, ZNS, LEV (25%) und Benzodiazepine reduziert |
| Phenytoin | DPH | 7–42 | 90 | Hepatisch: Oxidation in der Leber | CBZ, VPA, LTG, TPM, ZNS, LEV (25%) und Benzodiazepine reduziert |
| Valproinsäure | VPA | 9–15 | 90 | Hepatisch: Glucuronidierung (50%) und Oxidation | LTG deutlich, CBZ-Epoxid und PB leicht erhöht; CBZ leicht reduziert |
| Neue Antiepileptika | | | | | |
| Gabapentin | GBP | 5–7 | < 3 | Renal | - |
| Lacosamid | LCM | 13 | < 15 | Renal (95%) | Nicht bekannt |
| Lamotrigin | LTG | 30 | 55 | Hepatisch: Glucuronidierung (>65%) | 25% Reduktion VPA |
| Levetiracetam | LEV | 6–8 | < 10 | Renal, (75%) hepatische Hydrolyse | - |
| Oxcarbazepin (MHD aktiver Metabolit) | OXC | 9 (MHD) | 40 (MHD) | Hepatisch: Glucuronidierung (MHD) | DPH 40% erhöht |
| Pregabalin | PGB | 6 | < 5 | Renal (>90%) | - |
| Topiramat | TPM | 18–23 | 15 | Renal, Oxidation (15%) | DPH 25% erhöht |
| Zonisamid | ZNS | 63 | 40 | Renal, Oxidation, Reduktion | Nicht bekannt |

MHD: Monohydroxyderivat von Oxcarbazepin

Tab. 2. Interaktionen zwischen Antiepileptika und anderen Medikamenten [nur in der Literatur beschriebene Effekte, mod. nach 39]

| Antiepileptikum | Spiegel des Antiepileptikums erhöht durch | | Spiegel durch enzyminduzierende* Antiepileptika erniedrigt | |
|-----------------|--|---|--|---|
| | Substanzgruppe | Einzelstoffe | Substanzgruppe | Einzelstoffe |
| Carbamazepin | Antidepressiva, antimikrobielle Arzneistoffe, Verschiedene | Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Trazodon, Viloxazin, Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol, Isoniazid, Ketoconazol, Metronidazol, Ritonavir, Troleandomycin, Cimetidin, Diltiazem, Quetiapin, Risperidon, Ticlopidin, Verapamil | Antidepressiva, antimikrobielle Arzneistoffe, antineoplastische Arzneistoffe, Antipsychotika, Benzodiazepine, kardiovaskuläre Arzneistoffe, Immunsuppressiva, Steroide, Verschiedene | Amitriptylin, Bupropion, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Desmethylclomipramin, Doxepin, Imipramin, Mianserin, Mirtazepin, Nortriptylin, Paroxetin, Protriptylin, Albendazol, Doxycyclin, Griseofulvin, Indinavir, Itraconazol, Metronidazol |
| Phenobarbital | Antimikrobielle Arzneistoffe, Verschiedene | Chloramphenicol, Dextropropoxyphen | | Praiquantel, 9-Aminocamptothecin, Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Irinotecan, Methotrexat, Nitrosoharnstoffe (z. B. Lomustin), Paclitaxel, Procarbazin, Tamoxifen, Teniposid, Thiotepa, Vincaalkaloide, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Mesoridazin, Olanzapin |
| Phenytoin | Antidepressiva, antimikrobielle Arzneistoffe, antineoplastische Arzneistoffe, Verschiedene | Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Sertralin, Trazodon, Viloxazin, Chloramphenicol, Fluconazol, Isoniazid, Miconazol, Sulfaphenazol, Fluorouracil, Tamoxifen, Tegafur, Uracil/Tegafur (UFT) Allopurinol, Amiodaron, Azapropazon, Cimetidin, Chlorpheniramin, Dextropropoxyphen, Diltiazem, Disulfiram, Omeprazol, Phenylbutazon, Sulfapyrazon, Tacrolimus, Ticlopidin, Tolbutamid | | Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Alprazolam, Clobazam, Clonazepam, Desmethyldiazepam, Diazepam, Midazolam Alprenolol, Amiodaron, Atorvastatin, Dicoumarol, Digoxin, Disopyramid, Felodipin, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Propranolol, Chinidin, Simvastatin, Verapamil (oral), Phenprocoumon |
| Primidon | Wie Phenobarbital | Wie Phenobarbital | | Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus, Cortisol, Dexamethason, Hydrocortison |
| Valproinsäure | Antidepressiva, antimikrobielle Arzneistoffe, Verschiedene | Sertralin, Isoniazid, Cimetidin | | Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon, orale Kontrazeptiva (auch mit Oxcarbazepin, Topiramate > 200 mg/Tag) Fentanyl, Methadon, Metyrapon, Misonidazol, Paracetamol, Pethidin, Theophyllin, Thyroxin, Vecuronium |
| Lamotrigin | Antidepressiva | Sertralin | | |

* Enzyminduzierend sind Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon

die Motilität des gastrointestinalen Traktes im Alter reduziert sind. Die Serumkonzentration von Arzneistoffen wird stark durch die Proteinbindung vor allem an das Serumalbumin beeinflusst, die im Alter deutlich reduziert ist, so dass der freie Arzneistoffanteil im Serum steigt. Dies beeinflusst nicht nur die erwünschten, sondern auch die unerwünschten Wirkungen und ist von besonderer Relevanz bei Antiepileptika mit einer hohen Proteinbindung wie Valproinsäure, Phenytoin oder Carbamazepin.

Die wichtigsten altersbedingten physiologischen Veränderungen sind: 1) die Reduktion der Lebermasse und des Blutflusses und damit des Leberstoffwechsels und 2) die zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion. Die Fähigkeit der Leber, Arzneistoffe zu metabolisieren, hängt von ihrer enzymatischen Kapazität ab. Die Aktivität des Cytochrom-P450-Enzymkomplexes, eines der wichtigsten Abbauwege

von Arzneistoffen, nimmt bereits ab dem 40. Lebensjahr um etwa 10% pro Dekade ab, das heißt, bei Patienten im Alter von 70 Jahren liegt eine Reduktion von etwa 30% vor. Erschwerend kommt hinzu, dass es keinen klinischen Parameter gibt, mit dem die Leberfunktion genau überwacht werden könnte. Leberenzyme wie die Gamma-Glutamyltransferase (γ GT), Aspartat-Aminotransferase (AST, syn. GOT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT, syn. GPT) oder die Konzentration des Serumalbumins sind kein Maß für die Fähigkeit der Leber zur Verstoffwechslung von Arzneistoffen.

Größe und Funktion der Nieren gehen im Alter ebenfalls zurück. Im Gegensatz zur Leber ist aber die Nierenfunktion laborchemisch gut messbar. Aus diesem Grunde sind Arzneistoffe, die renal eliminiert werden, im Alter von Vorteil, da die Dosis der Nierenfunktion angepasst werden kann.

Geeignete Therapiestrategie bei Altersepilepsie

Ältere Patienten sind empfindlicher gegenüber den zentralen und systemischen Nebenwirkungen der Antiepileptika, insbesondere kognitiven Nebenwirkungen, was zum Teil mit den oben erwähnten pharmakokinetischen Veränderungen zusammenhängt. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch die doppelblinden Vergleichsstudien bei Patienten über 65 Jahren, bei denen *Carbamazepin* gegen *Lamotrigin* oder *Gabapentin* getestet wurden [28, 30]. Alle Medikamente zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit. Als kombiniertes Maß für die Wirksamkeit und Verträglichkeit diente die Retentionsrate etwa ein Jahr nach Therapiebeginn, also die Anzahl der in der Studie verbleibenden Patienten. *Carbamazepin retard* (Zieldosis 400 mg/Tag, 67%) und *Lamotrigin* (100 mg/Tag, 73%) unterschieden sich in der Retentionsrate nicht signifikant, während *Gabapentin* mit 49% signifikant niedriger lag [28, 30]. Wurde allerdings nichtretardiertes *Carbamazepin* in einer etwas höheren Dosis gegeben (600 mg/Tag), so war die Verträglichkeit deutlich schlechter und nur noch 35,5% der Patienten beendeten die Studie nach einem Jahr [28]. Für andere Antiepileptika liegen noch keine kontrollierten Studien vor.

Als probate Alternative zu *Carbamazepin* sollte im Alter an die *Valproinsäure* gedacht werden, eine lang bekannte Substanz, die in vielen Darreichungsformen angeboten wird und auch bei fokalen Epilepsien wirksam ist. Obwohl das Risiko eines Parkinson-Syndroms mit kognitivem Abbau bei *Valproinsäure* auf etwa 2% geschätzt wird und im Alter häufiger zu sein scheint, ist das Fehlen von Müdigkeit und Verlangsamung und die fehlende Enzyminduktion in der Leber im Alter gegenüber *Carbamazepin* von Vorteil.

Erwähnenswert aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der Pharmakokinetik sind auch *Levetiracetam* [35], das auch von Epileptologen empfohlen wird [40], und *Pregabalin*, das ebenfalls nicht verstoffwechselt wird, nicht proteingebunden ist und rein renal eliminiert wird und darüberhinaus eine angstlösende Begleitwirkung hat, die bei bestimmten Patienten von Vorteil sein kann. Kontrollierte Studienergebnisse bei älteren Patienten liegen aber für beide Substanzen nicht vor. Die Ergebnisse einer aktuell rekrutierenden doppelblinden Vergleichsstudie zwischen *Carbamazepin retard*, *Lamotrigin* und *Levetiracetam* bei Altersepilepsie werden leider erst 2011 vorliegen. Das Studiendesign ist beschrieben bei Krämer et al. [41].

Wichtig zu erwähnen ist noch, dass man bei Älteren erheblich *niedrigere Zieldosen* anstreben und auch *langsamer aufdosieren* sollte. In einer Studie mit 73 älteren Patienten waren Nebenwirkungen und eine gute Anfallskontrolle in der Mehrzahl der Patienten mit Serum-*Carbamazepin*- oder *Valproinsäure*-Konzentrationen verbunden, die entweder an der unteren Grenze oder weit unterhalb des sogenannten therapeutischen Bereichs lagen. Generell kann daher empfohlen werden, bei Eindosierung von Antiepileptika im Alter (> 70 Jahre) etwa die Hälfte der Dosierung des jungen Erwachsenen als initiale Zieldosis zu definieren und wenn möglich, doppelt so langsam aufzudosieren.

Fokale Epilepsien kommen im Alter am häufigsten vor. Der Wissensstand und die derzeit zur Verfügung stehenden

Studien können aber viele Fragen des Alltags nicht beantworten, da Studien speziell mit älteren Patienten fehlen. Da epileptische Anfälle im Alter diskreter ablaufen und häufig übersehen werden, ist insbesondere bei Älteren eine sichere Diagnose basierend auf einer verlässlichen Fremdanamnese oder hinreichend EEG- und/oder Video-EEG-Daten von großer Bedeutung. Während der nächsten Jahre müssen erhebliche Anstrengungen unternommen werden, um den Verlauf von Epilepsien und ihre optimale Behandlung in diesem rasch wachsenden Teil der Bevölkerung besser zu verstehen, bevor ab etwa dem Jahre 2020 jeder zweite Mensch in Deutschland über 50 und etwa 7% der Bevölkerung 80 Jahre oder älter sein wird.

Quintessenz für die Praxis

Verglichen mit allen Altersgruppen treten epileptische Anfälle in der Gruppe der über 60-Jährigen am häufigsten auf. Epileptische Anfälle im Alter sind weniger gut bemerkbar: Anfallsvorboten wie Auren und generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind seltener, die postiktale Phase ist häufig länger. Im Gegensatz dazu tritt der Status epilepticus häufiger auf. Epileptische Anfälle im Alter entgehen daher oft der Aufmerksamkeit: Zur Differenzialdiagnostik sollten daher häufiger Langzeitableitungen von EEG und EKG eingesetzt werden. Bei der heutigen Lebenserwartung bedeutet die Diagnose Epilepsie mit 65 Jahren unter Umständen immer noch gut zwanzig Jahre Tabletteneinnahme. Deswegen müssen am Anfang eine sichere Diagnose und bei der Wahl der Medikamente neben den Interaktionen auch Langzeitnebenwirkungen bedacht werden. Ein erster epileptischer Anfall im Alter über 60 Jahre sollte vor allen anderen Ätiologien als möglicher Hinweis auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung gedeutet werden. In der antiepileptischen Therapie sollten im Vergleich zu jungen Erwachsenen die Standardzieldosen halbiert und die Eindosierung halb so schnell durchgeführt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Epilepsy in the elderly

The incidence of epilepsy increases with age and current demographic trends will further increase the prevalence of epilepsy in the elderly. Here, we summarize the most relevant clinical and therapeutic findings in elderly patients with epilepsy. Systematic reviews, meta-analyses, or guidelines for this topic are missing and there are only three randomized controlled trials in epilepsy of the elderly. Two problems in elderly patients with epilepsy are in the foreground. On the one hand, seizures in the elderly may be missed clinically, since warning signs (auras) and seizure evolution into generalized tonic-clonic seizures are rarer in old people. Sudden loss of consciousness occurs more frequently with increasing age, challenging differential diagnosis. On the other hand, it is not so much resistance to medical treatment, as in one third of young patients, but frequent comorbidities, multiple drug therapy and limited drug tolerance due to increased sensitivity that requires a more cautious approach. Especially drug interactions need to be looked after. Epileptic seizures in the elderly seem to be better controlled by drugs than in young people. Therapy is hampered by side effects and drug interactions making a definite diagnosis indispensable and bringing on the need to use newer generation antiepileptic drugs.

Keywords: Epilepsy, elderly, antiepileptic drugs.

Literatur

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34: 453–68.

2. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia* 1995; 36:327–33.
3. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627–34.
4. Ramsay RE, Cloyd JC, Kelly KM, Leppik IE, et al. The neurobiology of epilepsy and aging. San Diego: Academic Press, 2007.
5. Rowan AJ, Ramsay RE. Seizures and epilepsy in the elderly. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997.
6. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004;62:S24–9.
7. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996;119:17–40.
8. Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 1):S39–48.
9. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000;55:S9–14; discussion S54–8.
10. Sheth RD, Drazkowski JF, Sirven JI, Gidal BE, et al. Protracted ictal confusion in elderly patients. *Arch Neurol* 2006;63:529–32.
11. Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM, Bruetman JE, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2007; 48:966–72.
12. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 4):S6–14.
13. Hussain SA, Haut SR, Lipton RB, Derby C, et al. Incidence of epilepsy in a racially diverse, community-dwelling, elderly cohort: results from the Einstein aging study. *Epilepsy Res* 2006;71:195–205.
14. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350–5.
15. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617–22.
16. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005;46:1246–51.
17. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008;49:974–81.
18. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G, et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. *J Neurol Sci* 2009;277:138–42.
19. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004;363:1184–6.
20. Amatniek JC, Hauser WA, Del Castillo-Castaneda C, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006;47:867–72.
21. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029–35.
22. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003;44:964–8.
23. Cascino GD, Hesdorffer D, Logroscino G, Hauser WA. Morbidity of non-febrile status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Epilepsia* 1998;39:829–32.
24. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316–25.
25. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001;18:133–42.
26. Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY, et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Res* 1998;29:175–83.
27. Leppik IE. Treatment of epilepsy in the elderly. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:239–45.
28. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868–73.
29. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81–7.
30. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomised double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292–1302.
31. Grosej J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, et al. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:144–50.
32. Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 2008;49:1180–5.
33. Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, Senol Y, et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13:156–61.
34. Stefan H, Hubbertz L, Peglau I, et al. Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. *Acta Neurol Scand* 2008;118:164–74.
35. Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004;13:58–60.
36. Giorgi L, Gomez G, O'Neill F, Hammer AE, et al. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. *Drugs Aging* 2001;18:621–30.
37. Brodie MJ, Stephen LJ. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:253–63.
38. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145–51.
39. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246–55.
40. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7(Suppl 1):S1–64; quiz S65–7.
41. Krämer G, Trinka E, Werhahn KJ. Step one: Study on the treatment of elderly patients with older and newer antiepileptic drugs. Interim report on recruitment and drop out rates. *Epilepsia* 2008;49:46.

Botulinumtoxin – Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Anwendung

Ingo Stock, Brühl bei Köln

Das vom grampositiven Bakterium *Clostridium botulinum* gebildete Botulinumtoxin (BT) war bis in die 1970er Jahre hinein hauptsächlich als Ursache einer in den Industrienationen heute seltenen Lebensmittelintoxikation (Botulismus) bekannt. In den letzten drei Jahrzehnten hat sich das Botulinumtoxin zu einem Standardtherapeutikum in der Neurologie und einem wichtigen Medikament in vielen anderen medizinischen Fachgebieten entwickelt. Unter den in Deutschland zugelassenen BT-Indikationen gilt Botulinumtoxin A (BT-A) bei der Behandlung zervikaler Dystonien, des Blepharospasmus und des Spasmus hemifacialis mittlerweile als etabliertes Therapeutikum der ersten Wahl. Darüber hinaus ist Botulinumtoxin A in Deutschland zur Behandlung bestimmter Spastikformen, für die Therapie der axillären Hyperhidrose sowie in der ästhetischen Medizin für die Korrektur von Glabellafalten zugelassen und zeigt bei diesen und einer Reihe „Off-Label“-Indikationen eine gute Wirksamkeit. Zu den neueren Einsatzmöglichkeiten gehört die BT-A-Intradetrusor-Injektion für die Behandlung der überaktiven Blase. Ein möglicher Nutzen von Botulinumtoxin A als Migräneprophylaktikum ist derzeit noch nicht sicher zu beurteilen.

Arzneimitteltherapie 2009;27:233–40.

Das von *Clostridium botulinum* gebildete Botulinumtoxin (BT) hatte bis in die 1970er Jahre hinein keine humantherapeutische Relevanz und war ausschließlich als Ursache einer in den Industrienationen heute seltenen Lebensmittelintoxikation (Botulismus oder „klassischer“ Botulismus, abgeleitet von lat. *botulus* – Wurst) sowie des Säuglings- und Wundbotulismus bekannt (**Kasten**).

Die klinischen Symptome des „klassischen“ Botulismus wurden bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts, lange vor der Erstbeschreibung des Bakteriums, vom deutschen Arzt und Dichter Justinus Kerner in mehreren Monographien dargestellt [35, 36]. *C. botulinum*, ein grampositives, anaerobes, bewegliches und infolge seiner Fähigkeit zur Endosporenbildung in der Umwelt weit verbreitetes Stäbchenbakterium (**Abb. 1**), wurde erstmals 1897 vom belgischen Mikrobiologen Emile-Pierre-Marie Van Ermengem

beschrieben [70]. Die Einführung des Botulinumtoxins in die Medizin erfolgte durch den amerikanischen Augenarzt Alan Scott, der in den 1970er Jahren das Toxin zunächst bei Affen erfolgreich zur Behandlung des Strabismus einsetzte, indem er es in die äußeren Augenmuskeln injizierte. 1979 genehmigte die US Food and Drug Administration die Anwendung am Menschen, wo Scott das Toxin ebenfalls erfolgreich gegen das Schielen einsetzte [62].

Seit dem Beginn der 1980er Jahre wurde das therapeutische Spektrum des Botulinumtoxins kontinuierlich erweitert und umfasst heute eine Reihe unterschiedlicher Indikationen (**Tab. 1**).

Toxinstruktur

Bakteriell gebildetes Botulinumtoxin besteht aus mehreren Proteinen, die das Neurotoxin und verschiedene akzessorische, nichttoxische Proteine enthalten (**Abb. 2**). Das Neurotoxin besteht aus einer schweren und einer leichten Polypeptidkette, die miteinander über eine Disulfidbrücke und nichtkovalente Wechselwirkungen verbunden sind. Es wird zunächst als einzelnes Polypeptid mit einer molekularen Masse von 150 Kilodalton (kDa) synthetisiert und nachfolgend proteolytisch in die schwere (100 kDa) und leichte (50 kDa) Kette, die eigentliche toxische Komponente des Neurotoxins, gespalten.

Es sind derzeit sieben Typen des Botulinum-Neurotoxins (A bis G) bekannt, von denen insbesondere vier (A, B, E, F) mit

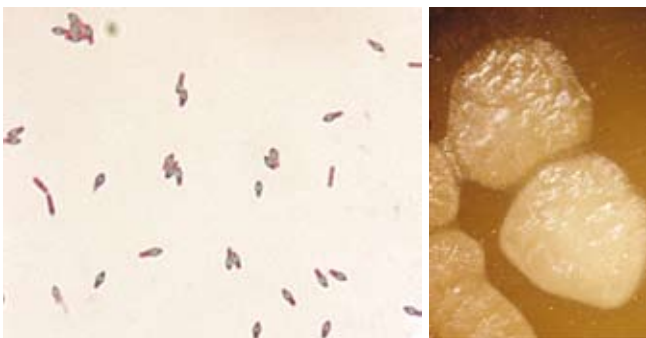


Abb. 1. *Clostridium botulinum*. Links: Bakterien angefärbt mit Malachit-Grün-Färbung; Endosporen erscheinen grün, vegetative Zellen dunkelrot-violett [Foto: CDC/ Larry Stauffer Oregon State Public Health]. Rechts: 48 Stunden alte Kolonien auf Eidotherragar [Foto: CDC/Dr. Holdemann].

Dr. Ingo Stock, Auguste-Viktoria-Straße 29, 50321 Brühl bei Köln,
E-Mail: Ingo_Stock@web.de

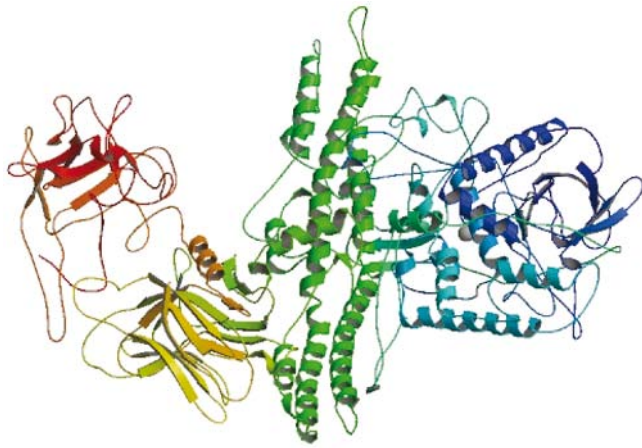


Abb. 2. Proteinstruktur von Botulinumtoxin A [Quelle: RCSB Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3BTA>]

Erkrankungen des Menschen assoziiert sind. Darüber hinaus werden bei einigen Toxintypen verschiedene Subformen unterschieden. Für therapeutische Zwecke zugelassen sind die Botulinumtoxine vom Typ A (BT-A) und Typ B (BT-B).

Wirkungsmechanismus

Von wenigen Subformen abgesehen inhibieren die bislang beschriebenen Botulinumtoxin-Typen die Acetylcholin-Freisetzung an den Endigungen von Nervenzellen. Die verschiedenen Toxintypen wirken dabei auf unterschiedliche intrazelluläre Zielstrukturen und besitzen eine spezifische Wirkstärke und Wirkungsdauer. Die stärkste Wirksamkeit hat BT-A; mit einer Wirkungsdauer von 2 bis 7 Monaten (je nach Indikation) ist es auch am längsten wirksam. Depolarisiert das motoneuronale Aktionspotenzial das terminale Axon, wird aus dem Zytosol Acetylcholin in den synaptischen Spalt freigesetzt. Diese Freisetzung erfolgt

über eine aus Proteinen bestehende Transportkette, die als SNARE-Komplex (SNARE = soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) bezeichnet wird. Wird Botulinumtoxin in ein Zielgewebe injiziert, bindet die schwere Kette des Neurotoxins spezifisch an Glykoprotein-Strukturen, die sich auf cholinergen Nervenendigungen befinden. Diese Bindung ermöglicht die Freisetzung der leichten Kette in das Zytosol und seine Anbindung an den SNARE-Komplex [15]. Je nach Toxintyp kommt es in der Folge zur selektiven Spaltung unterschiedlicher SNARE-Komponenten. So spalten die leichten BT-A- und BT-E-Ketten das sogenannte SNAP-25-Protein, indem sie neun beziehungsweise 26 Aminosäuren an seinem C-Terminus entfernen. Die leichten Ketten von BT-B, BT-D, BT-F und BT-G spalten hingegen das Protein Synaptobrevin an einer jeweils spezifischen Stelle des Moleküls, BT-C1 spaltet Syntaxin [10]. Als Folge der proteolytischen Spaltung unterbleibt das „Andocken“ des Acetylcholin-Vesikels an der inneren Oberfläche der zellulären Membran und damit die Vesikelfusion.

Ist das Zielgewebe ein Muskel, tritt eine schlaaffe Lähmung infolge einer chemischen Denervierung auf. Ist das Zielgewebe hingegen eine exokrine Drüse, kommt es zur Blockade der glandulären Sekretion [15].

Die besonders lang anhaltende Inhibierung der Acetylcholin-Freisetzung durch BT-A resultiert aus verschiedenen Toxineigenschaften. So verbleibt BT-A über einen langen Zeitraum an der neuronalen Plasmamembran, wo es durch Inaktivierung von SNAP-25 die Vesikel-Exozytose verhindert. Das durch die BT-A-bedingte Spaltung von SNAP-25 entstehende SNAP-25_A ist ebenfalls stabil und vermag wie sein Edukt über längere Zeit an motorischen Nervenendigungen zu persistieren [10]. Es wurde nachgewiesen, dass SNAP-25_A eine antagonistische Wirkung besitzt und die Funktion des nativen (nicht proteolysierten) SNAP-25-Proteins inhibiert [10]. Infolge des Zusammenwirkens dieser Toxineigenschaften wird die Rekonstitution des funktionalen SNARE-Komplexes langfristig unterbunden.

Botulismus – Klinik und Epidemiologie

Das Botulinumtoxin A ist das am stärksten auf den Menschen wirkende „Gift“. Bereits die orale Aufnahme von 100 Nanogramm kann ausreichend sein, um einen Menschen zu töten. Als typische Symptome des „klassischen“ Botulismus treten 10 bis 36 Stunden nach Ingestion des Toxins, das vor allem in kontaminierter Wurst oder verdorbenen Konserven enthalten sein kann, zunächst Störungen der Augenmuskulatur auf. Später kommt es infolge der Lähmung weiterer Hirnnerven zu Sprach- und Schluckstörungen, bei Toxinwirkung auf die peripheren Nerven zu Atemstillstand.

Der „klassische“ Botulismus ist nach wie vor in vielen weniger entwickelten Ländern häufig, dort sind auch Wund- und Säuglingsbotulismus zum Teil noch immer weit verbreitet. Bei diesen Botulismus-Formen handelt es sich im Gegensatz zum „klassischen“ Botulismus nicht um Intoxikationen, sondern um Infektionen. Während beim Wundbotulismus *C. botulinum* im anoxischen Milieu von Wunden vorkommt, kolonisiert der Erreger beim Säuglingsbotulismus den Intestinaltrakt und bildet anschließend Toxine, die resorbiert werden. In Deutschland werden seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes (2001) dem Robert Koch-Institut jährlich zwischen 6 (2004 und 2006) und 24 (2005) Botulismus-Erkrankungsfälle, meist Intoxikationen, gemeldet [52].

Präparate und Indikationen

Bislang sind 3 BT-A-Präparate (Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®]) und das BT-B-haltige Präparat Neurobloc[®] kommerziell verfügbar. Die derzeitige Zulassungssituation ist komplex, da die Zulassungen je nach Präparat und Land differieren. Die weltweit meisten Zulassungen hat Botox[®]. Demgegenüber ist Neurobloc[®] nur in wenigen Ländern und ausschließlich für die Behandlung zervikaler Dystonien zugelassen [53]. In Deutschland sind alle vier Präparate im Handel, wobei sich die einzelnen Indikationen deutlich unterscheiden.

Zervikale Dystonien

Zervikale Dystonien (Torticollis spasmodicus, „Schiefhals“) bilden die häufigste Form fokaler Dystonien. Sie werden entsprechend der im Vordergrund bestehenden Muskelaktivierung und dem daraus resultierenden imponierenden klinischen Bild als rein rotatorischer Torticollis, Laterocollis, Antero- bzw. Retrocollis oder komplexer „Schiefhals“ (Mischbildungen der vorgenannten Formen) bezeichnet. In etwa der Hälfte aller Fälle liegt ein rein rotatorischer Torticollis vor [33].

Tab. 1. Indikationen für Botulinumtoxin (in **Blau** hervorgehoben: in Deutschland zugelassene Indikationen) [mod. nach 8, 33]

| Therapeutikum der ersten Wahl | |
|---|--|
| Zervikale Dystonien | |
| Blepharospasmus | |
| Spasmus hemifacialis | |
| Kieferschlussdystonie | |
| Laryngeale Dystonie | |
| „Aufgabenspezifische“ Dystonien: Schreibkrampf | |
| Andere Anwendungen | |
| Spastik | Urologische Indikationen: |
| Infantile Zerebralparese | - Überaktive Blase |
| Oromandibuläre/orofaziale Dystonien | - Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie |
| Meige-Syndrom (Blepharospasmus + oromandibuläre Dystonie) | - Vaginismus |
| Strabismus, Nystagmus | Gastrointestinale und proktologische Indikationen: |
| „Aufgabenspezifische“ Dystonien: | - Achalasie |
| - Musikerkrampf | - Analfissuren |
| - Golferkrampf und andere | - Anismus |
| Protektive Ptosis, Bruxismus, Stottern | Rhinitis allergischer Genese |
| Generalisierte Dystonien, tardive Dyskinesien, Tics, Tourette-Syndrom | Schmerz: |
| Tremor, vor allem | - Chronische Rückenschmerzen |
| - Kopftremor | - Myofaszialer Schmerz |
| - Stimmtremor | - Chronische Migräne |
| - Gaumensegeltremor | Ästhetische Medizin: |
| - Kinn-tremor | Glabellafalten |
| Übermäßige Drüsensekretion: | |
| - Hyperhidrose | |
| - Hypersalivation | |
| - Hyperlaktation | |

Botulinumtoxin A wird seit annähernd 25 Jahren für die symptomatische Behandlung zervikaler Dystonien eingesetzt [68]. Die Injektionsbehandlung mit BT-A-Präparaten in die betroffene Muskulatur (M. levator scapulae, M. longus colli, M. semispinalis capitis, M. splenius capitis, M. sternocleidomastoideus, M. trapezius, Platysma) gilt bei diesen Indikationen inzwischen weitestgehend un-widersprochen als Therapie der Wahl. Neben zahlreichen offenen Studien (Beispiele bei [33]) liegt mittlerweile auch eine Reihe Placebo-kontrollierter Untersuchungen vor, die die BT-A- (und BT-B-)Wirksamkeit für die Behandlung des Torticollis belegen (Beispiele bei [8]). Die Responderraten liegen in der Regel zwischen 65 und 95%, in den allermeisten Studien bei wenigstens 60%. Eine Placebo-kontrollierte einfach verblindete [23] und eine doppelblinde [38] Untersuchung zeigten allerdings keine signifikante Besserung nach Anwendung einer BT-A-Injektionsbehandlung. Die Wirkungs-dauer nach BT-A-Injektion beträgt im Mittel 10 bis 14 Wochen, in Ausnahmefällen bis zu 9 Monaten. Über die langfristige BT-Wirksamkeit bei der Behandlung zervikaler Dystonien gibt es bislang nur wenige Daten. In der Langzeit-Nachbeobachtung einer deutschen Studie erwies sich Botulinumtoxin A bei annähernd 60% der Patienten, die länger als 10 Jahre behandelt worden waren, als wirksam und sicher [28]. In einer kürzlich publizierten grö-

ßeren Untersuchung mit Patienten, die im Mittel 6,7 Jahre mit Dysport® oder Botox® behandelt worden waren, war bei den meisten Patienten ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Symptome (bei ähnlicher Wirksamkeit beider BT-A-Präparate) festzustellen [42].

Zervikale Dystonien sind die einzigen Indikationen, für die jedes der verfügbaren BT-Präparate eine Zulassung in wenigstens einem Land hat. In Deutschland sind alle BT-A-Präparate und Neurobloc® für die Behandlung des rotatorischen Torticollis zugelassen [18–20, 53].

Blepharospasmus

Der Blepharospasmus ist ein schwerer Lidkrampf, der auf unwillkürliche Verkrampfungen der Mm. orbiculares oculi zurückgeht. Er kann mit einer erhöhten Lidschlagrate, einem verlängerten oder verstärkten Lidschluss oder einer erschwerten Lidöffnung einhergehen [33].

Botulinumtoxin A wird für die Therapie des Blepharospasmus bereits genauso lange wie für die Behandlung des Torticollis eingesetzt [22]. Die verfügbaren BT-A-Präparate gelten bei dieser Indikation inzwischen ebenfalls als Therapeutika der ersten Wahl. Nahezu alle offenen und kontrollierten Studien belegen eine gute Wirksamkeit, wobei in der Regel mehr als 85% der Patienten von der Therapie profitieren (Beispiele bei [8]). Bei einem Großteil der Patienten wird eine vorübergehende Symptombefreiung oder zumindest eine deutliche Abschwächung der Krankheitszeichen beobachtet. Die Wirkungs-dauer nach subkutaner Injektion, die an mehreren Stellen rund um das Auge beziehungsweise auf dem Oberlid erfolgt, beträgt etwa 8 bis 14 Wochen. Die Behandlung wird in der Regel alle 12 Wochen wiederholt. Die BT-A-Therapie erwies sich auch bei BT-A-Langzeit-anwendung (Spannweite 10 bis 18 Jahre) als wirksam [6]. In Deutschland haben alle BT-A-Präparate für die Behandlung des Blepharospasmus eine Zulassung [18–20].

Spasmus hemifacialis

Ähnlich erfolgreich ist die Anwendung der BT-A-Präparate bei der Behandlung des Spasmus hemifacialis, der durch Verkrampfungen der vom N. facialis versorgten Muskulatur einer Gesichtshälfte gekennzeichnet ist. Auch hier gilt die symptomatische Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A inzwischen als Goldstandard. Die Injektionen erfolgen subkutan, hauptsächlich am M. orbicularis oculi, darüber hinaus können der M. frontalis, die Muskulatur am Mundwinkel (vor allem M. mentalis, M. repressor anguli oris, M. risorius) und das Platysma mitbehandelt werden [9]. Die Wirkung tritt nach ungefähr einer Woche ein und hält durchschnittlich vier Monate an. Besonders gut sind Symptome in der oberen Gesichtshälfte behandelbar [33]. In Deutschland sind Botox® und Dysport® für die Behandlung des Spasmus hemifacialis – bei Dysport® als „hemifaziale dystone Bewegungsabläufe“ bezeichnet – zugelassen [18, 19].

Spastik

Erfolgsversprechend ist der Einsatz von Botulinumtoxin A auch bei der Behandlung der Spastik. Neben einer intensiven Rehabilitation und Krankengymnastik sowie der medikamentösen Behandlung mit systemisch wirkenden

Spasmolytika stellt die BT-A-Injektion in die betroffene, verkrampfte Muskulatur eine weitere wichtige Behandlungsoption dar. Zu den wichtigsten Indikationen der BT-A-Therapie gehören die *Arm- und Handspastik* sowie der *spastische Spitzfuß*. Für all diese Indikationen gibt es offene, aber auch kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von BT-A-Präparaten belegen (Beispiele bei [8]). Zu den wichtigsten therapeutischen Zielen gehören die Tonus- und Schmerzreduktion, die Vermeidung von Kontrakturen sowie funktionelle Verbesserungen [33].

Botulinumtoxin A ist zudem für spastische Bewegungsstörungen im Kindesalter einsetzbar [3]. Bei der Behandlung der *infantilen Zerebralparese* (cerebral palsy, CP) zeigen BT-A-Präparate auch nach längerer Anwendung eine gewisse Wirksamkeit. In einer prospektiven Kohortenstudie mit CP-Patienten ließ sich bei fortgeführter Injektion von Botulinumtoxin A nach einem medianen Follow-up von einem Jahr und sechs Monaten der Muskeltonus weiterhin reduzieren, Kontrakturen in spastischen Muskeln konnten jedoch nicht verhindert werden [65].

In Deutschland ist Botox® für die fokale Spastizität 1) im Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese im Alter von mindestens 2 Jahren und 2) des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten [18], Dysport® für die Armspastik bei Erwachsenen nach Schlaganfall zugelassen [19].

Fokale Hyperhidrose

Bis zu 3% aller Menschen in der Allgemeinbevölkerung leiden an einer fokalen Hyperhidrose (fokale übermäßige Schweißsekretion), die bei etwa der Hälfte der Betroffenen in den Achselhöhlen, daneben aber auch häufig an den Fußsohlen, Handflächen und im Gesicht auftritt [63]. Bei der Behandlung der axillären Hyperhidrose gilt Botulinumtoxin A inzwischen als therapeutische Alternative für invasive Behandlungsformen, sofern die topische Anwendung von Aluminiumsalzen nicht erfolgreich ist [26].

Eine BT-A-Wirksamkeit bei fokalen Hyperhidrosen wurde in mehreren kontrollierten Studien sowohl für die Behandlung der axillären als auch der palmar Hyperhidrose belegt. So zeigten in zwei größeren Untersuchungen 95% der Patienten mit axillärer Hyperhidrose eine Woche nach BT-A-Behandlung eine signifikant verminderte Schweißbildung, die durchschnittlich sieben Monate fortbestand [29, 45]. In zwei weiteren Untersuchungen, die Patienten mit palmarer Hyperhidrose betrafen, betrug der Anteil der Responder ebenfalls mehr als 90%; eine signifikante Reduktion der Schweißbildung wurde im Mittel über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten beobachtet [40, 56].

Eine BT-A-Injektion bei Patienten mit plantarer Hyperhidrose ist ebenfalls erfolversprechend [43, 71]; kontrollierte Studien wurden bislang aber nicht veröffentlicht.

Eine Zulassung für die Therapie fokaler Hyperhidrosen besitzt bislang nur Botox®; es ist in Deutschland für die Behandlung der axillären Hyperhidrose zugelassen, wenn sie „stark und fortbestehend ist, störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ [18].

Die Anwendbarkeit von Botulinumtoxin für die Behandlung der axillären Hyperhidrose stellt eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar, da die Achseln für die Iontophorese nicht zugänglich sind.

Faltenkorrektur

Das kosmetische Potenzial des Botulinumtoxins wurde bereits in den 1980er Jahren bei der Behandlung des Blepharospasmus mit Botulinumtoxin A erkannt. Patienten mit starkem und fortwährend sich wiederholendem Lidschluss entwickeln ausgeprägte Falten im periorbitalen Bereich, die sich nach Einsatz der muskelrelaxierenden Toxinwirkung glätten [8].

Seit 2006 wird Botox® unter dem Namen Vistabelle® für die Faltenkorrektur eingesetzt. Auch Dysport® ist in Deutschland für die „symptomatische Alternativbehandlung von mittelstarken bis starken vertikalen mimischen Falten der Glabella bei Erwachsenen unter 65 Jahren“ zugelassen, „sofern diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellen“ [19]. Die kosmetische BT-A-Anwendung ist vor allem bei Falten im Stirnbereich („Denker- und Zornesfalten“), hervortretenden Platysmasträngen und „Krähenfüßen“ sinnvoll [8].

Indikationen im „Off-Label-Use“

Fokale Dystonien

Neben dem Blepharospasmus ist Botulinumtoxin auch für die Behandlung anderer dystoner Bewegungsstörungen der Gesichtsmuskulatur (*oromandibuläre bzw. orofaziale Dystonien*) anwendbar [64]. Darüber hinaus lässt sich das Neurotoxin für die Therapie bestimmter „*aufgabenspezifischer*“ Dystonien wie dem „Musikerkrampf“ und dem Schreibkrampf einsetzen, die intramuskuläre Injektion führt hier jedoch nur bei einer verhältnismäßig geringen Zahl der Betroffenen zu einem zufriedenstellenden Ergebnis [57, 67]. So kam es in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie zur Anwendbarkeit von Botulinumtoxin für die Behandlung des Schreibkrampfs, der mit einer Inzidenz von 7 Betroffenen auf 100 000 Einwohner bei uns häufigsten „aufgabenspezifischen“ Dystonie [9], bei 60% der Patienten unter Verum zu einer verbesserten Kontrolle über die Schreibutensilien, aber nur bei 20% zu einer Besserung in der Schreibfunktion [67]. Als wahrscheinliche Ursache für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung werden die teilweise komplexe Symptomatik mit Einbeziehung verschiedener Muskelgruppen sowie die relativ schmale therapeutische Breite einer BT-A-Therapie an der oberen Extremität angesehen [9]. Aufgrund fehlender gleichwertiger Alternativen gilt die BT-A-Injektionstherapie beim Schreibkrampf dennoch derzeit als Therapie der Wahl [8].

Erfolversprechender ist die Anwendung von Botulinumtoxin bei der Behandlung der *laryngealen Dystonie* („spasmodischen Dysphonie“). Die lokale Injektion niedriger BT-A-Dosen in die laryngealen Muskeln wird vielfach als Goldstandard der Behandlung dargestellt (Beispiele: [4, 72]) und kann insbesondere beim häufigen Adduktor-Typ zu einer Verbesserung der Symptome führen [4, 30, 66, 73]. Die erfolgreiche Anwendung von BT-A für die Behandlung der

laryngealen Dystonie wurde allerdings bislang vorwiegend in offenen Studien und retrospektiven Analysen gezeigt [4, 66, 73], wobei auch Untersuchungen mit relativ niedrigen Responderraten vorliegen (Beispiel: [30]). Da bislang kaum Daten aus kontrollierten Untersuchungen publiziert wurden [72], kann eine abschließende Beurteilung nicht vorgenommen werden.

Spastik

Botulinumtoxin zeigt nicht nur bei den zugelassenen Indikationen Arm- oder Handspastik nach Schlaganfall sowie spastischer Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese, sondern auch bei der Arm-, Hand- und Beinspastik durch andere Ursachen eine Wirkung. Derartige Ursachen können beispielsweise Schädel-Hirn-Traumen, Hirntumore, Hirnentzündungen bei multipler Sklerose und andere Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks sein. Ein entsprechender Nutzen einer BT-A-Injektionsbehandlung wurde in Kasuistiken, offenen und kontrollierten Studien nachgewiesen [31, 48, 49, 75]. Gleichwohl ist die Datenlage für die Behandlung der Spastik außerhalb der bislang zugelassenen Indikationen lückenhaft.

Überaktive Harnblase

Die durch einen imperativen Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz charakterisierte überaktive Harnblase gehört mit einer Prävalenz von schätzungsweise 13% in den westlichen industrialisierten Ländern zu den häufigsten urologischen Indikationen [7]. Bis vor wenigen Jahren kamen als Behandlungsmöglichkeiten nur die Anwendung anticholinergischer Arzneistoffe oder operative Maßnahmen in Betracht. Mehrere offene Studien (Beispiele bei [34]), aber auch eine Placebo-kontrollierte Untersuchung [60] belegen, dass die intramuskuläre *BT-A-Injektion in den Detrusor* ebenfalls eine wirksame und im Vergleich zur Behandlung mit anticholinergen Wirkstoffen wesentlich verträglichere Behandlungsoption ist. Eine Besserung der Symptome tritt meist ab dem 4. Tag nach Injektion auf und hält durchschnittlich 6 bis 8 Monate an [41]. Ein Therapieerfolg lässt sich auch bei wiederholter Anwendung reproduzieren [25]. Nach einer kürzlich publizierten Erklärung des *European Consensus Report* kann eine BT-A-Injektionstherapie in den Detrusor für die Behandlung fortbestehender Symptome bei Erwachsenen mit neurogener oder idiopathischer Detrusor-Überaktivität empfohlen werden [1]. Die Intradetrusor-Injektion von Botulinumtoxin A bei der Therapie der überaktiven Blase ist daher als neue therapeutische Option für Patienten zu werten, bei denen eine anticholinerge Behandlung nicht erfolgreich oder mit schweren unerwünschten Wirkungen behaftet ist [41, 55]. Mit einer Zulassungserweiterung von Botulinumtoxin A für die Behandlung der überaktiven Blase ist demnächst zu rechnen.

Schmerzsyndrome

Bereits 1986 wurde in der ersten Doppelblindstudie zur Anwendung von Botulinumtoxin A bei Patienten mit zervikalen Dystonien neben der muskelrelaxierenden Wirkung auch ein *analgetischer* Toxineffekt festgestellt [69]. In der Folgezeit wurde das analgetische BT-A-Potenzial für die Behandlung verschiedener Schmerzsyndrome untersucht,

wobei sich je nach Indikation starke Unterschiede in der Wirksamkeit ergaben. So zeigten beispielsweise mehrere Kasuistiken und eine doppelblinde Studie einen BT-A-Effekt bei der Behandlung *chronischer Rückenschmerzen* mit Muskelhartspann der paravertebralen Muskulatur [21]. Demgegenüber fielen die meisten kontrollierten Studien zur Anwendbarkeit von Botulinumtoxin bei *chronischen Spannungskopfschmerzen* (chronic tension-type headache) negativ aus [47, 59].

Interessanterweise zeigte sich aber bei einigen *Migränepatienten*, die zur Faltenkorrektur BT-A-Injektionen in die Mm. corrugatores und Mm. proceri erhielten, eine deutliche Reduktion der Migräneattacken [8]. Diese Befunde sowie retrospektive Analysen von Migränepatienten, die wegen fokaler Dystonien mit Botulinumtoxin behandelt worden waren, lieferten die Grundlage für Untersuchungen zur perikraniellen Anwendbarkeit von Botulinumtoxin A als Migräne-Prophylaktikum [8]. Tatsächlich erwiesen sich entsprechende Injektionsbehandlungen in der Folgezeit bei retrospektiven Analysen (Beispiel: [39]) sowie in einigen offenen und kontrollierten klinischen Studien als erfolgversprechend (Beispiele bei [24]). Aus den meisten der in den letzten Jahren publizierten Placebo-kontrollierten Studien zur Migräne ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied des BT-Effekts zwischen Verum- und Placebo-Gruppe ableiten [2, 8a, 16, 17, 51, 54]. Erst unlängst wurden allerdings Ergebnisse von zwei Placebo-kontrollierten Studien zur Anwendung bei chronischer Migräne vorgestellt, die zugunsten von BT-A ausfielen (pers. Mitteilung Prof. Diener). Da aber zudem bislang kaum kontrollierte Vergleichsstudien mit etablierten Migräne-Therapeutika vorliegen, kann derzeit keine abschließende Aussage über den Nutzen einer BT-Injektionsbehandlung für die Migräneprophylaxe getroffen werden.

Der in einigen Untersuchungen zu beobachtende analgetische BT-Effekt ist möglicherweise nur bei einigen Migräneformen und bei bestimmten Patienten nachweisbar. Darüber hinaus ist unklar, welche BT-Dosen an welchen Stellen appliziert werden sollten [27]. Interessanterweise ist in vielen Placebo-kontrollierten Studien zur BT-Migräneprophylaxe, in denen kein signifikanter Effekt des Verums im Vergleich zum Placebo festgestellt werden konnte, ein ausgeprägter *Placebo-Effekt* zu erkennen, der sich insbesondere in einer verminderten Häufigkeit der Migräneepisodes zeigt [2, 16, 17, 54]. Der ausgeprägte Placebo-Effekt liefert eine mögliche Erklärung für das zum Teil gute Ansprechen des Botulinumtoxins in offenen Studien und retrospektiven Untersuchungen. Besonders häufig finden sich Placebo-Responder unter Männern, nach vorausgehender Anwendung von Opioiden sowie bei Patienten, die zuvor Injektionen in den Nacken-/Schulterbereich erhielten [61].

Weitere Indikationen

Neben den bereits dargestellten Indikationen gibt es eine Reihe weiterer Anwendungen, bei denen sich eine BT-Injektionsbehandlung für einige Patienten als hilfreich erwies (Tab. 1).

Von wenigen Ausnahmen abgesehen liegen für diese Indikationen allerdings nur Kasuistiken, Fallserien oder kleinere offene Studien vor (Beispiele bei [8, 33]).

Sicherheit und Verträglichkeit

Da Botulinumtoxin A bei einer Reihe von Indikationen jahre- oder jahrzehntelang eingesetzt wird, müssen besondere Anforderungen an das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Substanz gestellt werden. In einer 2004 vorgenommenen Auswertung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von Botulinumtoxin A im Rahmen einer Metaanalyse, die 36 Placebo-kontrollierte Studien und zahlreiche Indikationsgebiete (Neurologie: Dystonie, Tremor, Spastik, 18 Studien; Gastroenterologie/Urologie: 7 Studien; Schmerz/Kopfschmerz: 5 Studien; Dermatologie: 3 Studien; ästhetische Medizin: 3 Studien) und insgesamt 2321 Patienten berücksichtigte, konnten in keiner Untersuchung schwere unerwünschte Wirkungen nach einer BT-A-Injektionsbehandlung festgestellt werden [44]. Die Prävalenz leichter bis mäßiger Nebenwirkungen lag über alle Indikationen hinweg bei durchschnittlich 25% der Patienten der BT-A- und bei 15% der Patienten aus der Kontrollgruppe.

Nebenwirkungen nach Anwendung von Botulinumtoxin umfassen meist reversible, lokal auftretende *Lähmungsercheinungen*, die in unmittelbarer Nähe zum Behandlungsort auftreten und die auf Diffusion des Toxins in die Peripherie zurückzuführen sind. Die unerwünschten Wirkungen sind also indikationsspezifisch und daher relativ gut einschätzbar. Zum Auftreten systemischer Nebenwirkungen kommt es in der Regel nicht. Über die Häufigkeit allergischer Reaktionen gibt es bislang nur wenige Daten. Derartige Wirkungen sind vermutlich selten.

Bei der Behandlung zervikaler Dystonien treten in 10 bis 30% aller Fälle und vor allem bei Injektion in den M. sternocleidomastoideus *Schluckstörungen* auf [9, 18, 19]. Darüber hinaus kann es vorübergehend zu einer mangelnden Kopfkontrolle im Sinne einer *Kopfhalteschwäche* kommen. Im Rahmen der Behandlung des Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis tritt in Abhängigkeit von Dosis und Injektionspunkt häufig eine transiente Lähmung des M. levator palpebrae superioris (*Ptosis*) auf (5 bis 20% aller Fälle) [9, 18, 19]. Bei der BT-A-Injektionsbehandlung der axillären Hyperhidrose kommt es bei etwa 4 bis 5% der Patienten zu einer vermehrten Schweißsekretion außerhalb der Achselhöhlen innerhalb eines Monats nach Injektion [18].

Kontraindikationen

Eine BT-Injektionsbehandlung darf nicht durchgeführt werden bei Erkrankungen, die die neuromuskuläre Übertragung betreffen (z. B. Myasthenia gravis), Motoneuron-Krankheiten, ausgeprägten Myopathien, Infektionen an den vorgesehenen Injektionspunkten oder Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Präparats. Kontraindikationen für die Anwendung von Botulinumtoxin sind zudem Schwangerschaft und Stillzeit. Darüber hinaus sollten keine Störungen der Blutgerinnung vorliegen. Eine Behandlung mit Antikoagulanzen gilt als relative Kontraindikation. Treten bei Patienten mit zervikalen Dystonien unter BT-A-Therapie Antikörper gegen das Toxin auf, kann eine BT-B-Behandlung der Betroffenen erwogen werden.

Therapieversagen

Antikörperbildung

Unter den zahlreichen Ursachen, die zu einem Versagen der klinischen Anwendung von Botulinumtoxin führen können, spielt das Antikörper-induzierte Therapieversagen (ATV) nach wie vor eine wichtige Rolle. Bei der Behandlung zervikaler Dystonien geht man davon aus, dass bei etwa 1 bis 10% der mit Botulinumtoxin A behandelten Patienten mit einem Antikörper-induzierten Therapieversagen zu rechnen ist [5, 32, 37, 42]. Daten in den letzten Jahren publizierter Studien deuten allerdings darauf hin, dass bei Anwendung der aktuell erhältlichen BT-A-Formulierung das ATV-Risiko auf weniger als 2% reduziert werden kann [5, 32, 42]. Bei der BT-A-Behandlung des Blepharospasmus/Spasmus hemifacialis [12], der Spastik [76], der Hyperhidrose [46] und bei kosmetischen Indikationen [74] scheint die Wahrscheinlichkeit für ein Antikörper-induziertes Therapieversagen generell kleiner als 1% zu sein. Ein möglicherweise hohes ATV-Risiko besteht hingegen bei der BT-A-Injektionsbehandlung urologischer BT-Indikationen [58] und der BT-B-Therapie zervikaler Dystonien [15]. Als wichtigste ATV-Risikofaktoren gelten die Höhe der in jeder BT-Injektionsserie angewandten Einzeldosis, die Länge des Intervalls zwischen zwei Serien sowie die Qualität des Präparats [14]. Falls es zum Antikörper-induzierten Therapieversagen mit vollständiger Aufhebung der BT-Therapie-Wirkung kommt, zeigt sich dies in der Regel nach 3- bis 5-jähriger Behandlungszeit [11], bei urologischen Behandlungen möglicherweise aber auch wesentlich früher [58]. Nach dieser Zeit ist das Auftreten eines vollständigen Therapieversagens aufgrund einer Antikörperbildung sehr selten [12]. Eine BT-Langzeittherapie (> 5 Jahre) ist daher kein Risiko für das Auftreten eines Antikörper-induzierten Therapieversagens.

Andere Ursachen

Neben der Antikörperbildung können Fehldiagnosen, Probleme bei der Muskelanalyse, fehlerhafte Injektionen, eine Progression der Grunderkrankung, unzureichende Wirkstoffdosen, soziale Faktoren und unrealistische Erwartungen der Patienten Ursache für ein Versagen einer BT-Injektionsbehandlung sein [18, 50].

Im Hinblick auf mögliche Fehldiagnosen ist insbesondere die Abgrenzung des Blepharospasmus von der Lidöffnungsapraxie klinisch bedeutsam. Anders als beim Blepharospasmus besteht bei Lidöffnungsapraxie keine Überaktivität in den palpebralen Fasern des M. orbicularis oculi, weshalb eine BT-Therapie bei dieser Erkrankung nicht wirken kann. Die Gefahr eines Therapieversagens aufgrund einer falschen Muskelanalyse besteht insbesondere bei Patienten mit zervikalen Dystonien. Die Therapie wird deshalb nur von erfahrenen Fachärzten, am besten in Ambulanzen von Universitätskliniken, vorgenommen. Bei Unwirksamkeit der BT-Injektionsbehandlung sollte eine Analyse der konkreten Varianten der Halsmuskulatur erfolgen, um sicherzustellen, dass ausschließlich dystone Anteile therapiert werden (Differenzierung zwischen dystoner Muskulatur und Gegenbewegungen) [50]. Zu fehlerhaften Injektionen kann es beispielsweise bei der BT-Behandlung des spastischen Spitzfußes kommen. Hier wird häufig der M. tibi-

alis anterior nicht in die Behandlung mit einbezogen oder der M. tibialis posterior verfehlt. Der Wandel oder die Generalisierung einer Dystonie einschließlich der damit einhergehenden Komplikationen sind Beispiele für ein Therapieversagen, das auf der Progression einer Grunderkrankung beruht [50].

Botulinum toxin – options and limitations in clinical use

Until the 1970s, botulinum toxin (BT), produced by the gram-positive bacterium *Clostridium botulinum*, has been predominantly recognized as the cause of botulism, a form of food poisoning that is currently rare in developed countries. During the last three decades, botulinum toxin has been established as a standard medicine in neurology and an important drug in several other medical fields. Concerning the approved BT indications in Germany, botulinum toxin A (BT type A) is regarded the drug of first choice for treatment of cervical dystonies, blepharospasm and hemifacial spasm. In addition, BT type A has been approved in Germany for the therapy of certain forms of spasticity, axillary hyperhidrosis and, in cosmetic medicine, for treatment of skin wrinkles. In these and several off label indications, BT shows good efficacy. One novel therapeutic approach is the intradetrusor injection of BT type A for the treatment of overactive bladder. Suitability of BT type A for the prevention of migraine is under investigation.

Keywords: Botulinum toxin, clinical application, therapy, cervical dystonies, blepharospasm, hemifacial spasm, spasticity, hyperhidrosis, skin wrinkles, overactive bladder, migraine

Literatur

- Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Eineil S, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European Consensus Report. *Eur Urol* 2008 September 17. [Epub ahead of print].
- Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, et al. Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007;47:486–99.
- Berweck S, Heinen F. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord* 2004;19(Suppl 8):S162–7.
- Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435–41.
- Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008;23:1353–60.
- Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, et al. Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:331–6.
- Cartwright R, Renganathan A, Cardozo L. Current management of overactive bladder. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:489–95.
- Ceballos-Baumann A. Botulinumtoxin. Entwicklung zum anerkannten Medikament. *Nervenarzt* 2008;79(Suppl 1):3–8.
- 8a. Obermann M, Diener HC. Is botulinum toxin useful in treating headache? No. *Curr Treatm Opin Neurol* 2009;11:24–31.
- Dippon C. Botulinumtoxin-Ambulanz am Bürgerhospital, Klinikum Stuttgart. Online unter <http://www.botulinumtoxin-ambulanz.de/index.htm>
- Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 4):S1–9.
- Dressler D. Clinical features of secondary failure of botulinum toxin therapy. *Eur Neurol* 2002;48:26–9.
- Dressler D. Klinische Relevanz von Botulinumtoxin-Antikörpern. *Nervenarzt* 2008;79(Suppl 1):36–40.
- Dressler D, Bigalke H. Botulinum toxin type B de novo therapy of cervical dystonia: frequency of antibody induced therapy failure. *J Neurol* 2005;252:904–7.
- Dressler D, Dirnberger G. Botulinum toxin therapy: Risk factors for therapy failure. *Mov Disord* 2000;15(Suppl 2):51.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin. Mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180–5.
- Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, et al. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006;7:688–96.
- Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838–43.
18. Fachinformation Botox®, Stand April 2007.
19. Fachinformation Dysport®, Stand September 2008.
20. Fachinformation Xeomin®, Stand November 2007.
21. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2001;56:1290–3.
22. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1464–8.
23. Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1989;39:80–4.
24. Göbel H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J Neurol* 2004;251(Suppl 1):18–11.
25. Grosse J, Kramer G, Stöhrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653–9.
26. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:87–102.
27. Gupta VK. Botulinum toxin type A therapy for chronic tension-type headache: fact versus fiction. *Pain* 2005;116:166–7.
28. Hausermann P, Marzoch S, Klinger C, Landgrebe M, et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004;19:303–8.
29. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewing G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344:488–93.
30. Hilled AD, Maronian NC, Waugh PF, Robinson L, et al. Treatment of the interarytenoid muscle with botulinum toxin for laryngeal dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:341–8.
31. Hyman N, Barnes M, Bhaka B, Cozens A, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis; a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68:707–12.
32. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003;60:1186–8.
33. Jost WH. Klinische Anwendungen von Botulinumtoxin. *Nervenarzt* 2008;79(Suppl 1):9–14.
34. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008;53:275–87.
35. Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen: Osiander, 1820.
36. Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart: Cotta, 1822.
37. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999;246:265–74.
38. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Dubinsky R. Failure of fixed-dose, fixed muscle injection of botulinum toxin in torticollis. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:355–8.
39. Liu YC, Fuh JL, Chen RC, Lin KP, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of transformed migraine in Taiwanese patients: a review of 30 consecutive cases. *J Chin Med Assoc* 2007;70:535–40.
40. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: A double blind randomized placebo controlled study. *Dermatol Surg* 2002;28:822–7.
41. Mehnert U, Schurch B. Botulinumtoxin bei nichtneurogenen Blasen-funktionsstörungen. *Urologe A* 2009;48:233–44.
42. Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, et al. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* 2009 Mar 11. [Epub ahead of print].
43. Naumann M. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998;134:301–4.
44. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:981–90.
45. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: a randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;323:596–9.
46. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;139:731–6.
47. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double blind, placebo controlled trial. *Cephalalgia* 2004;24:675–80.
48. Pavesi G, Brianti R, Medici D, Mammi P, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:419–20.

49. Reichel G. Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):25–7.
50. Reichel G. Warum gibt es Therapieversager? *Nervenarzt* 2008;79(Suppl 1): 33–5.
51. Rejla M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, et al. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 2007;27:492–503.
52. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI online unter <http://www3.rki.de/Survstat/> (Datenstand: 29.04.2009).
53. Rote Liste. NeuroBloc®
54. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin A injections sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;8:478–85.
55. Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006;176:177–85.
56. Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, et al. Double blind trial of botulinum toxin A for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997;136:548–52.
57. Schuele S, Jabusch HC, Lederman RJ, Altenmüller E. Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia. *Neurology* 2005;64:341–3.
58. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Müller K, Heine G, et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 2008;15:407–15.
59. Schulte-Mattler WJ, Krack P, BoNTTH Study Group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004;109:110–4.
60. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196–200.
61. Schwedt TJ, Hentz JG, Dodick DW. Factors associated with the prophylactic effect of placebo injections in subjects enrolled in a study of botulinum toxin for migraine. *Cephalalgia* 2007;27:528–34.
62. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17:21–5.
63. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241–8.
64. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999;53:2101–7.
65. Tedroff K, Granath F, Forsberg H, Gaglund-Akerlind Y. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:120–7.
66. Tisch SH, Brake HM, Law M, Cole IE, et al. Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients – an Australian experience. *J Clin Neurosci* 2003;10:434–8.
67. Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology* 1993;43:183–5.
68. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, et al. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* 1985;12: 314–6.
69. Tsui JK, Eisen A, Stoessel AJ, Calne S, et al. Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245–7.
70. Van Ermengem EP. Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh* 1897;26:1–56.
71. Vodoud-Seyedi J, Somonart T, Heen T. Treatment of plantar hyperhidrosis with dermojet infections of botulinum toxin. *Dermatology* 2000;201:179.
72. Watts C, Nye C, Whurr R. Botulinum toxin for treating spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2006;20:112–22.
73. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *Int J Lang Commun Disord* 1998;33(Suppl):327–9.
74. Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:141–50.
75. Yablou SA, Agana BT, Ivanhoe CB, Broake C. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labelled trial. *Neurology* 1996;47:939–44.
76. Yablou SA, Brashear A, Gordon MF, Elovic EP, et al. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther* 2007;29:683–90.

— Bücherforum —

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

Von Margitta Retz und Jürgen Gschwend.
 Springer-Verlag GmbH, Heidelberg 2009.
 XIV, 218 Seiten, 17 Abbildungen, 67 Tabellen.
 Softcover 49,95 Euro.

Das Buch widmet sich auf 91 Seiten der pharmakologischen Therapie der vier häufigsten urologischen Tumoren: dem Hoden-, Nieren-, Prostata- und Urothelkarzinom.

Die Gliederung in aktuelle Therapieempfehlungen, eine Einführung in die Pharmakologie der Substanzklassen und Präparate sowie das Management der häufigsten Nebenwirkungen ist für den klinisch tätigen Urologen sinnvoll.

Den Abschluss bildet ein 110 Seiten langer Anhang, der die wichtigsten Formeln der Uroonkologie sowie kopierbare Therapieschemata und Aufklärungsbögen für Patienten enthält. Das Druckbild gestaltet sich übersichtlich. Stichwortartig, tabellarisch gehalten, fühlt man sich bei der Lek-

türe eher zum Nachschlagen als zum Schmökern eingeladen. Dennoch geht der Text recht gefällig herunter, was leider keine Selbstverständlichkeit ist. Besonders hervorzuheben ist die hohe Aktualität des Werks, das den Stand der neuesten Studien bis weit in das Jahr 2008 hinein widerspiegelt. In dieser Hinsicht scheint mir das Buch im deutschen Sprachraum einzigartig. Ferner bieten die Autoren einen kurzen Abriss des Studiendesigns der Arbeiten, auf die sie sich beziehen – für den ernsthaften Leser eine große Hilfe, auch wenn man nicht in jedem Fall darum herumkommen wird, selbst nachzulesen. Demjenigen, der sich tiefer in die Materie einarbeiten möchte, werden durchgehend Quellenangaben sowie aktuelle Internetlinks zur Verfügung gestellt. Das Buch passt zwar nicht in die Kitteltasche, dafür aber auf jeden Schreibtisch und erweist sich als echte Hilfe im Klinikalltag. Abzuwarten bleibt, ob wir uns auf



kontinuierliche Neuauflagen freuen dürfen. Ohne diese ergibt das Konzept keinen Sinn.

Der Preis von etwa 50 Euro ist recht stolz, wenn man bedenkt, dass es sich nicht um ein Werk für die Ewigkeit handelt.

Fazit: sehr empfehlenswert.

Verbesserungsvorschlag: Der Anhang ist sinnvoll, aber zu lang. Vielleicht könnte man ihn in benutzerfreundlicher, elektronischer Form beilegen.

Dr. med. Maximilian Schwan,
 Bonn

Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

Zusammenfassung der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V., Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg, für die Leitliniengruppe

Die Leitlinie aktualisiert eine frühere Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aus dem Jahr 1996. Sie wurde interdisziplinär in Zusammenarbeit mit Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erstellt. Die Leitlinie basiert auf den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für eine systematische evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 und hat auch die Bewertungskriterien der GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) implementiert. Dieser Artikel fasst die wesentlichen Empfehlungen der Leitlinie zu folgenden Aspekten zusammen: Diagnostik der H.-pylori-Infektion; Indikationen zur H.-pylori-Eradikation; Durchführung der Eradikationstherapie; nicht mit H. pylori assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen.

Arzneimitteltherapie 2009;27:241-5.

Einleitung und Methodik

1983 wurde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, von den beiden Australiern Robin Warren und Barry Marshall wiederentdeckt [1]. Eine weltweite Erfolgsgeschichte war die Folge, deren Höhepunkt die Nobelpreisverleihung an die beiden australischen Forscher im Jahr 2006 war. In den ersten Jahren konzentrierte sich das Interesse auf die Bedeutung des *H. pylori* für die gastroduodenale Ulkuskrankheit. Die ganze Tragweite der Infektion wurde erst nach und nach evident, als sich darüber hinaus auch eine ätiopathogenetische Bedeutung des *H. pylori* für das Magenkarzinom und das MALT-Lymphom sowie Assoziationen mit weiteren gastralen und extragastralen Erkrankungen abzeichneten (Abb. 1).

Die im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in den Jahren 2007 und 2008 erstellte und 2009 publizierte [2] S3-Leitlinie sollte in gleicher Weise die neuen Erkenntnisse und Fortschritte der letzten Jahre sowie die Besonderheiten in Deutschland in Bezug auf Epidemiologie, Resistenzlage, Diagnostik und Therapie

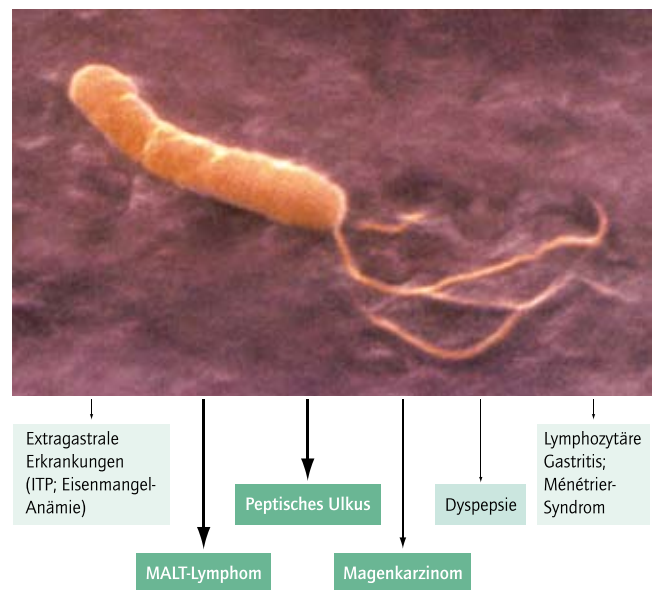


Abb. 1. Mit *H. pylori* assoziierte Erkrankungen
ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Medizinische Klinik II und Klinik für Palliativmedizin, Klinikum Aschaffenburg, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg, Am Hasenkopf, 63739 Aschaffenburg, E-Mail: med2-aschaffenburg@t-online.de

Tab. 1. Themenbereiche der Leitlinie

| | |
|-----|---|
| I | Epidemiologie |
| II | Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung |
| III | Indikationen zur Therapie der H.-pylori-Infektion bei benignen Erkrankungen |
| IV | Prävention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen (Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ; Magenkarzinom) |
| V | Therapie der H.-pylori-Infektion |
| VI | Besonderheiten der H.-pylori-Infektion bei Kindern und Jugendlichen |
| VII | Nicht mit H. pylori assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen |

berücksichtigen. Die verschiedenen Themenbereiche, die in den einzelnen Arbeitsgruppen behandelt wurden, können **Tabelle 1** entnommen werden. Die Leitlinie erfüllt alle methodischen Kriterien einer evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie der Stufe 3.

Diese Zusammenfassung der Leitlinie fokussiert vor allem auf die Therapieindikationen und die Durchführung der H.-pylori-Eradikation. Voraussetzung für eine korrekte Therapie und deren Erfolgskontrolle ist jedoch auch eine zuverlässige Diagnose der H.-pylori-Infektion. Deshalb sollen zumindest die Grundzüge der Diagnostik ebenfalls aufgezeigt werden. Wer sich eingehender hierüber, über andere Details und die umfangreiche Literatur informieren möchte, sei auf die vollständige Leitlinie verwiesen [2]. Diese enthält auch ein Kapitel zu nicht mit H. pylori assoziierten gastroduodenalen Ulzera, auf die abschließend eingegangen wird.

Grundprinzipien

Grundsätzlich sollte eine Untersuchung auf H. pylori nur veranlasst werden, wenn ein positiver Erregernachweis auch zu *therapeutischen Konsequenzen* führt. Die Entscheidung für eine Therapie muss demnach bereits vor der Diagnostik erfolgen. Ist sie getroffen, stehen für die Diagnose einer H.-pylori-Infektion nichtinvasive und invasive Testverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. Aufgrund der günstigen Resistenzlage in Deutschland ist bei Erwachsenen eine *empirische Erstlinientherapie* gerechtfertigt. Angesichts wirksamer Reserveantibiotika ist auch vor einer *Zweitlinientherapie* eine Endoskopie zur Resistenzbestimmung nicht zwingend erforderlich. Ist allerdings aus anderen Gründen eine Kontrollendoskopie indiziert, sollte diese auch zur Anlage einer *Kultur und Resistenztestung* genutzt werden. **Abbildung 2** zeigt, wie Kultur und Resistenzbestimmung in den diagnostischen Algorithmus einzubauen sind. Eine Ausnahme hiervon ist bei *Kindern und Jugendlichen* angesagt. Damit bei ihnen eine am Antibiogramm ausgerichtete Therapie möglich ist, sollte bei Verdacht auf eine H.-pylori-Infektion eine kulturelle Anzucht auch *vor der Erstlinientherapie* angestrebt werden.

Diagnose der H.-pylori-Infektion

Zur Infektionsdiagnostik bieten sich mehrere *invasive* und *nichtinvasive Methoden* an (**Tab. 2**). Sensitivität und Spezifität der Tests liegen bei 80 bis 98% [3, 4], sofern keine Störfak-

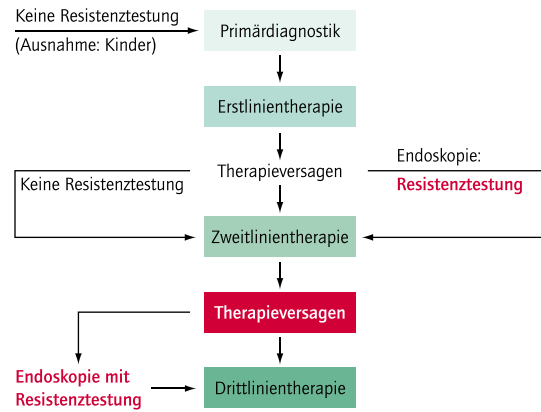


Abb. 2. Diagnostischer Algorithmus und Resistenztestung

toren vorliegen. Falsch positive Ergebnisse können durch eine bakterielle Überwucherung des Magens verursacht sein. Falsch negative Ergebnisse werden bei geringer Kolonisationsdichte des Bakteriums und bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung beobachtet. Der serologische Nachweis von IgG-Antikörpern mag für epidemiologische Studien interessant sein, für die klinische Situation ist er indessen ungeeignet, da nicht zwischen einer zurückliegenden H.-pylori-Exposition und einer aktuell bestehenden Infektion unterschieden werden kann.

Aufgrund der niedrigen und weiter sinkenden Prävalenz der H.-pylori-Infektion in Deutschland sollten für eine verlässliche Diagnose *zwei positive Testergebnisse* vorliegen. Eine Ausnahme stellt lediglich das Ulcus duodeni dar, für das ein einziges positives Testergebnis als ausreichend für die Therapieentscheidung angesehen wird. Im Falle von diskrepanten Befunden (z. B. zwischen Urease-Schnelltest und Histologie) ist ein weiteres Nachweisverfahren (z. B. Atemtest) hinzuzuziehen.

Von besonderer Bedeutung für eine zuverlässige H.-pylori-Diagnostik ist es, dass Mindestzeitintervalle nach einer H.-pylori-suppressiven Therapie eingehalten werden. Zwischen einer Protonenpumpenhemmer-Medikation und einem H.-pylori-Test sollten zwei Wochen liegen, nach

Tab. 2. Invasive und nichtinvasive Testverfahren zum Nachweis von H. pylori

| | Test | Besonderheiten |
|------------------------|------------------------------------|---|
| Invasive Methoden | Kultur | Endoskopie erforderlich Resistenztestung möglich |
| | Histologie | Endoskopie erforderlich Gastritis-Muster als weiteres Kriterium |
| | Urease-Schnelltest | Endoskopie erforderlich Schnell verfügbar |
| Nichtinvasive Methoden | PCR zum Erregernachweis | Teuer, keine Vorteile |
| | ¹³ C-Harnstoff-Atemtest | Einfach Schnell verfügbar (< 1 h) |
| | Stuhlantigentest | Einfach Akzeptanz? |
| | IgG-Antikörper im Serum | Nicht für die klinische Diagnose geeignet, da keine Differenzierung zwischen früherer und aktueller Infektion |

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

einer vorangegangenen Eradikationstherapie oder einer sonstigen Antibiotikatherapie sollte vier Wochen gewartet werden.

Indikationen zur Therapie der H.-pylori-Infektion

Peptisches Ulkus

Die Helicobacter-pylori-Infektion bei einem peptischen Ulcus ventriculi oder duodeni stellt eine obligate Behandlungsindikation mit dem Ziel der Erregereradikation dar. Dies gilt auch für ein abgeheiltes oder anamnestisches Ulkus [5–7].

Funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)

Hierbei werden die Dyspepsie bei negativer Endoskopie (Ausschlussdiagnostik) und die nicht untersuchte Dyspepsie unterschieden. Bei Patienten mit länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden und *negativem Endoskopiebefund* kann eine H.-pylori-Eradikation durchgeführt werden. Sie führt bei 5 bis 10% der Betroffenen zu einer anhaltenden Besserung der dyspeptischen Beschwerden [8]. Auch wenn demzufolge nur eine kleine Minderheit der Patienten von der Eradikation profitiert, wird man ihnen diese Option angesichts des Leidensdrucks und der begrenzten therapeutischen Alternativen meist nicht vorenthalten können.

Bei Patienten mit *nicht untersuchten* dyspeptischen Beschwerden wird entgegen anderslautenden Empfehlungen in der Literatur eine alleinige nichtinvasive Testung auf H. pylori mit anschließender Eradikationsbehandlung („test-and-treat“) nicht empfohlen. Diese Ablehnung beruht darauf, dass in Deutschland gänzlich andere Voraussetzungen vorliegen als in Ländern, in denen ein solches, insbesondere ökonomisch geprägtes Vorgehen als sinnvoll angesehen wird (z. B. Großbritannien, USA). Wir haben eine niedrigere und weiter abnehmende H.-pylori-Prävalenz und damit eine geringe Wahrscheinlichkeit für assoziierte Läsionen in der potenziellen Test-and-treat-Zielpopulation, und wir können auf eine hohe Verfügbarkeit und niedrige Kosten der Endoskopie zurückgreifen. Hinzu kommt, dass eine diagnostische Abklärung ohnehin bei allen Patienten über 55 Jahre sowie bei Vorliegen sogenannter Alarmsymptome obligat ist. Hierzu zählen ein progredientes Beschwerdebild, Blutung, Anämie, Gewichtsverlust, Dysphagie sowie peptische Ulzera oder gastrointestinale Tumoren in der Vorgeschichte.

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBZL) vom MALT-Typ

H. pylori ist der entscheidende ätiopathogenetische Faktor für das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBZL) des Magens vom MALT (Mucosa-associated-lymphoid tissue)-Typ. Hierfür sprechen übereinstimmend große epidemiologische Studien, histomorphologische Befunde sowie molekularbiologische und tierexperimentelle Studien [9]. Die logische Konsequenz aus diesen Erkenntnissen konnte nur sein, sie auch in einen therapeutischen Ansatz überzuführen.

Heute wissen wir aus vielen Studien, dass die erfolgreiche Erregereradikation in etwa 80% der Fälle zu einer kom-

pletten und langanhaltenden Lymphomremission führt [10]. Im Stadium I (Befall der Magenwand) ist die alleinige H.-pylori-Eradikation die Therapie der ersten Wahl mit kurativer Intention. Demzufolge sieht die Leitlinie bei einem H.-pylori-positiven MALT-Lymphom des Magens – dies ist in >90% der Fälle – eine obligate Indikation für eine Eradikationsbehandlung. Selbst wenn nach erfolgreicher Erregereradikation weiterhin minimale histologische Restinfiltrate des MALT-Lymphoms und eine B-Zell-Monoklonalität persistieren, zeigen 94% dieser Patienten einen günstigen natürlichen Krankheitsverlauf [11]. In dieser Situation ist eine Strategie des beobachtenden Abwartens („watch and wait“) mit regelmäßigen endoskopisch-biopsischen Kontrollen heute das Vorgehen der Wahl.

Magenkarzinomprophylaxe

H. pylori ist ein wesentlicher Risikofaktor für das distale (Nichtkardia-) Magenkarzinom vom intestinalen und diffusen Typ. Schon 1994 wurde H. pylori von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Das Risiko der Karzinomentstehung hängt aber auch von Wirts-, Umwelt-, bakteriellen Virulenzfaktoren und von Ernährungsgewohnheiten ab. Angesichts der weiten Verbreitung der H.-pylori-Infektion einerseits und der relativen Seltenheit des Magenkarzinoms andererseits kann eine allgemeine Empfehlung zur H.-pylori-Eradikation allein unter dem Aspekt der Karzinomprävention nicht ausgesprochen werden. Allerdings kann sie mit diesem Ziel sehr wohl bei *Risikopersonen* erfolgen. Hierzu zählen Verwandte 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom, Patienten mit einer Pangastritis oder korpusdominanten H.-pylori-Gastritis, Patienten mit gastralen Adenomen sowie Patienten, bei denen eine endoskopische Mukosaresektion eines Magenfrühkarzinoms durchgeführt worden ist.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Eisenmangelanämie

Die ITP und die trotz adäquater Diagnostik ungeklärte Eisenmangelanämie stellen bei nachgewiesener H.-pylori-Infektion mögliche Indikationen für eine Eradikationstherapie dar.

Helicobacter pylori und NSAR/ASS-Medikation

Die H.-pylori-Infektion und die Einnahme von traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) oder Acetylsalicylsäure (ASS) sind unabhängige Risikofaktoren für gastroduodenale Ulzera. Daraus ergibt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer H.-pylori-Eradikation bei entsprechender Medikation. Es ist hier ein sehr differenziertes Vorgehen angesagt, auf das im letzten Kapitel des Artikels eingegangen wird.

Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion (Eradikation)

Vor Einleitung einer Therapie der H.-pylori-Infektion muss neben einer allgemein akzeptierten Indikation der *Nachweis der Infektion* vorliegen. Diese fast banal anmutende Empfehlung muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass keine gastroduodenale Erkrankung in einem so hohen Pro-

zentsatz mit *H. pylori* assoziiert ist, dass auf einen Nachweis der Infektion verzichtet werden kann.

Für die *Erstbehandlung* einer *H. pylori*-Infektion sollte eine mindestens einwöchige *Dreifachtherapie* bestehend aus einem PPI (Protonenpumpeninhibitor) und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin eingesetzt werden (Tab. 3) [7]. Als alternative Erstlinienprotokolle können eine *sequenzielle Therapie* (PPI plus Amoxicillin Tag 1–5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat Tag 6–10) ebenso wie andere Vierfachtherapien ohne Sequenzaufbau berücksichtigt werden [12].

Wegen der verbesserten Wirksamkeit der PPI und aus Gründen der Compliance sollten alle Medikamente vor der Mahlzeit eingenommen werden. Eine vorgeschaltete säurehemmende Therapie mit einem PPI gefährdet den Eradikationserfolg nicht. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass bei einem blutenden Ulkus keine intravenöse antibiotische Therapie erforderlich ist. Die Eradikation kann bis zur Wiederaufnahme einer oralen Medikation ohne Wirkungsverlust zurückgestellt werden.

Probiotika allein bewirken keine *H. pylori*-Eradikation. Sie können allerdings die Nebenwirkungsrate der Eradikationstherapie senken und auch die Wirksamkeit einer erneuten Therapie verbessern [13].

Die Auswahl des Eradikationsschemas zur *Zweitlinientherapie* muss die in der Erstlinientherapie eingesetzten Antibiotika einschließlich der Wahrscheinlichkeit einer Resistenzinduktion und individuellen Intoleranzen seitens des Patienten berücksichtigen (Tab. 4) [14, 15].

Kontrolle des Eradikationserfolgs

Bei Patienten mit MALT-Lymphom, Ulcus duodeni mit Komplikationen und Ulcus ventriculi muss eine Kontrollendoskopie durchgeführt werden. In diesen Fällen sollte der Erfolg der Eradikationsbehandlung durch eine Kombination aus Urease-Test und Histologie überprüft werden. Ist eine Kontrollendoskopie hingegen nicht erforderlich, sollte die Eradikationskontrolle durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder einen monoklonalen Stuhlantigentest erfolgen. Eine routinemäßige Suche nach einer *H. pylori*-Reinfektion ist nicht erforderlich, wenn die primäre Eradikationskontrolle korrekt vorgenommen worden ist.

Nicht mit *H. pylori* assoziierte gastroduodenale Ulkuserkrankungen

Neben der *H. pylori*-Infektion können auch andere Ursachen zu gastroduodenalen Ulzera führen. Besondere Bedeutung kommt dabei der Einnahme von traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) und ASS zu.

Wenn eine Therapie mit tNSAR begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) erfolgen, sofern mindestens ein weiterer Risikofaktor für gastroduodenale Ulzera vorliegt (Tab. 5). Gleichzeitig sollte auf *H. pylori* untersucht und gegebenenfalls eine Eradikationsbehandlung durchgeführt werden. Im Falle einer schon laufenden NSAR-Medikation profitieren die Patienten nicht von einer *H. pylori*-Eradikation, so dass darauf verzichtet werden kann.

Tab. 3. Geeignete Therapieschemata zur Erstlinientherapie der *H. pylori*-Infektion

| Name | Tag | Schema | Dosierung |
|-----------------------------|------|---------------------------|-----------|
| Italienische Tripeltherapie | 1–7 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–7 | Clarithromycin 250–500 mg | 1–0–1 |
| | 1–7 | Metronidazol 400–500 mg | 1–0–1 |
| Französische Tripeltherapie | 1–7 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–7 | Clarithromycin 500 mg | 1–0–1 |
| | 1–7 | Amoxicillin 1 000 mg | 1–0–1 |
| Sequenztherapie | 1–5 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–5 | Amoxicillin 1 000 mg | 1–0–1 |
| | 6–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 6–10 | Clarithromycin 500 mg | 1–0–1 |
| | 6–10 | Metronidazol 500 mg | 1–0–1 |
| Vierfachtherapie | 1–7 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–7 | Clarithromycin 250–500 mg | 1–0–1 |
| | 1–7 | Metronidazol 400 mg | 1–0–1 |
| | 1–7 | Amoxicillin 1 000 mg | 1–0–1 |

*PPI: Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg)

Tab. 4. Empfohlene Zweitlinientherapie (empirisch ohne Resistenzbestimmung)

| Erstlinientherapie | Tag | Schema | Dosierung |
|---|------|--------------------------|-----------|
| Italienische Tripeltherapie/ Sequenztherapie | 1–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–10 | Amoxicillin 1 000 mg** | 1–0–1 |
| | 1–10 | Levofloxacin 500 mg | 1–0–0 |
| | 1–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–10 | Amoxicillin 1 000 mg | 1–0–1 |
| Französische Tripeltherapie | 1–10 | Rifabutin 150 mg | 1–0–1 |
| | 1–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–10 | Amoxicillin 1 000 mg** | 1–0–1 |
| | 1–10 | Levofloxacin 500 mg | 1–0–0 |
| | 1–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–10 | Amoxicillin 1 000 mg | 1–0–1 |
| | 1–10 | Rifabutin 150 mg | 1–0–1 |
| | 1–10 | PPI* | 1–0–1 |
| | 1–10 | Amoxicillin 750–1 000 mg | 1–1–1 |
| | 1–10 | Metronidazol 400–500 mg | 1–1–1 |
| Alle Schemata | 1–14 | PPI*** 40 mg | 1–1–1 |
| | 1–14 | Amoxicillin 750–1 000 mg | 1–1–1 |

*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg

** Bei Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin

*** Es liegen nur Studien mit Esomeprazol und Omeprazol vor

Die Gabe eines selektiven COX-2-Hemmers (Coxib) stellt eine Alternative zur Kombination von tNSAR und PPI dar [16]. Wird allerdings eine Dauertherapie mit einem COX-

Tab. 5. Risikofaktoren für gastroduodenale Ulzera

| |
|---|
| Alter (> 60–65 Jahre) |
| Männliches Geschlecht |
| Gastroduodenale Ulzera oder gastrointestinale Blutung in der Anamnese |
| Orale Antikoagulation |
| Simultane Einnahme von Glucocorticoiden oder ASS |

Tab. 6. Empfehlungen zur Primärprophylaxe gastroduodenaler Blutungen bei Einnahme von NSAR/ASS

| |
|---|
| PPI-Komedikation bei |
| - NSAR-Therapie plus ein weiterer Risikofaktor (Tab. 5) |
| - ASS plus Clopidogrel |
| - COX-2-Hemmer plus ASS plus ein weiterer Risikofaktor (Tab. 5) |
| H.-pylori-Eradikation in diesen Fällen optional |

2-Hemmer und Acetylsalicylsäure durchgeführt, sollte bei Vorliegen eines weiteren Risikofaktors eine gleichzeitige Therapie mit einem PPI erfolgen.

Vor einer geplanten ASS-Dauermedikation können eine Testung auf H. pylori und gegebenenfalls eine Eradikations-therapie nicht generell empfohlen werden, da das Risiko, durch eine ASS-Monotherapie eine obere gastroduodenale Blutung zu entwickeln, eher gering ist. Im Falle einer kombinierten Therapie mit ASS und Clopidogrel sollte von vornherein eine begleitende PPI-Medikation erfolgen.

Tabelle 6 fasst die Empfehlungen zur *Primärprophylaxe* gastroduodenaler Blutungen bei NSAR/ASS-Medikation zusammen.

Wie ist es mit der *Sekundärprophylaxe*? Tritt eine obere gastrointestinale Blutung unter einer laufenden NSAR- oder ASS-Medikation auf, sollte im Falle einer Fortsetzung dieser Therapie stets eine begleitende Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden. Gleichzeitig erscheinen eine Testung auf eine H.-pylori-Infektion und gegebenenfalls eine ergänzende Eradikationstherapie sinnvoll. Tritt unter einer ASS-Dauermedikation eine gastroduodenale Blutung auf, sollte nicht auf eine Monotherapie mit Clopidogrel übergegangen werden, sondern vielmehr eine Dauertherapie mit einem PPI initiiert werden.

Wenn für gastroduodenale Ulzera keine Ursache gefunden wird (idiopathische Ulzera), sollte eine PPI-Dauermedikation erfolgen. Das Auftreten von sogenannten Stressulzera und eine damit assoziierte gastrointestinale Blutung im Rahmen schwerer Erkrankungen wie akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-/Nierenversagen oder andauernde mechanische Beatmung kann durch die prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (p.o. oder i.v.) reduziert werden. Als weniger wirksame Stressulkusprophylaxe steht die Gabe von H₂-Blockern wie Ranitidin (3-mal 50 mg/Tag i.v. oder 2-mal 150 mg p.o.) oder von Sucralfat (4-mal 1 g/Tag p.o.) zur Verfügung.

Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer – summary of the guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)

This guideline updates a prior consensus recommendation of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) from 1996. It was developed by an interdisciplinary cooperation with representatives of the German Society for Microbiology, the Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) and the German Society for Rheumatology. The guideline is methodologically based on recommendations of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) for providing a systematic evidence-based consensus guideline of S3 level and has also implemented grading criteria according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). This article summarizes the relevant recommendations of the guideline to the following aspects: diagnosis of H. pylori infection; indication for eradication therapy; eradication therapy; not with H. pylori associated gastroduodenal ulcers.

Keywords: Helicobacter pylori, gastroduodenal ulcer, ulcer disease

Literatur

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–5.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009;47:68–102.
- Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, et al. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995;109:136–41.
- Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, et al. Diagnostic tests for Helicobacter pylori: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125–9.
- Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003840.
- Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949–58.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastrecht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.
- Malfertheiner P, Lamer P, Fischbach W, Mössner J. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615–25.
- Fischbach W. Gastrointestinale Lymphome. *Z Gastroenterol* 2004;42:1067–72.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34–7.
- Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56:1685–7.
- Zullo A, De Francesco V, et al. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353–7.
- Tong JL, Ran ZH, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:55–68.
- Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35–44.
- Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2008;13:69–74.
- Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948.

Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

Fragen zum Thema

1. Welche Erkrankung steht nicht in Zusammenhang mit einer H.-pylori-Infektion (Hpl)?

- A MALT-Lymphom
- B Peptisches Ulkus
- C Pankreatitis
- D Magenkarzinom

2. Eine Endoskopie zur Abklärung einer Hpl ist nötig

- A bei Verdacht auf eine (bisher unbehandelte) Hpl
- B bei Kindern und Jugendlichen
- C erst nach Versagen der Erstlinientherapie
- D vor Aufnahme einer Rifabutin-haltigen Therapie

3. Welche Aussage zur Hpl-Diagnostik ist richtig?

- A Eine Protonenpumpenhemmer-Therapie stört den Nachweis nicht
- B Bei Ulcus duodeni genügt ein positives Testergebnis als Grundlage für eine Therapieentscheidung
- C Positiver ¹³C-Harnstoff-Atemtest plus Nachweis von IgG-Antikörpern im Serum beweisen eine aktuelle Hpl
- D Nach einer Eradikationstherapie ist bis zur Hpl-Diagnostik eine Wartezeit von einer Woche einzuhalten

4. Hpl-Therapie bei Reizmagen: Was ist falsch?

- A Eine Eradikationstherapie sollte nur auf Basis einer endoskopischen Untersuchung begonnen werden
- B Bei länger bestehenden Beschwerden kann auch bei negativem Endoskopiebefund eine Eradikationstherapie begonnen werden
- C Das Test-and-treat-Prinzip wird bei uns nicht empfohlen
- D 20 bis 30% der Patienten mit Reizmagen profitieren von einer Eradikationstherapie

5. Eine Indikation für eine H.-pylori-Eradikationstherapie besteht nicht bei

- A Hpl bei peptischem Ulcus ventriculi
- B Reizmagen und positivem ¹³C-Harnstoff-Atemtest
- C MALT-Lymphom im Stadium I
- D Hpl bei peptischem Ulcus duodeni in der Anamnese

6. Welche Aussage zum Zusammenhang zwischen Hpl und malignen Erkrankungen ist richtig?

- A H. pylori ist ein wesentlicher Risikofaktor für ein Kardialkarzinom
- B Bei Verwandten 1. Grades von Magenkarzinompatienten ist eine Eradikationstherapie mit dem Ziel der Magenkarzinom-Prävention angezeigt
- C Bei MALT-Lymphom führt die erfolgreiche H.-pylori-Eradikation in über 90% der Fälle zur kompletten Lymphomremission
- D Liegen nach erfolgreicher H.-pylori-Eradikation noch histologische Restinfiltrate eines MALT-Lymphoms vor, dann ist eine Chemotherapie angezeigt

7. Welche Aussage ist richtig?

- A Zur „italienischen Tripeltherapie“ gehören ein Protonenpumpenhemmer (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin
- B Probiotika sind bei der Eradikationstherapie nutzlos
- C Protonenpumpenhemmer und Antibiotika sollten zusammen vor dem Essen eingenommen werden
- D Rifabutin wird in der Zweitlinientherapie nur anstelle von Amoxicillin eingesetzt

8. Welche Aussage zum Vergleich Sequenztherapie vs. französische Tripeltherapie ist falsch?

- A Zur Sequenztherapie gehört eine intravenöse Antibiotika-Gabe
- B Die Sequenztherapie dauert länger
- C Die Sequenztherapie enthält zusätzlich Metronidazol
- D Für beide Schemata können die gleichen Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden

9. Welches Aussage zur Eradikationstherapie ist richtig?

- A Levofloxacin wird bereits für die Erstlinientherapie empfohlen
- B Eine empirische Zweitlinientherapie ist mit der Kombination (Es-)Omeprazol/Amoxicillin möglich
- C Bei Ulcus ventriculi kann der Eradikationserfolg mit einem ¹³C-Harnstoff-Atemtest kontrolliert werden
- D Nach erfolgreicher Eradikation soll in jährlichen Abständen auf eine Reinfektion geprüft werden

10. Welche Aussage zur Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera ist falsch?

- A Bei gastroduodenalen Ulzera in der Anamnese sollte eine neu angesetzte Therapie mit NSAR mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) kombiniert werden
- B Vor einer geplanten ASS-Dauertherapie sollte auf H. pylori getestet werden
- C Eine kombinierte Therapie mit ASS und Clopidogrel soll mit einem PPI kombiniert werden
- D In der Stressulcusprophylaxe sind H₂-Blocker schwächer wirksam als Protonenpumpenhemmer

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

Lösungen aus Heft 5/2009:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit

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

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

| | |
|---|------------|
| Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Juli 2009 bis 31. August 2009) | ┌ └ |
|---|------------|

AMT-Redaktion, Stuttgart

| | |
|-------|--------------|
| Datum | Unterschrift |
|-------|--------------|

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **31. August 2009** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Akute Pankreatitis durch Exenatid?

Ein 64-jähriger Mann, bei dem vor 15 Jahren ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde, klagt über Bauchschmerzen. Aus der Medikamentenanamnese ist bekannt, dass er seit mehreren Jahren Metformin und Pioglitazon einnimmt. Die Blutzuckerwerte waren trotz Dosissteigerung der Antidiabetika nicht optimal eingestellt. Vor fünf Tagen wurde Exenatid mit 5 µg, zweimal täglich subkutan appliziert, zukombiniert. Die jetzt aufgetretenen Bauchschmerzen sind epigastrisch lokalisiert und strahlen in den Rücken aus. Es besteht kein Fieber, ein regelmäßiger Alkoholkonsum wird von dem Patienten verneint. Die Serumamylase-Aktivität beträgt 379 U/l (Referenzbereich 0–130 U/l) und die Serumlipase-Aktivität 352 U/l (Referenzbereich 0–160 U/l). Eine Cholelithiasis konnte durch eine sonographische Untersuchung ausgeschlossen werden. In Anbetracht der laborchemischen Befunde und des sonographischen Bilds wurde die Arbeitsdiagnose einer akuten Pankreatitis gestellt.

- Könnte Exenatid für die Symptomatik einer akuten Pankreatitis bei dem Patienten verantwortlich sein?
- Über welchen Wirkungsmechanismus senkt Exenatid den Blutzucker?
- Welche unerwünschten Wirkungen sind für Exenatid bekannt?
- Worüber sollte ein Patient bei Therapiebeginn mit Exenatid bezüglich einer Pankreatitis informiert werden?

Exenatid ist ein ursprünglich bei der Krustenechse (*Gila monster*) entdecktes und inzwischen synthetisch hergestelltes Inkretinmimetikum. Es ist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen zugelassen, falls mit einer anderen oralen antidiabetischen Therapie keine angemessene Blutzuckereinstellung möglich ist. In dem vorliegenden Fall ergaben sich keine Hinweise für eine alkoholtoxische oder biliäre Genese der akuten Pankreatitis. Da aber ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit der Anwendung von Exenatid und den Bauchschmerzen bestand, wurde der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung geäußert. Das Arzneimittel wurde abgesetzt und der Patient intensivmedizinisch betreut. Die Beschwerden besserten sich rasch und der Patient konnte nach 12 Tagen beschwerdefrei das Krankenhaus verlassen.

Zu Beginn des Jahres 2006 wurde erstmals ein Fallbericht über eine durch Exenatid induzierte Pankreatitis publiziert [1]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Oktober 2007 nach Begutachtung von 30 Berichten über akute Pankreatitiden unter Behandlung mit Exenatid einen entsprechenden Warnhinweis herausgegeben. Bei 27 Patienten bestanden

gleichzeitig weitere Risikofaktoren für eine Pankreatitis, wie Gallensteine, schwere Hypertriglyzeridämie oder Alkoholkonsum. 21 Patienten mussten stationär aufgenommen werden, und bei fünf Patienten traten Komplikationen wie Flüssigkeitsverlust und Nierenversagen, Ileusverdacht, Phlegmone oder Aszites auf [2]. In Deutschland (Stand: Dezember 2007) wurden 26 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Exenatid erfasst. Es wurden insgesamt fünf Fälle von Pankreatitis gemeldet. In den klinischen Studien mit Exenatid konnten bis Januar 2008 zehn Pankreatitisfälle in den Verum-Gruppen gezählt werden. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 1,8/1 000 Patientenjahre. Exenatid besitzt große Ähnlichkeit mit dem humanen Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und wirkt als Agonist am humanen GLP-1-Rezeptor [3]. Es steigert in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration im Blut durch Aktivierung von GLP-1-Rezeptoren die Insulinsynthese und -sekretion. Gleichzeitig unterdrückt Exenatid die Glukagonsekretion und führt somit zu einer verminderten Glucoseabgabe aus der Leber. GLP-1 und Exenatid haben keine insulinsekretionssteigernde Wirkung bei erniedrigten Blutzuckerwerten. Aus diesem Grund führt Exenatid selbst nicht zu Hypoglykämien.

? Wie hoch ist das Risiko einer akuten Pankreatitis durch Exenatid? Welche Nebenwirkungen sind außerdem zu beachten?

! In klinischen Studien trat eine akute Pankreatitis mit einer Inzidenzrate von 1,8/1 000 Patientenjahre auf. Sehr häufige Nebenwirkungen von Exenatid sind Übelkeit und Erbrechen. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen müssen bei der gleichzeitigen Therapie mit resorptionskritischen Arzneistoffen berücksichtigt werden.

Es verlangsamt die Magenentleerung und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, mit der die mit der Nahrung aufgenommene Glucose in die Blutbahn gelangt. Exenatid kann das Körpergewicht senken.

Die Anwendung von Exenatid erfolgt mit einer Injektionshilfe (Pen) zweimal täglich subkutan vor den Mahlzeiten. Zwei Stunden nach Applikation erreicht Exenatid die mediane Spitzenplasmakonzentration, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch glomeruläre Filtration, die mitt-

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät,
Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

lere terminale Halbwertszeit beträgt 2,4 Stunden.

In klinischen Studien senkt die Zusatztherapie mit Exenatid den HbA_{1c}-Wert bei oral behandelten Diabetikern um durchschnittlich 0,5 bis 1,5 Prozentpunkte, also ähnlich stark wie die Zusatztherapie mit Insulin [4, 5]. In drei Plazebo-kontrollierten Studien wurden bei 38% der Patienten niedrige Titer von Antikörpern gegen Exenatid nachgewiesen, bei 6% hohe Titer. Die Hälfte der Patienten mit hohen Titern zeigte trotz Exenatid keine offensichtliche Verbesserung der glykämischen Stoffwechselkontrolle.

Die Therapie mit Exenatid ist mit verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden. Sehr häufig tritt eine Hypoglykämie bei gleichzeitiger Behandlung mit Sulfonylharnstoffen auf. Außerdem ist die Inzidenz von Übelkeit (50% vs. 27% bei Plazebo) und Erbrechen (19% vs. 13% bei Plazebo) erhöht und schränkt die Anwendung von Exenatid ein. Eine Diarrhö kann durch langsame Dosisitrierung verhindert werden. Häufig klagten die Patienten über verminderten Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, gastroösophagealen Reflux, Blähungen, Schwitzen, innere Unruhe und Schwäche. Spontanberichte zu Nierenversagen, malignen Tumoren

und koronaren Komplikationen sind bekannt.

Wegen der verlangsamten Magenentleerung und des möglichen Erbrechens sollten oral anzuwendende Arzneimittel, deren Wirkung eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine Mindestkonzentration (Kontrazeptiva, Antibiotika) erfordern oder die eine geringe therapeutische Breite haben, mindestens eine Stunde vor der Injektion von Exenatid eingenommen werden. Kontraindiziert ist Exenatid bei diabetischer Gastroparese, bei Diabetes mellitus Typ 1 und bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2. Es darf auch nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Exenatid darauf hingewiesen werden, bei akuten Bauchschmerzen eventuell in Kombination mit Übelkeit/Erbrechen sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss Exenatid abgesetzt und die Therapie auf ein anderes Antidiabetikum umgestellt werden. In diesem Zusammenhang soll daran erinnert werden, dass Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechend der ärztlichen Berufsordnung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden müssen. Das Formblatt für die AkdÄ befindet sich

auf der vorletzten Umschlagseite des Deutschen Ärzteblatts oder im Internet (www.akdae.de). Eine Meldung kann auch an das BfArM (www.bfarm.de) oder den Hersteller des Arzneimittels gerichtet werden. Es bleibt abzuwarten, ob das neue, länger wirkende und deshalb nur einmal täglich anzuwendende GLP-1-Mimetikum Liraglutid (Victoza®), das in Kürze zugelassen werden soll, auch Pankreatitiden verursachen kann. Die Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren Sitagliptin und Vildagliptin, die durch verzögerten Abbau das GLP-1 erhöhen, weisen kein erhöhtes Risiko einer Pankreatitis auf.

Literatur

1. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide(exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006;29:471.
2. FDA: Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta): www.fda.gov/cder/drug/infopage/Exenatide/default.htm.
3. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008;117:574-84.
4. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
5. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a noninferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Aus Forschung & Entwicklung

Chronische Herzinsuffizienz

Eisen erhöht möglicherweise die Belastbarkeit

Eine kleine randomisierte klinische Studie ergab Hinweise auf eine Verbesserung der Symptomatik einer Herzinsuffizienz durch eine intravenöse Eisen-Substitutionstherapie. Noch muss diese Therapieoption aber als experimentell angesehen werden.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben meistens eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, was die Lebensqualität beeinträchtigt und das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht. Zusätzlich verschlechtert werden kann die Leistungsfähigkeit durch eine bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig vorkommende Anämie. Allerdings ist es oft schwierig, zwischen einer Eisenmangel-Anämie (→ absoluter Eisenmangel) und einer chronischen Anämie mit relativem Eisenmangel zu unterscheiden.

In der FERRIC-HF (Ferric Iron Sucrose in Heart Failure)-Studie wurde untersucht, inwieweit sich eine intravenöse Gabe von Eisen positiv auf die Belastbarkeit anämischer und nicht anämischer Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auswirkt.

Studiendesign

An der randomisierten Studie nahmen 35 Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA [New York Heart Association]-Klasse II oder III) teil. Sie waren im Mittel 64 (±13) Jahre alt und hatten entweder einen Ferritin-Wert von weniger als 100 µg/l oder einen Ferritin-Wert zwischen 100 und 300 µg/l bei einer Transferrin-Sättigung von weniger als 20%. Die Patienten wurden anhand ihres Hb-Werts stratifiziert (Anämie-Gruppe: Hb-Wert <12,5 g/dl; nicht anämische Gruppe: Hb-Wert zwischen 12,5 g/dl und 14,5 g/dl) und bekamen 16 Wochen lang randomisiert im Verhältnis 2:1 eine intravenöse Eisen-Therapie (Venofer® 200 mg/Woche bis zu einem Ferritin-Wert von ≥500 µg/l, anschließend 200 mg/Monat; n=24) oder kein Eisen (n=11). Alle Patienten

führten während des Studienzeitraums ihre bisherige medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie fort.

Der für die Untersucher verblindete primäre Endpunkt war die Veränderung der Belastbarkeit von Studienbeginn bis Woche 18, gemessen am absoluten maximalen Sauerstoffverbrauch (peak oxygen consumption pVo₂ [ml/min], gemittelt über die letzten 15 Sekunden der Messung beim Laufen auf einem Laufband).

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die in diesem Zeitraum eintretende Veränderung des pVo₂ bezogen auf das Körpergewicht sowie die Veränderung der Belastungsdauer und der NYHA-Klasse.

Ergebnisse

Der Ferritin-Wert nahm in der Verumgruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Mittel um 273 µg/l (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 151–396; p<0,001) zu.

Die Belastbarkeit, gemessen am absoluten maximalen Sauerstoffverbrauch, wurde durch die Eisensubstitution nicht signifikant beeinflusst, wenn auch eine Tendenz zu einer Verbesserung erkennbar war (Unterschied in der Veränderung des pVo₂ zwischen Verum- und Kontrollgruppe: 96 ml/min; 95%-KI -12 bis +205; p=0,08).

Der auf das Körpergewicht bezogene pVo₂ hingegen war am Ende der Studie in der Verumgruppe im Mittel um 2,2 ml/kg/min höher als in der Kontrollgruppe (95%-KI 0,5–4,0; p=0,01). Die Belastungsdauer auf dem Laufband nahm unter Eisengabe im Vergleich zu den nicht substituierten Patienten lediglich tendenziell zu (+60 s [-6 bis +126 s]; p=0,08).

Bezüglich der NYHA-Klassifikation ergab sich in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung (-0,6; 95%-KI -0,9 bis -0,2; p=0,007).

In der Subgruppe der anämischen Patienten (Hb-Wert <12,5 g/dl; n=18) wurde – im Gegensatz zu den nicht anämischen Studienteilnehmern – der absolute pVo₂ durch Eisengabe signifikant verbessert (204 ml/min; 95%-KI 31–378; p=0,02); ebenso der auf das Körpergewicht bezogene pVo₂ (3,9 ml/kg/min; 95%-KI 1,1–6,8; p=0,009).

Das Nebenwirkungsprofil der Verumgruppe unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe.

Diskussion und Fazit

Insgesamt wurde die Eisen-Substitutionstherapie gut vertragen und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Belastbarkeit (pVo₂/kg). Zudem wurde eine tendenzielle Verbesserung des absoluten maximalen Sauerstoffverbrauchs (pVo₂) sowie der Belastungsdauer festgestellt.

Die Subgruppe der anämischen Patienten profitierte noch stärker von der Eisen-Substitution: Hier stieg neben dem auf das Körpergewicht bezogenen auch der absolute maximale Sauerstoffverbrauch signifikant.

Die Ergebnisse sprechen für einen potenziellen Nutzen durch eine solche Therapie. Wenn sich die Ergebnisse in größeren und länger dauernden Studien bestätigen ließen, könnte die Behandlung eines Eisenmangels ein neues Behandlungsziel bei Patienten mit Herzinsuffizienz sein. Bis dahin bleibt diese Therapieoption aber experimentell, der Nutzen kann nicht als bewiesen angesehen werden.

Quelle

Darlington O, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103–112.

Bettina Christine Martini,
Legau

Restless-Legs-Syndrom

Gabapentinabkömmling XP13512/ GSK1838262 lindert die Beschwerden

XP13512/GSK1838262, ein modifiziertes Gabapentinmolekül, ist bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndrom in einer einmal täglichen Gabe gut wirksam, wie eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigte.

Das Restless-Legs-Syndrom geht mit unangenehmen Sensationen in den Beinen, Muskelkrämpfen und einem Bewegungsdrang einher. Die Symptome treten insbesondere dann auf, wenn man zur Ruhe kommt oder liegt. 75% der Patienten berichten über ausgeprägte Schlafstörungen. Die Prävalenz eines behandlungsbedürftigen Restless-Legs-Syndrom liegt bei 2 bis 3% der Bevölkerung. Die Behandlung erfolgt derzeit in erster Linie mit Levodopa oder Dopaminagonisten, wobei insbesondere bei Levodopa das Problem besteht, dass es nicht lange genug wirkt, um die Patienten die ganze Nacht beschwerdefrei zu halten. Dopaminagonisten haben eine Vielzahl von Kontraindikationen und bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer sogenannten Augmentation, das heißt, trotz zunehmender Dosierung des Dopaminagonisten treten die Symptome des Restless-Legs-Syndroms immer wieder auf. Daher besteht eine Notwendigkeit neue Therapien für das Restless-Legs-Syndrom zu finden.

XP13512/GSK1838262 ist eine Modifikation des Gabapentin-Moleküls (Gabapentinencarbil, Abb. 1). Gabapentin als Muttersubstanz hat pharmakokinetische Eigenschaften, die es für die Anwendung beim Restless-Legs-Syndrom als ungeeignet erscheinen lassen. Die neue Substanz ist dahingehend modifiziert, dass sie sehr gut resorbiert wird und im Gegensatz zur Muttersubstanz eine lineare Kinetik hat.

Studiendesign und -ergebnisse

An der vorliegenden 12-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie nahmen 222 Patienten teil. Sie nahmen einmal täglich nachmittags um 17 Uhr entweder 1200 mg Studien-substanz (n=114) oder Plazebo (n=108) ein. Endpunkte waren die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline in

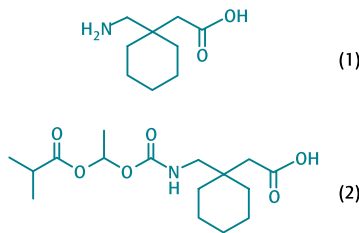


Abb. 1. Gabapentin (1) und Gabapentinencarbil (XP13512/GSK1838262 (2))

der International Restless Legs Scale (IRLS) und der Prozentsatz der Patienten, die als Responder eingestuft wurden, also eine sehr ausgeprägte oder deutliche Verbesserung ihrer Symptome nach 12 Wochen hatten.

192 Patienten beendeten die Studie (Verum 100, Plazebo 92). Nach 12 Wochen hatte der IRLS-Score mit der aktiven Substanz im Mittel signifikant stärker abgenommen als mit Plazebo (-13,2 Punkte vs. -8,8 Punkte). Eine Kovarianzanalyse ergab einen Unterschied des Behandlungseffekts zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 4 Punkten ($p=0,0003$). Der Anteil der Responder betrug mit XP13512 76% und mit Plazebo 39%. Bereits nach einer Woche zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Schmerztherapie

Capsaicin-Pflaster bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie wirksam

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie führte die 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters (NGX-4010, Qutenza™) bei postherpetischer Neuralgie zu einer schnellen und lang anhaltenden Schmerzreduktion. Mit Ausnahme von Lokalreaktionen zeigten sich keine relevanten Nebenwirkungen.

Bei der postherpetischen Neuralgie handelt es sich um chronisch neuropathische Schmerzen, die als Komplika-

Die häufigsten geklagten Nebenwirkungen waren Benommenheit (mit aktiver Substanz 27%, Plazebo 7%) und Schwindel (20% vs. 5%). Die meisten Nebenwirkungen waren allerdings nur leicht ausgeprägt und ließen im Laufe der Behandlung nach.

Kommentar

Diese gut geplante und durchgeführte Studie zeigt, dass ein modifiziertes Gabapentinmolekül mit guter Resorption und langer Halbwertszeit bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms im Verhältnis zu Plazebo wirksam ist. Wichtig ist die Tatsache, dass das Medikament nur einmal täglich eingenommen werden muss. Im Verlauf der 12-wöchigen Studie ergab sich auch kein Hinweis darauf, dass die Substanz im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verliert. Die Nebenwirkungen sind denen der Muttersubstanz Gabapentin vergleichbar und waren bei den meisten Patienten nur vorübergehend ein Problem.

Eine zweite Studie mit derselben Substanz ist inzwischen abgeschlossen. In den USA wurde bereits ein Zulassungsantrag für Gabapentinencarbil zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms gestellt.

Quelle

Kushida CA, et al.; XP052 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-46.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

wehrgeschwächten Personen vor und ist schwierig zu behandeln. Üblicherweise werden Membranstabilisatoren wie Carbamazepin oder Gabapentin, trizyklische Antidepressiva oder retardierte Opioide angewendet.

Capsaicin ist eine Substanz, die agonistisch am Vanilloidrezeptor Typ I ansetzt. Die kontinuierliche Stimulation der Rezeptoren bewirkt eine Desensibilisierung der Nozizeptoren und dadurch eine Schmerzreduktion. Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung wurden bereits bei Schmerzsyndromen (z. B. bei Polyneuropathie) gesammelt.

Studiendesign

Die vorliegende multizentrische, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurde an 402 Patienten mit postherpetischer Neuralgie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 90 Jahre alt und litten seit mindestens sechs Monaten unter einer postherpetischen Neuralgie. Die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 lag zwischen 3 und 9.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine einmalige 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters (NGX-4010 [Qutenza™])

640 µg/cm², das entspricht 8% Capsaicin) oder eines niedrig dosierten Pflasters (3,2 µg/cm², das entspricht 0,04% Capsaicin). Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung des Schmerzscore zwischen Studienbeginn und den Wochen 2 bis 8.

Ergebnisse

Die Patienten, die mit NGX-4010 behandelt wurden (n=206), hatten während der Wochen 2 bis 8 eine signifikant größere Schmerzreduktion als Patienten, die die niedrige Capsaicin-Dosis erhielten (n=196). In der NGX-4010-Gruppe nahm der Schmerzscore im Mittel um 29,6%, in der Gruppe mit dem niedrig dosierten Capsaicin-Pflaster um 19,9% ab (Differenz: -9,7%; 95%-Konfidenzintervall -15,47 bis -3,95; p=0,001). Eine mindestens 30%ige Reduktion des Schmerzscore hatten 42% der Patienten, die NGX-4010 erhielten, und 32% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Typische Nebenwirkungen von NGX-4010 waren mit der Veränderung des Schmerzniveaus assoziierte Blutdruckschwankungen am Behandlungstag und eine vorübergehende Rötung sowie leichte bis mäßige Schmerzen im Bereich der Applikationsstelle.

Demenz

PBT2 zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit: Eine Phase-II-Therapiestudie

PBT2 ist ein Komplexbildner, der Kupfer- und Zink-Ionen abfängt und so die bei der Alzheimer-Krankheit relevante, durch Kupfer und Zink vermittelte Oligomerisierung von Amyloid-beta (Aβ) hemmt. Sicherheit und Verträglichkeit von PBT2 sowie dessen Einfluss auf verschiedene Biomarker der Alzheimer-Krankheit wurden in einer kleinen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie untersucht.

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz. Die derzeit verfügbaren Therapien sind rein symptomatisch und können die zugrunde liegende Erkrankung nicht beeinflussen. Die Krankheit ist unter anderem durch die Akkumulation neurotoxischer Amyloid-beta-(Aβ)-Peptide charakterisiert. Da die Oligomerisierung dieser Amyloid-Proteine zum Teil durch Zink- und Kupfer-Ionen geför-

dert wird, besteht ein therapeutischer Ansatz darin, durch den Komplexbildner PBT2 die Zink- und Kupfer-Ionen abzufangen und dadurch die Bildung von Aβ-Oligomeren zu hemmen.

Studiendesign

In die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, die im Dezember 2006 begann, wurden Patienten > 55 Jahre aufgenom-

Kommentar

Die Studie zeigt, dass durch nur eine 60-minütige Anwendung eines hoch dosierten Capsaicin-Pflasters die Schmerzen einer postherpetischen Neuralgie für einen längeren Zeitraum signifikant reduziert werden können. Abgesehen von lokalen Reaktionen im Bereich der Applikationsstelle und schmerzassoziierten Blutdruckschwankungen am Behandlungstag traten während des Untersuchungszeitraums keine Nebenwirkungen auf. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass das Pflaster bislang weder über einen längeren Zeitraum noch im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen wirksamen Substanzen getestet wurde.

NGX-4010 ist derzeit in Deutschland kommerziell nicht erhältlich.

Quelle

Backonja M, et al. for the NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

men. Voraussetzungen waren ein frühes Alzheimer-Stadium (Mini-mental state examination [MMSE] score: 20 bis 26 Punkte; Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale [ADAS-cog] score: 10 bis 25 Punkte), die Einnahme einer seit mindestens 4 Monaten konstanten Dosis eines Cholinesterasehemmers, ≤4 Punkte auf der modifizierten Hachinski-Skala und ein entsprechender Befund in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT). Die symptomatische Behandlung mit Cholinesterasehemmern durfte während der Studie nicht verändert werden. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang entweder 50 mg PBT2 (n=20), 250 mg PBT2 (n=29) oder Placebo (n=29).

Primäre Endpunkte der Studie waren Sicherheit und Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte waren Biomarker für Alzheimer-Krankheit in Plasma und Liquor sowie die kognitive Leistungsfähigkeit.

Ergebnisse

Von den 78 in die Studie eingeschlossenen Patienten beendeten 74 die 12-wöchige Behandlungsphase.

Mit 50% entsprach die Nebenwirkungsrate bei Einnahme von 50 mg PBT2 der unter Plazebo (48%) und war niedriger als unter 250 mg PBT2 (62%). Die häufigste Nebenwirkung von PBT2 waren Kopfschmerzen. Schwere Nebenwirkungen traten während der Einnahme von PBT2 nicht auf.

Die Plasma-Biomarker für Alzheimer-Krankheit sowie die Plasmakonzentrationen von Kupfer und Zink wurden durch PBT2 nicht beeinflusst. Allerdings kam es im Liquor zu einer dosisabhängigen signifikanten Reduktion der Konzentration von A β -42, einem Marker für drohende Alzheimer-Krankheit.

Es wurde eine Vielzahl kognitiver Tests durchgeführt. In zwei Testkomponenten („category fluency test“ und „trail making part B“) der „neuropsychological test battery (NTB)“, die die Exekutivfunktionen prüfen, schnitten die Patienten, die 250 mg PBT2 einnahmen, signifikant besser ab als die Plazebo-Gruppe.

Kommentar

Die relativ kleine Phase-II-Studie legt nahe, dass PBT2 bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Krankheit mit einem guten Sicherheitsprofil eingesetzt werden kann. Die Tatsache, dass ein wichtiger Biomarker der Alzheimer-Krankheit im Liquor positiv beeinflusst wurde, rechtfertigt die Durchführung weiterer, größerer

Studien. Da die Fallzahl der Studie sehr klein gewählt wurde und darüber hinaus auch die Studiendauer sehr kurz war, sind die Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Studiendauer sind erforderlich, um die hier gezeigten Effekte auf Biomarker und kognitive Fähigkeiten noch weiter zu untersuchen.

Quelle

Lannfelt L, et al. on behalf of the PBT2-201-EURO study group. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779–86.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Therapiehinweise

Koronare Herzkrankheit

Entmutigende Ergebnisse der EUROASPIRE-III-Studie

Die praktische Umsetzung der von den europäischen Fachgesellschaften herausgegebenen Leitlinien zur Sekundärprävention der Herz-Kreislauf-Krankheiten gelingt nur unzureichend, wie die EUROASPIRE-Erhebung ergab.

Die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) sollte das Risiko für weitere atherosklerotische Ereignisse mindern und damit das Leben verlängern. Neben der medikamentösen Einstellung des Blutdrucks und der Blutfettwerte beinhaltet die Sekundärprävention die altbekannten Empfehlungen für die Organisation des Lebensstils: nicht rauchen, gesund essen und sich bewegen.

Die drei EUROASPIRE (European action on secondary prevention through intervention to reduce events)-Studien hatten sich zur Aufgabe gemacht, von 1995 bis 2007 die klinische Wirksamkeit der Koronarprotektion in Europa zu erfassen. Dazu wurden mehr als

8500 Hochrisikopatienten 1,5 Jahre nach einem Infarkt oder einer Revaskularisation befragt.

Im Studienzeitraum hatte sich die Zahl der Raucher trotz Nichtraucher-Kampagnen nicht verringert: noch immer rauchten etwa 20% der Patienten, wobei der Anteil jüngerer Frauen gestiegen war. Das Körpergewicht nahm in der Untersuchungszeit ständig zu: 4 von 5 Patienten waren am Ende übergewichtig (BMI > 25 kg/m²) und mehr als ein Drittel sogar fettleibig (BMI > 30 kg/m²). Trotz steigender Menge verordneter Antihypertonika hatte sich die therapeutische Blutdruckkontrolle nicht verbessert, jeder zweite Patient war weiter hyperten. Auch die

Diabetes-Prävalenz hat sich in Deutschland fast verdoppelt. Einzig der Anteil erhöhter Gesamtcholesterolwerte war gesunken.

Die Autoren monieren, dass das europäische Gesundheitssystem von Akutversorgung, Gerätemedizin und pharmakologischen Interventionen dominiert sei und der Lebensstil als Privatangelegenheit betrachtet werde. Stattdessen müssten dringend Rehabilitations- und Lebensstilprogramme integraler Teil einer flächendeckenden Gesundheitsversorgung werden, von der alle KHK-Patienten profitieren könnten.

Quellen

Kotseva K, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929–40.

Brekke M, Gjelsvik B. Secondary cardiovascular risk prevention – we can do better. *Lancet* 2009;373:873–5.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Juvenile idiopathische Arthritis

Lang anhaltende Besserung durch Adalimumab

Der Anti-TFN- α -Antikörper Adalimumab ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer rheumatoiden Arthritis wirksam, sowohl mit als auch ohne zusätzliche Methotrexat-Gabe. Das Ansprechen kann über zwei Jahre aufrechterhalten werden. Als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden unter anderem Infektionen beobachtet. Diese Ergebnisse führten zur Zulassungserweiterung von Adalimumab im August 2008 zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren.

Die juvenile rheumatoide Arthritis ist die häufigste rheumatische Erkrankung im Kindesalter. Eine effektive Behandlungsoption sind wöchentliche Methotrexat-Gaben (oral oder parenteral). Zusätzlich bieten sich Antagonisten des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) an, die sich bei der Behandlung Erwachsener bereits gut etabliert haben. Dies gilt beispielsweise für Adalimumab (Humira®), einen monoklonalen humanen Anti-TNF- α -Antikörper. Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis verbesserte eine Adalimumab-Behandlung (mit oder ohne zusätzliche Methotrexat-Gabe) Krankheitszeichen und Symptome sowie die Lebensqualität und die physische Funktionsfähigkeit. Außerdem verlangsamte sich die radiologisch darstellbare Krankheitsprogression. Diese Effekte bleiben auch in der Langzeittherapie erhalten. In einer Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab nun bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne eine zusätzliche Methotrexat-Gabe untersucht.

Studiendesign

Patienten zwischen 4 und 17 Jahren mit einer polyartikulären juvenilen rheumatoiden Arthritis und einem aktiven Krankheitsschub (mindestens fünf geschwollene Gelenke und mindestens drei Gelenke mit Bewegungseinschränkungen), die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) ansprachen, wurden in die Studie aufgenommen. 86 Patienten, die kein Methotrexat einnahmen, und 85 Patienten, die Methotrexat bekamen, erhielten alle zwei Wochen s. c. Adalimumab in einer Dosis von 24 mg/m² (maximal 40 mg). Patienten, die nach 16 Wochen die

pädiatrischen Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (PedACR30) (siehe **Kasten**) erfüllten, wurden dann doppelblind über 32 Wochen mit Adalimumab oder mit Placebo weiterbehandelt. *Primärer Endpunkt* war das Wiederaufflammen der Erkrankung während der doppelblinden Studienphase. Das Aufflammen der Erkrankung war definiert als eine mehr als 30%ige Verschlechterung von mindestens drei der sechs Kriterien für eine juvenile rheumatoide Arthritis und eine mehr als 30%ige Verbesserung in nicht mehr als einem Kriterium. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren unter anderem akute Infektionen oder eine schwere Infektion, verbunden mit einer intravenösen Antibiotikagabe in der unmittelbaren Vergangenheit.

74% der Kinder ohne Methotrexat-Medikation (64 von 86) und 94% der Kinder mit Methotrexat (80 von 85) zeigten in Woche 16 ein PedACR30-Ansprechen mit der Adalimumab-Therapie und wurden in die doppelblinde Studienphase aufgenommen. In dieser Phase flammte die Erkrankung in der Patientengruppe ohne Methotrexat bei 43% unter Adalimumab und bei 71% unter Placebo wieder auf ($p=0,03$). In der Gruppe mit einer zusätzlichen Methotrexat-Behandlung kam es bei 37% unter Adalimumab und bei 65% unter

PedACR-Kriterien

Die Kriterien der PedACR-Skala (ACR = American College of Rheumatology) ermöglichen die Abschätzung der Verbesserung wichtiger Krankheitsmerkmale bei pädiatrischen Patienten. Dabei gehen folgende Kriterien ein:

- Anzahl aktiver Gelenke (Schwellungen oder eingeschränkte Beweglichkeit mit Schmerzen)
- Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch einen Arzt mithilfe einer visuellen Analogskala
- Gesamtbeurteilung durch die Eltern mithilfe eines Fragebogens
- Erythrozytensedimentationsgeschwindigkeit (1 h)
- CHAQ (Child health assessment questionnaire, Fragebogen zur Erfassung der Behinderung im Alltag bei rheumakranken Kindern)

Ein PedACR30 beschreibt eine Besserung von mindestens 3 Kriterien um mindestens 30% ohne Verschlechterung von mehr als einem der verbleibenden Kriterien um mehr als 30%. Für den PedACR50 und PedACR70 gilt entsprechend eine Verminderung um zumindest 50% bzw. 70% in mindestens 3 Kriterien.

Placebo zu einem erneuten Schub ($p=0,02$). Nach 48 Wochen war der Anteil der Patienten mit einer Methotrexat-Behandlung, die ein PedACR-30-, -50-, -70- oder -90-Ansprechen hatten, mit Adalimumab signifikant größer als mit Placebo (**Tab. 1**). Bei Patienten, die keine zusätzliche Methotrexat-Behandlung erhielten, waren diese Unterschiede zwischen der Adalimumab- und Placebo-Gruppe nicht signifikant. Die Ansprechraten blieben auch nach zwei Behandlungsjahren erhalten; so zeigten 40% der Patienten nach zwei Jahren ein PedACR100-Ansprechen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen und Hautre-

Tab. 1. Ped-ACR-Ansprechen nach 48 Wochen [%]

| PedACR-Wert | Kein Methotrexat | | | Methotrexat | | |
|-------------|-------------------------|----------------------------|--------|-------------------------|----------------------------|--------|
| | Placebo (n = 28) [%] | Adalimumab (n = 30) [%] | p-Wert | Placebo (n = 37) [%] | Adalimumab (n = 38) [%] | p-Wert |
| 30 | 32 | 57 | 0,06 | 38 | 63 | 0,03 |
| 50 | 32 | 53 | 0,10 | 38 | 63 | 0,03 |
| 70 | 29 | 47 | 0,16 | 27 | 63 | 0,002 |
| 90 | 18 | 30 | 0,28 | 27 | 42 | 0,17 |

aktionen an der Einstichstelle. *Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen*, die vermutlich auf Adalimumab zurückzuführen waren, traten bei 14 Patienten auf. Dazu zählten sieben schwere Infektionen (Pneumonie, schwere virale Infekte). Todesfälle, Malignome, opportunistische Infektionen sowie Tuberkulose oder demyelinisierende Erkrankungen traten in dieser Studie nicht auf.

Zusammenfassung und Diskussion

Die Behandlung mit dem Anti-TNF- α -Antikörper Adalimumab ist eine wirksame Therapieoption für Patienten mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis. Ein Ansprechen zeigen dabei sowohl Patienten mit zusätzlicher Methotrexat-Behandlung als auch Patienten ohne das zusätzliche Im-

munsuppressivum. Diese Ergebnisse entsprechen denen aus Studien mit erwachsenen Patienten.

Bei 16% der Kinder und Jugendlichen war mindestens ein Test auf Anti-Adalimumab-Antikörper positiv – dieser Prozentsatz ist sehr viel höher als die 5% aus Studien mit erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis. Konsistent über die Kinder- und Erwachsenenstudien zeigte sich aber eine geringere Rate an Antikörper-positiven Tests bei den Patienten, die Methotrexat erhielten.

Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse erhielt der Anti-TNF- α -Antikörper Adalimumab im Sommer 2008 von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Erweiterung der Zulassung zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen

Arthritis für Jugendliche im Alter von 13 bis 17 Jahren zur Kombinations-therapie mit Methotrexat, wenn die Patienten auf eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) nur unzureichend angesprochen haben. Bei einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, kann Adalimumab auch als Monotherapie eingesetzt werden.

Quelle

Lovell DJ, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810–20. Fachinformation Humira® (Stand: August 2008).

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Rheumatoide Arthritis

Erhöhtes Herpes-zoster-Risiko bei Anti-TNF-alpha-Therapie?

Die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Blockern geht wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko von Herpes-zoster-Erkrankungen einher. Nach einer Analyse des deutschen Biologika-Registers ergab sich für die monoklonalen Antikörper Adalimumab und Infliximab ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Behandlung mit Basistherapeutika. Bei Etanercept war dies nicht der Fall.

Dass während einer Anti-TNF- α -Therapie das Risiko für latente bakterielle Infektionen, zum Beispiel Tuberkulose, erhöht ist, gilt als gesichert. Ein erhöhtes Risiko für virale Infektionen ist nicht eindeutig belegt, es liegen jedoch einige Fallberichte, insbesondere zu Herpes-zoster-Erkrankungen mit vergleichsweise schwerem Verlauf vor. Nun wurde die Hypothese untersucht, ob TNF- α -Inhibitoren generell das Auftreten eines Herpes zoster begünstigen, und ob es Unterschiede zwischen den einzelnen monoklonalen Antikörpern (Adalimumab, Infliximab) oder dem Rezeptorfusionsprotein Etanercept gibt.

Das RABBIT-Patientenregister (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) wurde 2001 ins Leben gerufen, um die Langzeitverträglichkeit und Langzeitwirksamkeit von Biologika zu untersuchen.

In die prospektive Kohorte wurden Patienten aufgenommen, bei denen zwischen Mai 2001 und Dezember 2006 eine Therapie mit Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) oder Anakinra (Kineret®) begonnen wurde oder bei denen die Therapie mit DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) gewechselt wurde. Primärer Endpunkt der Studie war das Risiko, an Herpes zoster zu erkranken. Berechnet wurde das Risiko bei Therapie mit TNF- α -Hemmern als Substanzklasse, mit monoklonalen Antikörpern (Adalimumab, Infliximab), mit dem Rezeptorfusionsprotein Etanercept im Vergleich zu konventionellen DMARDs.

Ergebnisse

Bei insgesamt 5040 Patienten, die TNF- α -Hemmer oder DMARDs erhalten hatten, traten 86 Fälle von Herpes

zoster bei 82 Patienten auf. 39 dieser Patienten hatten einen monoklonalen Antikörper, 23 Etanercept und 24 ausschließlich DMARDs eingenommen. Das Risiko für Herpes zoster stieg erwartungsgemäß mit dem Alter der Patienten und einer Therapie mit Glucocorticoiden.

Nach Berücksichtigung von Patientenalter, Schweregrad der Erkrankung und Therapie mit Glucocorticoiden zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Herpes zoster unter den monoklonalen Antikörpern Adalimumab oder Infliximab (Hazard-Ratio [HR] 1,82 vs. DMARDs; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,05–3,15).

Bei Etanercept wurde kein signifikanter Zusammenhang gesehen (HR 1,36 vs. DMARDs; 95%-KI 0,73–2,55). Auch für die TNF- α -Hemmer als Substanzklasse zeigte sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Herpes zoster (HR 1,63; 95%-KI 0,97–2,74).

Schlussfolgerung der Studienautoren, Diskussion

Die Autoren der im JAMA publizierten Studie gehen von einem erhöhten Risiko für Herpes-zoster-Erkrankungen bei Rheumapatienten, die mit TNF- α -Blockern behandelt werden, aus, fordern aber weitere Studien.

In einem begleitenden Kommentar wird darauf hingewiesen, dass die absolute Risikoerhöhung eher als gering einzustufen ist; beispielsweise ist das

Risiko für Herpes zoster in anderen immunsupprimierten Patientengruppen wie etwa HIV-Patienten wesentlich höher. Dennoch deuten sowohl die bereits bekannten Fallberichte als auch die Daten der nun vorliegenden Analyse darauf hin, dass die Herpes-zoster-Erkrankungen tendenziell häufiger einen schweren Verlauf nehmen. In der Studie mussten 13% der Patienten stationär aufgenommen werden.

Da es seit einiger Zeit auch eine Impfung gegen Herpes zoster gibt, stellt sich die Frage, ob eine Anti-TNF- α -Therapie eine mögliche Indikation für die Impfung darstellt. Da der Impfstoff ein Lebendimpfstoff ist, kommt die Impfung unter immunsuppressiver Therapie aber nicht in Frage. Diskutieren könnte man höchstens über eine Impfung mindestens drei Wochen vor Beginn einer Anti-TNF- α -Therapie oder

nach einer entsprechend langen Therapiepause.

Quellen

- Strangfeld A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. JAMA 2009;301:737–44.
Withley RJ, et al. Herpes zoster in the age of focused immunosuppressive therapy. JAMA 2009;301:774–5.

Bettina Christine Martini,
Legau

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

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

Starke Hemmung des Metabolismus von Clozapin durch Ciprofloxacin

Es liegen zwei Fallberichte einer klinisch relevanten Interaktion vor: Ein 46-jähriger Mann, der auf eine tägliche Dosis von 900 mg Clozapin eingestellt war, wurde mit einer Urosepsis in die Klinik eingeliefert und wurde über fünf Tage mit Ciprofloxacin und Amoxicillin behandelt. Zwei Tage nach Ende der antiinfektiven Therapie traten beim Patienten Zeichen einer Rhabdomyolyse auf. Clozapin wurde abgesetzt, seine Plasmaspiegel wurden gemessen. Sie lagen einen und drei Tage nach Beendigung der Therapie noch weit über dem therapeutischen Bereich.

Der zweite Patient, ein 58-jähriger Mann, war auf 300 mg Clozapin täglich eingestellt. Er wurde in die Klinik wegen einer vermuteten schweren Harnwegsinfektion oder Pneumonie aufgenommen. Eine Behandlung mit Ciprofloxacin wurde begonnen. Die Bestimmung der Plasmaspiegel von Clozapin vor und drei Tage nach Gabe von Ciprofloxacin ergab eine Verdopplung der Plasmaspiegel.

Vermuteter Grund der Interaktion: Durch die Hemmung von Cytochrom P450 (CYP) 1A2 und CYP3A4 durch Ciprofloxacin kam es zu einer verzögerten Biotransformation von Clozapin und erhöhten Plasmaspiegeln. Dies kann zu schweren Nebenwirkungen führen.

Maßnahmen: Verwendung eines anderen Antibiotikums oder Dosisreduktion von Clozapin und engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel.

Quelle

Brouwers EE, et al. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. Clin Drug Investig 2009;29:59–63.

Verminderte Resorption von Posaconazol bei gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid

In einer pharmakokinetischen Studie kam es bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol und dreimal täglich 10 mg Metoclopramid über zwei Tage aufgrund der erhöhten gastrointestinalen Motilität zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration bei einer einmaligen Dosis von 400 mg Posaconazol (mittlere C_{max} -Abnahme 21%; AUC-Abnahme 19%). Hierdurch kann es zu verminderter Wirksamkeit von Posaconazol kommen.

Die FDA stellt klar, dass jede Dosis von Posaconazol unmittelbar zu oder innerhalb von 20 Minuten nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen ist. Alternativ empfiehlt sich ein fettreiches Nahrungsergänzungsmittel.

Quelle

Krishna G, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:958–66.

Carvedilol: Interaktionen mit Amiodaron und Fluconazol können Bradykardie hervorrufen

Amiodaron und sein Metabolit Desethylamiodaron sind Inhibitoren von CYP2C9 und P-Glykoprotein. In einer pharmakokinetischen Studie mit 106 japanischen Patienten mit Herzinsuffizienz führte die Koadministration von Amiodaron in einer kleinen Loading- und Erhaltungsdosis zu einem Anstieg der Talspiegel des (S)-Enantiomers von Carvedilol im Steady State um das Zweifache.

Die FDA warnt vor der gleichzeitigen Gabe von Amiodaron oder anderen CYP2C9-Inhibitoren wie Fluconazol mit Carvedilol. Dabei kann es zu einer Verstärkung der beta-blockierenden Eigenschaften und Bradykardie kommen.

Quelle

Waknine Y. FDA warns of interaction between carvedilol and amiodarone – may cause bradycardia. <http://www.theheart.org/article/947729.do> (Zugriff am 25.05.2009).

Levothyroxin-Natrium: Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung mit Orlistat

Die FDA warnt vor einer Arzneimittelinteraktion zwischen Levothyroxin und Orlistat. Durch Orlistat kann die Resorption von Levothyroxin vermindert sein, so dass die FDA einen Applikationsabstand von mindestens 4 Stunden vorschreibt. Dies erlangt besondere Bedeutung dadurch, dass Orlistat in der 60-mg-Dosierung seit Mitte April rezeptfrei erhältlich ist.

Quelle

Aktualisierte Verschreibungsinformation der FDA: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021292s002tbl.pdf

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Diabetiker mit asymptomatischer pAVK**Kein kardiovaskulärer Schutz durch Primärprävention mit ASS und Antioxidanzien**

Eine große Plazebo-kontrollierte Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus und asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ergab keine Hinweise auf primärpräventive Effekte von Acetylsalicylsäure (ASS) und Antioxidanzien auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität von Diabetikern. Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) haben unabhängig vom Ausmaß ihrer Symptomatik ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Die hohe Evidenz für Plättchenfunktionshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, ASS) in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse legte die Vermutung nahe, dass dieses Wirkprinzip bei Patienten mit Diabetes mellitus und asymptomatischer pAVK auch primärpräventiv wirksam sein könnte. Entsprechend wird in zahlreichen Leitlinien der primärtherapeutische Einsatz von Plättchenfunktionshemmern wie ASS bei Diabetikern und Patienten mit asymptomatischer pAVK empfohlen, obwohl es inzwischen Studien gibt, die bei Patienten mit Diabetes mellitus keinen primärpräventiven Effekt der Plättchenaggregationshemmung nachweisen konnten.

Da außerdem gezeigt werden konnte, dass erhöhter oxidativer Stress bei Diabetikern und Patienten mit pAVK eine vermehrte Plättchenaggregation zur Folge hat, sollte in der POPADAD (prevention of progression of arterial disease and diabetes)-Studie der Effekt von ASS und/oder Antioxidanzien auf die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse und die damit verbundene Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus und asymptomatischer pAVK untersucht werden.

Methodik

In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2x2-faktorielle, Plazebo-kontrollierte Studie waren 1276 Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Knöchel-Arm-Index $\leq 0,99$) eingeschlossen. Sie er-

hielten täglich entweder 100 mg ASS plus Antioxidanzien (n=320), 100 mg ASS plus Plazebo (n=318), Plazebo plus Antioxidanzien (n=320) oder ausschließlich Plazebo (n=318). Follow-up-Untersuchungen fanden alle sechs Monate statt; die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,7 Jahre.

Es wurden zwei kombinierte primäre Endpunkte gewählt:

- Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder Amputation oberhalb des Fußknöchels bei peripherer Ischämie
- Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung oder Schlaganfall

Ergebnisse

Zwischen ASS und Antioxidanzien konnten keine statistisch signifikanten Interaktionen nachgewiesen werden. Bei 116 der 638 Patienten, die ASS erhielten (ASS + Antioxidanzien/Plazebo), wurde ein primärer Endpunkt registriert, bei den Patienten ohne ASS-Medikation (Plazebo + Antioxidanzien/Plazebo; n=638) traten 117 Ereignisse auf (18,2% vs. 18,3%; Hazard-Ratio [HR] 0,98; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,76–1,26). Unter ASS verstarben 43 Patienten infolge koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, bei den Patienten

ohne ASS waren es 35 Todesfälle (6,7% vs. 5,5%; HR 1,23; 95%-KI 0,79–1,93).

Bei 117 der 640 Patienten, die Antioxidanzien erhielten (Antioxidanzien + ASS/Plazebo), wurde ein primärer Endpunkt registriert, bei den Patienten, die keine Antioxidanzien einnahmen (Plazebo + ASS/Plazebo; n=636), traten 116 Ereignisse auf (18,3% vs. 18,2%; HR 1,03; 95%-KI 0,79–1,33). Unter Antioxidanzien-Einnahme gab es 42 Todesfälle infolge koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, bei den Patienten, die keine Antioxidanzien einnahmen, waren es 36 Todesfälle (6,6% vs. 5,7%; HR 1,21; 95%-KI 0,78–1,89).

Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass ASS oder Antioxidanzien bei Patienten mit Diabetes mellitus und asymptomatischer pAVK in der Primärprävention weder das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse noch die dadurch bedingte Mortalität reduzieren können. Da die Einnahme von ASS zudem mit Nebenwirkungen wie einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko verbunden ist, sind die Ergebnisse dieser Studie von großer Bedeutung.

In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern ist der Einsatz von ASS dagegen nach wie vor indiziert.

Quelle

Belch J, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1030–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Schubförmige multiple Sklerose**Zusatznutzen durch die Kombination von Immunsuppressiva?**

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) unter einer immunmodulatorischen Therapie von Interferon beta-1a ergab sich kein zusätzlicher Nutzen durch die Gabe von Methotrexat oder regelmäßigen hoch dosierten Glucocorticoidstößen.

Standard in der immunmodulatorischen Therapie der schubförmigen

multiplen Sklerose ist die Gabe von Interferon beta oder Glatirameracetat

(Copaxone®). Natalizumab (Tysabri®) wird bei Patienten mit sehr aggressiver multipler Sklerose eingesetzt. Ungeklärt ist bisher die Frage, ob eine Kombination von Immunsuppressiva wirksamer ist als eine Monotherapie. Die amerikanische Studiengruppe untersuchte diese Fragestellung an 313 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose. Einschlusskriterien waren ein Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) zwischen 0 und 5,5, eine seit mindestens einem Jahr bestehende immunmodulatorische Therapie mit Interferon beta-1a und mehr als ein Schub oder ein neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herd in der Kernspintomographie im Jahr vor der Randomisierung. Alle Patienten erhielten wöchentlich Interferon beta-1a 30 µg intramuskulär. Sie wurden nach einem 2 x 2 faktoriellen Design randomisiert auf

- die Behandlung mit 20 mg Methotrexat einmal pro Woche oral oder Placebo beziehungsweise auf
- eine hoch dosierte Glucocorticoid-Stoßtherapie (alle zwei Monate 1000 mg Methylprednisolon für drei Tage) oder kein zusätzliches Glucocorticoid.

Primärer Endpunkt waren neue oder größer gewordene T2-Läsionen in der Kernspintomographie nach 12 Monaten verglichen mit der Baseline. Ausgewertet wurden die Daten von 57 Patienten mit Placebo, 59 Patienten mit Methotrexat, 51 Patienten mit Placebo plus Glucocorticoid und 55 Patienten mit Methotrexat plus Glucocorticoid. Die Studie zeigte insgesamt keinen Unterschied im Auftreten neuer MS-Herde in der Kernspintomographie zwischen den vier Behandlungsgruppen. Auf der anderen Seite zeigte sich unter einer Behandlung mit hoch dosiertem Glu-

cocorticoid ein selteneres Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Interferon beta-1a.

Kommentar

Diese wichtige Studie zeigt, dass für Patienten mit relativ milder schubförmiger MS eine Behandlung mit Interferon beta-1a ausreichend ist. Die zusätzliche Gabe von Methotrexat und/oder Methylprednisolon erbringt keinen zusätzlichen Nutzen. Ob sich in einer Therapie über mehrere Jahre hinweg das geringere Auftreten von neutralisierenden Antikörpern positiv auswirkt, kann allerdings nicht beurteilt werden.

Quelle

Cohen JA, et al.: ACT Investigators. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2009;72:535–41.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Kolorektales Karzinom

Zusätzliche Gabe von Cetuximab in der First-Line-Therapie nicht sinnvoll

Als Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms wird aktuell eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab empfohlen. Die Zugabe eines weiteren „Biological“, des EGF-Antikörpers Cetuximab, scheint dagegen die Effektivität nicht zu verbessern, wie die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigen.

Durch kombinierte Chemotherapieregime, wie „FOLFIRI“ (Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan) oder „FOLFOX“ (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) konnte die mediane Überlebenszeit beim metastasierten kolorektalen Karzinom in den letzten Jahren von weniger als einem Jahr auf mehr als 20 Monate verbessert werden. Durch Zugabe des Angiogenesehemmers Bevacizumab (Avastin®) konnten weitere Fortschritte erzielt werden. Derzeit gilt die Kombination einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

Nun wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht, ob durch die zusätzliche Gabe des EGFR-Hemmers Cetuximab (Erbix®) mög-

licherweise weitere Verbesserungen erzielt werden können.

Cetuximab ist bisher beim metastasierten Kolorektalkarzinom zugelassen in Kombination mit einer Chemotherapie und als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. Die Zulassung ist auf Patienten mit EGFR-exprimierendem Kolorektalkarzinom mit Wildtyp-K-ras-Gen beschränkt, da bekannt ist, dass Cetuximab bei Vorliegen einer K-ras-Mutation nicht wirksam ist (siehe Kasten).

Studiendesign

755 chemotherapeutisch nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom wurden mit Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab behandelt; randomisiert

K-ras-Mutationen

Das vom Protoonkogen K-ras (Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homologue) kodierte Protein spielt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktionskette des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR. In Tumoren trägt die Aktivierung von K-ras durch EGFR zur EGFR-vermittelten gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben sowie zur Produktion angiogenesefördernder Faktoren bei. K-ras ist eines der am häufigsten aktivierten Onkogene bei Krebserkrankungen des Menschen. Bestimmte Mutationen des K-ras-Gens bewirken die konstitutive Aktivierung des K-ras-Proteins, unabhängig von einer Signalwirkung durch EGFR. Cetuximab ist nur bei Vorliegen des K-ras-Wildtyps indiziert.

[Fachinformation Cetuximab; Stand November 2008]

bekam die Hälfte der Patienten (n=377) zusätzlich Cetuximab (400 mg/m² als Initialdosis an Tag 1, dann einmal wöchentlich 250 mg/m²). Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Außerdem wurde der Einfluss des K-ras-Mutationsstatus auf die Prognose untersucht.

VEGF: Vascular endothelial growth factor
EGF: Epidermal growth factor
EGFR: EGF-Rezeptor

Tab. 1. Progressionsfreies Überleben bei metastasiertem kolorektalem Karzinom in Abhängigkeit von K-ras-Mutationsstatus und Therapie mit Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab ohne/mit Cetuximab

| | Progressionsfreies Überleben [Monate] | | p-Wert |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------|
| | K-ras-Wildtyp | K-ras-Mutation nachgewiesen | |
| Ohne Cetuximab | 10,6 (n=156) | 12,5 (n=108) | 0,80 |
| Mit Cetuximab | 10,5 (n=156) | 8,1 (n=98) | 0,04 |
| p-Wert | 0,30 | 0,003 | |

Ergebnisse

Durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab konnte das progressionsfreie Überleben der Patienten nicht verbessert werden. Im Gegenteil: Die mit Cetuximab behandelten Patienten hatten ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als die Kontrollgruppe (median 9,4 Monate vs. 10,7 Monate; $p=0,01$). Beim Gesamtüberleben und den Ansprechraten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder 4 waren in der Cetuximab-Gruppe, insbesondere aufgrund der Zunahme an Hauttoxizitäten, signifikant häufiger (81,7% vs. 73,2%; $p=0,006$). Bei Patienten mit mutiertem K-ras-Gen verkürzte die Zugabe von Cetuximab das progressionsfreie Überleben deut-

licher als bei Patienten mit K-ras-Wildtyp oder Patienten mit mutiertem K-ras-Gen ohne Cetuximab (Tab. 1). Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand entwickelten sich außerdem in der Gruppe ohne Cetuximab signifikant besser als in der Gruppe mit dem EGFR-Hemmer ($p=0,007$ bzw. 0,03).

Diskussion und Fazit

Die Zugabe des EGF-Antikörpers Cetuximab zur Standardchemotherapie einschließlich Bevacizumab resultierte in einem signifikant kürzeren progressionsfreien Überleben und einer schlechteren Lebensqualität. Warum die Kombination von Bevacizumab und Cetuximab das Behandlungsergebnis offensichtlich verschlechtert, ist bisher

nicht bekannt. Tatsache ist, dass bereits eine weitere Studie ein ähnliches Ergebnis erbrachte, in der Panitumumab, ebenfalls ein EGFR-Hemmer, in Kombination mit Bevacizumab bei Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht wurde [Hecht et al., J Clin Oncol 2009;27:672–80]. Die jeweiligen Studienautoren vermuten eine unerwartete Interaktion, die allerdings bislang nicht identifiziert werden konnte.

Dass Patienten mit K-ras-Mutation nicht von einer Cetuximab-Therapie profitieren, bestätigt sich erneut in der vorliegenden Studie.

Insgesamt mahnt die Studie zur Vorsicht, dass Kombinationen zielgerichteter Therapien nicht analog den Kombinationen klassischer zytotoxischer Therapien funktionieren.

Quellen

- Tol J, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:563–72.
 Mayer RJ. Targeted therapy for advanced colorectal cancer – more is not always better. N Engl J Med 2009;360:623–5.

Bettina Christine Martini,
Legau

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Multiple Sklerose

BENEFIT-Studie: Krankheitsverzögerung durch frühzeitige Therapie mit Interferon beta-1b

Eine frühzeitige Behandlung mit Interferon beta-1b bereits nach einem ersten klinischen Multiple-Sklerose(MS)-Schub senkt sowohl das Risiko für das Auftreten eines zweiten MS-Schubs, und damit einer klinisch gesicherten MS, als auch das Risiko für bleibende körperliche Behinderungen. Das bestätigten die Ergebnisse der 5-Jahres-Daten der BENEFIT-Studie, die auf einer Pressekonferenz der Firma Bayer Vital GmbH im November 2008 in Leverkusen vorgestellt wurden.

Bisheriger Therapiestandard war es, bei Patienten eine Therapie der multiplen Sklerose (MS) dann zu beginnen, wenn viele Entzündungsherde im ZNS vorhanden waren. Die Diagnose wurde mithilfe von klinischen Symptomen, Magnetresonanztomographie

(Gadolinium[Gd]-positive Läsionen) und histologischen Befunden (axonale Schädigung) gestellt.

2001 wurden die *McDonald-Kriterien* eingeführt, nach denen eine multiple Sklerose bereits dann diagnostiziert werden kann, wenn 31 Tage nach dem

ersten Schub neue Herde bei Kernspint-Untersuchungen aufgetreten sind. Zu Beginn der Erkrankung sind die Schäden an den Axonen und Neuronen am größten. Die Plastizität des Gehirns ist jedoch so hoch, dass diese Schäden anfangs noch kompensiert werden können und entsprechende Beeinträchtigungen im täglichen Leben erst später auftreten.

BENEFIT-Studie

Dass eine frühzeitige Therapie mit Interferon beta-1b das Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich mit einer Placebo-Behandlung hinauszögern kann, wurde bereits in einer Zwischenauswertung der BENEFIT-Studie (Betaseron®/Betaferon® in newly emerging MS for initial treatment) ein Jahr nach einer zweijährigen Placebo-kontrollierten

und randomisierten Behandlungsphase gezeigt.

Studiendesign

In die Studie wurden 468 Patienten mit Verdacht auf MS nach einem ersten klinischen Schub eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder jeden zweiten Tag mit 250 µg Interferon beta-1b subkutan (n=292) oder Plazebo (n=176) behandelt. Die Plazebo-kontrollierte Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zum Auftreten einer klinisch gesicherten MS (CDMS). Im Anschluss konnten die Patienten an einer Nachbeobachtungsstudie mit Interferon beta-1b teilnehmen; so konnte der Langzeitverlauf der Erkrankung über fünf Jahre bei insgesamt 358 Patienten untersucht werden.

Studienergebnisse

Die mittlere Behandlungsdauer mit Interferon beta-1b betrug bei früher Behandlung ungefähr fünf Jahre und bei verzögerter Behandlung zwei Jahre und neun Monate.

In Übereinstimmung mit den 3-Jahresergebnissen der BENEFIT-Studie konnte durch eine frühzeitige Therapie mit Interferon beta-1b im Vergleich zu einer Plazebo-Behandlung der Anteil der Patienten mit einer klinisch gesicherten MS über einen Zeitraum von fünf Jahren von 57% auf 46% gesenkt werden (p=0,003; Hazard-Ratio [HR] 0,63) (Abb. 1). Eine klinisch gesicherte MS konnte bei den Patienten mit der frühzeitigen Interferon-β-Therapie um 750 Tage hinausgezögert werden.

Auch das Risiko bleibender körperlicher Behinderungen, bestimmt mit der EDS-Skala (Expanded disability status), konnte durch eine frühzeitige Behandlung im Vergleich mit einer späteren Behandlung um 24% gesenkt werden, erreichte jedoch keine Signifikanz. Der Anteil der Patienten mit einer MS nach den McDonald-Kriterien war in der frühen Behandlungsgruppe im Vergleich mit der verzögerten Behandlungsgruppe über den 5-Jahreszeitraum ebenfalls reduziert (89% vs. 81%; p<0,0001; HR 0,55). Die Zahl aktiver Läsionen im MRT (neue oder vergrößerte T2-Läsionen und Gd-positive Läsionen) waren ebenso signifikant reduziert (p=0,0062). Die kognitiven Leistungen, die mit einem

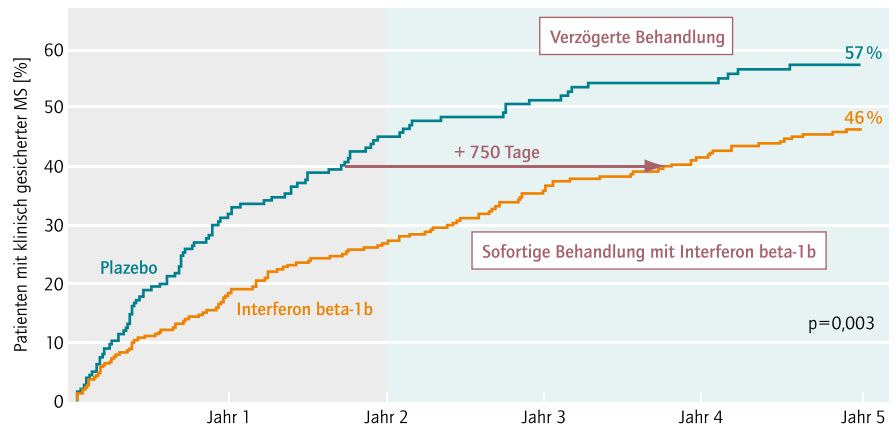


Abb. 1. Zeit bis zum Auftreten einer klinisch gesicherten MS. Zur absoluten Bestimmung des Unterschieds [d] wurde die 40. Perzentile gewählt, damit ein Vergleich der Daten in beiden Gruppen möglich war.

Additionstest (PASAT) bestimmt wurden, waren in der frühen Behandlungsgruppe signifikant erhöht im Vergleich mit der späten Behandlungsgruppe (p=0,0045).

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Interferon beta-1b stimmte mit dem bislang bekannten überein. Auch die Häufigkeit schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht.

Fazit

Die 5-Jahres-Daten der BENEFIT-Studie zeigen, dass eine frühzeitige MS-Therapie mit Interferon beta-1b nach dem Auftreten eines ersten Ereignisses und vor der

Diagnose einer klinisch gesicherten MS sowohl das Auftreten der klinisch gesicherten MS als auch die Progression der Erkrankung verzögern kann. Diese Vorgehensweise einer frühzeitigen Behandlung mit Interferon beta-1b sollte daher Einzug in die MS-Therapie finden, denn ungefähr 80 bis 90% der Patienten mit einem Symptom einer MS entwickeln eine klinisch gesicherte MS.

Quelle

Prof. Dr. Mark Freedman, Ottawa, Kanada, Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. Pressekonferenz „BENEFIT-Studie 5-Jahresdaten. Neuer Kurs in der MS-Frühtherapie“. Leverkusen, 12. November 2008, veranstaltet von Bayer Vital GmbH.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Multiple Sklerose

Intramuskuläres Interferon beta-1a: frühe Therapie modifiziert den Krankheitsverlauf

Eine früh einsetzende Behandlung kann den natürlichen Verlauf der multiplen Sklerose (MS) verlangsamen. Dies wurde für intramuskulär appliziertes Interferon beta-1a (Avonex®) in verschiedenen Studien nachgewiesen. Die aktuelle Datenlage wurde im Rahmen des World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Montreal (Kanada) im September 2008 auf einem von der Firma Biogen-Idec veranstalteten Satellitensymposium präsentiert.

Interferon beta-1a (i.m.) ist lange bewährt in der Behandlung der multiplen Sklerose. Es

- reduziert die Entzündungsreaktion,
- verhindert Schäden an der Blut-Hirn-Schranke und
- begünstigt möglicherweise Schutz und Reparatur von Neuronen.

Indiziert ist Interferon beta-1a bei Patienten mit schubförmiger MS sowie bei Patienten nach einmaligem demyelinisierendem Ereignis mit entzündlichem Prozess.

Interferon beta-1a verringerte das Risiko, innerhalb von drei Jahren an einer klinisch manifesten MS zu erkranken.

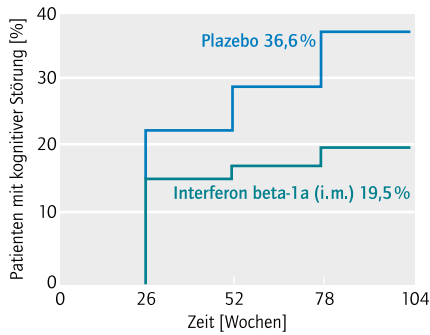


Abb. 1. Wirkung von Interferon beta-1a (i. m.) auf die kognitive Störung [MSCRG-Studie]

ken im Vergleich zu Placebo um 51% ($p < 0,001$). Bei Patienten mit hohem Risiko (≥ 9 T2-Läsionen und 1 Gadolinium-anreichernde [Gd+] Läsion) wurde das Risiko sogar um 66% gesenkt ($p = 0,001$). Fünf-Jahres-Daten zeigen eine relative Risikosenkung um 43% ($p = 0,008$).

Die Schubrate wurde durch die Therapie mit Interferon beta-1a im Vergleich zu Placebo reduziert:

- Um 52% ($p = 0,004$) in den ersten zwei Jahren der Behandlung
- Um 47% ($p = 0,02$) bei fünf Jahren Behandlung

Es verringerte T1-Veränderungen und Hirnatrophie um 68 bzw. 55% und das Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression um 37%.

Kognitive Funktion

Bis zu 65% der Patienten mit MS leiden an einer kognitiven Dysfunktion, wobei diese oft noch zu selten richtig

diagnostiziert wird. Sie kann schon früh im Krankheitsverlauf auftreten und das Arbeitsverhältnis, die Aktivitäten des täglichen Lebens und das Sozialverhalten des Patienten beeinträchtigen. Interferon beta-1a verringert die kognitive Störung signifikant um 47%; ($p = 0,023$) (Abb. 1).

Langzeitwirkung nachgewiesen

In der offenen, multizentrischen über 15 Jahre laufenden ASSURANCE-Studie (Assessment of drug utilization, early treatment and clinical outcome) wurden bei Patienten, die in der MSCRG-Studie (Multiple Sclerosis Collaborative Research Group) mindestens zwei Jahre lang behandelt worden waren, die Wirkungen von Interferon beta-1a auf die Langzeitbehinderung und die Lebensqualität untersucht. In die Studie wurden 136 Patienten aufgenommen, 46% waren derzeitige Interferon beta-1a-Anwender. Im Median wurden sie 13,3 Jahre behandelt.

Bei den Interferon-beta-1a-Anwendern waren die Ergebnisse wie folgt:

- Niedrigere EDSS-Scores ($p = 0,011$) im Vergleich zum Ausgangswert der MSCRG-Studie (siehe **Kasten**)
- Weniger Progression zu EDSS ≥ 4 ($p = 0,06$), ≥ 6 ($p = 0,008$) und ≥ 7 ($p = 0,008$)
- Bessere Lebensqualität ($p < 0,0001$)
- Größere Unabhängigkeit bei der Selbstversorgung ($p = 0,0019$)
- Häufiger unabhängige Lebensgestaltung ($p = 0,031$)

EDSS

Expanded disability status scale; detaillierte Beurteilung des Behinderungsgrads mit 0 = unauffälliger neurologischer Befund, und 10 = Tod an MS

Ein EDSS-Score von 4 steht für: Patient ist voll gehfähig ohne Hilfe und Rast über mindestens 500 m, selbstversorgend, aktiv während etwa 12 Stunden/Tag trotz relativ schwerer Behinderung.

Ein EDSS-Score von 6 steht für: Patient benötigt intermittierend, oder auf einer Seite konstant, Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen.

Ein EDSS-Score von 7 steht für: Patient ist unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe, im Rollstuhl aktiv etwa 12 Stunden/Tag.

Quellen

- Heinz Wiendl, Würzburg, Satellitensymposium „Taking on MS – Targeting defined pathways“, veranstaltet von Biogen-Idec beim World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 18. September 2008, Montreal, Kanada.
- Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, et al. Intramuscular Interferon beta-1a 15-year long-term follow-up study of patients with relapsing multiple sclerosis. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 17. bis. 20. September, 2008, Montreal, Kanada, Poster 14.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

MONICA

Montelukast verbessert Krankheitskontrolle bei Glucocorticoid-pflichtigem Asthma bronchiale

Die Kombination des Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (Singulair®) mit inhalierbaren Glucocorticoiden und/oder lang wirkenden Beta₂-Sympathomimetika kann bei zuvor unzureichend kontrollierten Patienten die Kontrolle des Asthma bronchiale und die Lebensqualität signifikant verbessern. Dies ergab die MONICA-Studie (Montelukast in chronic asthma) mit 1 681 Patienten, deren 6-Monatsresultate bei einem Symposium von MSD SHARP & DOHME GmbH, Haar, beim Pneumologenkongress in Mannheim vorgestellt wurden.

Die interventionelle MONICA-Studie ist eine Untersuchung unter Real-life-Bedingungen, in die in 290 Lungen-

facharztpraxen in Deutschland 1681 Patienten im Alter von 18 bis 83 Jahren mit leicht- bis mittelgradigem Asthma

bronchiale eingeschlossen wurden. Ihre Erkrankung konnte trotz Vorbehandlung mit inhalierbaren Glucocorticoiden oder lang wirksamen Beta₂-Sympathomimetika nicht ausreichend kontrolliert werden. Sie wurden zusätzlich über sechs bis zwölf Monate mit einmal täglich 10 mg Montelukast behandelt. Als Messinstrument wurde der von der GINA-Leitlinie (Global Initiative for Asthma) empfohlene Asthma Control Test (ACT™) eingesetzt (siehe **Kasten**).

Vor der Einnahme von Montelukast wiesen nur 15% der Studienteilnehmer einen ACT-Summscore ≥ 20 Punkten auf. Nach sechs Monaten Behandlung mit Montelukast hatten 58% der Patienten einen Summscore ≥ 20 Punkten. Auch die mit dem Mini-Asthma Quality

ACT - Asthma Control Test

Validierter Test zur Einschätzung der Asthmakontrolle. Er besteht aus fünf patientengerechten Fragen, für deren Beantwortung jeweils zwischen 1 und 5 Punkten vergeben werden. Maximal können 25 Punkte erreicht werden.

- 25 Punkte: vollständig kontrolliertes Asthma
- 20 bis 24 Punkte: gut kontrolliertes Asthma
- 16 bis 19 Punkte: schlecht kontrolliertes Asthma
- Unter 16 Punkte: völlig unkontrolliertes Asthma

Der Test kann aus dem Internet heruntergeladen werden: z. B. http://www.luft-zum-leben.de/lzl/content/service/download-center/index_ger.html

of Life Questionnaire (AQLQ) erfasste Lebensqualität hatte sich nach sechs Monaten in allen Domänen signifikant gebessert, ebenso wie die Lungenfunktionswerte. So nahmen die Einsekundenkapazität (FEV₁) um 5,3% und der Peak-Flow (PEF) um 6,6% zu (p < 0,0001).

Besonders gut war die Wirkung von Montelukast bei den Patienten mit allergischer Rhinitis (59% der Gesamtgruppe). Während zu Beginn der Studie nur 16% dieser Patienten einen ACT-Summenscore ≥ 20 hatten, waren es nach sechs Monaten zusätzlicher Gabe von Montelukast 66% (Abb. 1).

Häufigste Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie (n=282) waren fehlende Verbesserung der Beschwerden (29%), Weiterverordnung durch den Hausarzt (15%) und Beschwerdefreiheit (15%).

Fazit

Die zusätzliche Therapie mit Montelukast 10 mg/Tag über sechs Monate führte bei Patienten mit bislang schlecht kontrolliertem Asthma bronchiale zu einer signifikanten Verbesserung der

- Asthmakontrolle (p < 0,0001)
- Lebensqualität (p < 0,0001)
- Lungenfunktionswerte FEV₁ und PEF (p < 0,0001)

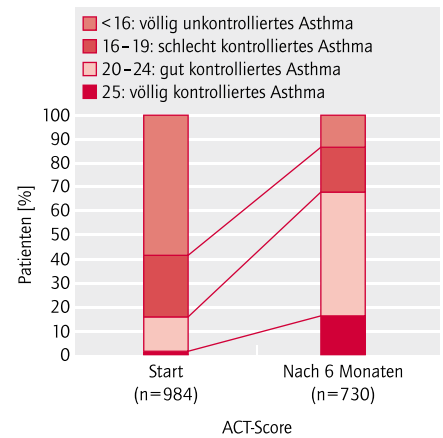


Abb. 1. MONICA-Studie: Die zusätzliche Gabe von Montelukast (10 mg/Tag) über sechs Monate verbesserte bei Patienten mit Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis die ACT-Scores besonders deutlich

Quelle

Dr. Rüdiger Sauer, Ulm, Dr. Harald Mitfessel, Remscheid, Symposium „Asthma unter Kontrolle“, veranstaltet von MSD SHARP & DOHME GmbH, Haar, beim 50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Mannheim, 19. März 2009.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
 Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
 Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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