

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 2
Februar 2005

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Esther Voigt und Jürgen Rockstroh, Bonn

Fosamprenavir

Stand und Stellenwert in der Therapie der HIV-Infektion

37

Brigitte Hübner, Quedlinburg

Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin

Neuartige Therapieoption bei Mukositis

42

Übersicht

Johann D. Ringe, Leverkusen, und Erich Schacht, Zürich

Natives Vitamin D oder Alfacalcidol?

Prävention und Therapie von Osteoporosen

45

Consensus

Infektionen des diabetischen Fußes: Diagnose, Therapie und Prävention

Zusammenfassung der Leitlinien der IDSA

54

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

ARBITER-2-Studie Retardierte Nicotinsäure verlangsamt Progression der Atherosklerose
Herz-Kreislauf-Erkrankungen: B-Typ-natriuretisches Peptid in der Diagnostik
Alzheimer-Krankheit: Ist Donepezil bei Alzheimer-Demenz wirksam?
Sekundärer Hyperparathyreoidismus: Cinacalcet – ein neues Kalzimumimetikum

61

Aus Forschung und Entwicklung

Glycylcyclin: Neues Breitspektrum-Antibiotikum Tigecyclin

65

Therapiehinweise

Neurokinin-Antagonist: Aprepitant gegen Depression unwirksam
Systemische Mykosen: Invasive Mykosen oft nicht rechtzeitig erkannt
Nicht-vertebrale osteoporotische Fraktur: Therapie häufig nicht leitliniengerecht
Spontane bakterielle Peritonitis: Keine seltene Komplikation der Leberzirrhose
PERTINENT: Perindopril verbessert Endothelfunktion

67

Impressum

70

Fosamprenavir

Stand und Stellenwert in der Therapie der HIV-Infektion

Esther Voigt und Jürgen K. Rockstroh, Bonn

Mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie ist es zu einer nachhaltigen Reduktion der Morbidität und Letalität von HIV-infizierten Patienten gekommen. Compliance-Schwierigkeiten und Resistenzentwicklung gefährden jedoch die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolges. Wegen seiner guten pharmakologischen Eigenschaften, verhältnismäßig einfachen Einnahmebedingungen und guten Wirksamkeit bei therapienaiven, aber auch vorbehandelten Patienten stellt Fosamprenavir ein wichtiges neues Pharmakon bei der Behandlung der HIV-Infektion dar.

Arzneimitteltherapie 2005;23:37–41.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) ist seit Mitte der 90er Jahre Standard in der Behandlung der HIV-Infektion. Einer HAART liegt die Kombination von mindestens drei in den HIV-Replikationszyklus eingreifenden Substanzen zugrunde. Mit dieser Kombinationstherapie konnte erstmals eine nachhaltige Unterdrückung der viralen replikativen Aktivität und konsekutiv eine Rekonstitution des durch HIV kompromittierten Immunstatus erreicht werden.

Heute beginnt eine erhebliche Anzahl der Patienten erst in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung eine HAART. Andererseits steigt die Zahl der vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen und Kreuzresistenzen gegen die antiretroviralen Substanzen. Für beide Patientengruppen sind Proteaseinhibitoren (PI) ein entscheidender Bestandteil der HAART. Die mit einer Proteaseinhibitor-haltigen HAART unter anderem häufig einhergehende hohe Tablettenzahl stellt jedoch ein wesentliches Hindernis für die Patientencompliance dar. Eine unregelmäßige oder unvollständige Medikamenteneinnahme führt ebenso wie substanzspezifische pharmakologische Schwächen zu nicht ausreichend wirksamen Plasmaspiegeln, die wiederum die Resistenzbildung begünstigen. Hoch effektive, einfach einzunehmende und verträgliche Substan-

zen sind deshalb Ziel der Entwicklung neuer antiretroviraler Therapiemöglichkeiten. Mit der Zulassung von Fosamprenavir (Telzir®) in Europa wird das antiretrovirale Arsenal durch eine Substanz mit vergleichsweise einfachen Einnahmebedingungen, guten pharmakologischen Eigenschaften und einem günstigen Resistenzprofil bereichert.

Wirkungsmechanismus

Fosamprenavir selbst zeigt keine antivirale Aktivität. Der antiretroviral wirksame Metabolit von Fosamprenavir ist *Amprenavir*, ein Proteaseinhibitor. Proteaseinhibitoren binden kompetitiv an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease, sodass die Prozessierung des viralen Polyproteins, die am Ende des Replikationszyklus steht, gehemmt wird. Infolgedessen entstehen unreife, nicht infektiöse Virionen. Der Infektions-Replikationszyklus wird unterbrochen, was an einer abfallenden Plasma-Viruskonzentration messbar ist und konsekutiv zu einer Erholung des Immunsystems mit einem Anstieg der CD4-Helferzellzahl führt.

Pharmakokinetik

Fosamprenavir ist das besser oral bioverfügbare Prodrug des bereits seit langem in der HIV-Therapie etablier-

ten Proteaseinhibitors Amprenavir. Fosamprenavir wird nach oraler Gabe durch Phosphatasen des Darmepithels rasch und vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat hydrolysiert (**Abb. 1**). Die *maximale Plasmakonzentration* von Amprenavir nach oraler Gabe von Fosamprenavir wird nach etwa *zwei Stunden* erreicht. Amprenavir wird rasch hepatisch über das *Cytochrom-P450-System* (CYP450) metabolisiert, die inaktiven Metaboliten werden überwiegend enteral ausgeschieden. Die rasche hepatische Metabolisierung bedingt, dass Plasmaspiegel häufig im subtherapeutischen Bereich zu liegen kommen, vor allem wenn die inhibitorische Konzentration (IC_{50} bzw. IC_{90}) durch Resistenzmutationen erhöht ist. Fosamprenavir ist deshalb in der Kombination mit Ritonavir (Norvir®) zugelassen. Ritonavir, selbst ein zur HIV-Therapie zugelassener Proteaseinhibitor, ist bereits in niedrigster Dosis ein potenter Inhibitor von CYP450 und verlangsamt entsprechend die Metabolisierung der meisten Proteaseinhibitoren drastisch, sodass ihre Plasmaspiegel nachhaltig angehoben, „geboostert“

Esther Voigt, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: esther.voigt@uni-bonn.de
Prof. Dr. Jürgen Kurt Rockstroh, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: j.rockstroh@uni-bonn.de

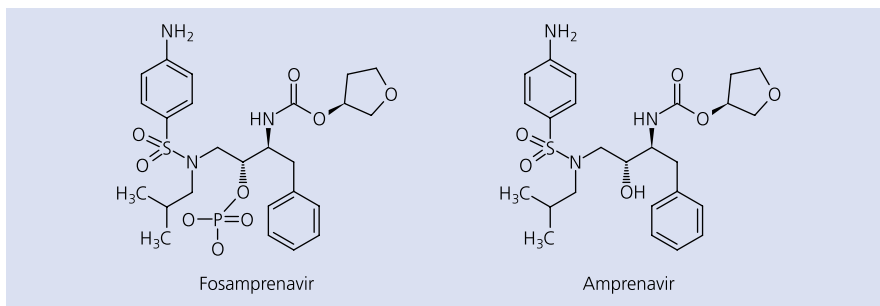


Abb. 1. Hydrolytische Umwandlung von Fosamprenavir (Prodrug) zum aktiven Metaboliten Amprenavir durch Phosphatasen des Darmepithels [nach 1]

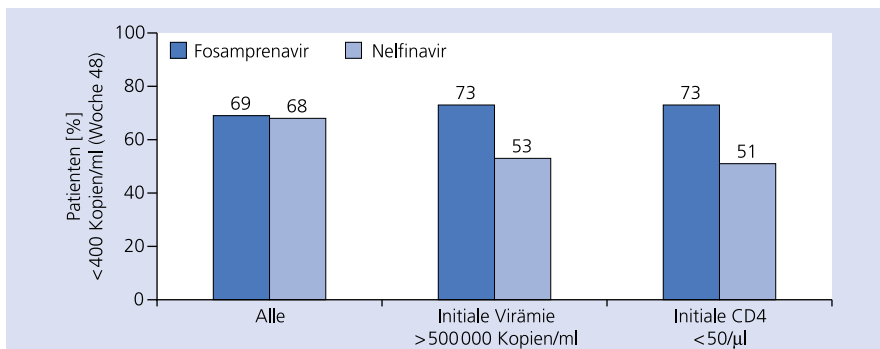


Abb. 2. Virologisches Therapieansprechen (Anteil Patienten < 400 Kopien/ml) nach 48 Wochen in der SOLO-Studie bei Behandlung mit Fosamprenavir bzw. Nelfinavir [4]

Tab. 1. Auftreten von Resistenzmutationen bei Patienten mit persistierender Replikation (HIV-RNS > 1 000 Kopien/ml) in der SOLO-Studie [6]

	Fosamprenavir/Ritonavir einmal täglich (n = 32)	Nelfinavir zweimal täglich (n = 54)	p
Protease-Mutationen	0 %	50 %	< 0,001
Reverse-Transcriptase-Mutationen	13 %	57 %	< 0,001

werden. In der zur Boosterung eingesetzten Dosis entfaltet Ritonavir selbst keine antiretrovirale Wirkung und auch die ihm eigenen Nebenwirkungen sind wenig ausgeprägt.

Die orale Gabe von äquivalenten Dosen Amprenavir und Fosamprenavir führte zu einer etwa gleichen Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC), wobei bei Fosamprenavir die Maximalkonzentration (C_{max}) um etwa 30 % niedriger und die Talspiegel um etwa 28 % höher lagen [2]. Gegenüber ungeboosterem Fosamprenavir führt Fosamprenavir mit Ritonavir zu einer Verdopplung der AUC und einem vier- bis sechsfach höheren Talspiegel [3]. Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir verändert sich je nach Einnahme nüchtern oder zu einer Mahlzeit nicht. Fosamprenavir

kann daher *nahrungsunabhängig* eingenommen werden. Amprenavir ist nicht liquorgängig.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Die Wirksamkeit von geboosterem Fosamprenavir konnte in einer Studie an therapienaiven HIV-Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt und hoher HI-Virämie gezeigt werden. In der multizentrischen, randomisierten, offenen so genannten SOLO-Studie erhielten 650 Patienten zwei nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) und entweder Fosamprenavir/Ritonavir 1 400/200 mg einmal täglich oder Nelfinavir 1 250 mg zweimal täglich [4]. Nach 48 Wochen wiesen in der Intention-to-treat-Analyse 56 % der Pa-

tienten mit Fosamprenavir/Ritonavir und 52 % mit Nelfinavir eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze auf. In der Per-Protokoll-Analyse zeigte sich eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze in 78 % unter Fosamprenavir/Ritonavir- und 72 % unter Nelfinavir-Therapie [4] (**Abb. 2**). Bei Patienten, die nach 48 Wochen in der SOLO-Studie weiterhin Fosamprenavir/Ritonavir einmal täglich erhielten, konnte ein gutes dauerhaftes virologisches und immunologisches Therapieansprechen auch nach 96 Wochen beobachtet werden mit einer Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze in 86 % (On-Treatment-Analyse) und einem Anstieg der CD4-Helferzellzahl im Median um 263/μl [5]. Bei Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir bildeten sich über einen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen signifikant weniger Resistenzmutationen als mit Nelfinavir. Bei einer Behandlung mit Fosamprenavir/Ritonavir wurden keine neu auftretenden Mutationen im Protease-Gen beobachtet, während das bei 50 % der Nelfinavir-behandelten Patienten der Fall war [6]. Mit 13 % entwickelten auch signifikant weniger Patienten unter Fosamprenavir/Ritonavir-Applikation Resistenzmutationen im reverse-Transcriptase-Gen gegenüber 69 % der Nelfinavir-behandelten Patienten [6] (**Tab. 1**). Auch nach 96 Wochen wurden in zuvor therapienaiven Patienten bisher keine Protease-Genmutationen unter Fosamprenavir/Ritonavir-Gabe einmal täglich beobachtet [5]. Bei Behandlung mit ungeboosterem Fosamprenavir von zuvor unbehandelten Patienten (NEAT-Studie) wurden dagegen vereinzelt Protease-Mutationen beobachtet, die sich als relativ spezifisch für Amprenavir darstellten [7]. Klinische Virusisolate mit entsprechendem Mutationsspektrum erwiesen sich gegenüber anderen Proteaseinhibitoren jedoch noch als empfindlich [7]. Bei vorbehandelten Patienten erwies sich Fosamprenavir/Ritonavir ebenfalls gut wirksam, eine Nicht-Unterlegenheit konnte gegenüber dem Vergleichs-Proteaseinhibitor Lopinavir/Ritonavir jedoch dem Studiendesign entsprechend nicht

gezeigt werden. In der CONTEXT-Studie erhielten etwa 320 mit allen antiretroviralen Substanzklassen vorbehandelte Patienten und aktuell versagender HAART eine nach genotypischer Resistenztestung optimierte Kombinationstherapie mit Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich oder 1 400/200 mg einmal täglich oder Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich [8]. Nach 48 Wochen zeigten 58 % der Patienten mit Fosamprenavir/Ritonavir zweimal täglich eine Viruskonzentration unter 400 Kopien/ml gegenüber 61 % mit Lopinavir/Ritonavir [9]. Die einmal tägliche Gabe von Fosamprenavir/Ritonavir war der zweimal täglichen Gabe und der Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir deutlich unterlegen mit einer Viruskonzentration unter 400 Kopien/ml bei 50 % der Behandelten [10]. Insbesondere bei Patienten mit sehr hoher initialer Virämie (> 100 000 Kopien/ml) war Fosamprenavir/Ritonavir auch zweimal täglich dem Vergleichs-Proteaseinhibitor Lopinavir/Ritonavir im virologischen Ansprechen zu Woche 48 unterlegen [3].

In der CLASS-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fosamprenavir/Ritonavir einmal täglich bei Patienten untersucht, die von ihrer initialen HAART mit Amprenavir/Ritonavir nach 175 Tagen (median) umgestellt wurden. Das gute virologische Ansprechen blieb nach der Umstellung von Amprenavir/Ritonavir auf Fosamprenavir erhalten. Nach 96 Wochen lag die HI-Viruskonzentration bei 70 % der Patienten unter der Nachweisgrenze, während dies zum Zeitpunkt der Umstellung bei 55 % der Fall war [11].

Anhand kleiner Fallzahlen konnte gezeigt werden, dass geboosterte Doppel-Proteaseinhibitor-Strategien mit Fosamprenavir erfolgreich sein können [12, 13]. In der Vergangenheit wurde jedoch wiederholt gezeigt, dass insbesondere die Kombination von Amprenavir mit Lopinavir/Ritonavir sich sehr ungünstig auf die Medikamentenspiegel beider Substanzen mit der Gefahr ineffektiver Substanzkonzentrationen auswirken kann [14, 15]. Für Fosamprenavir/Ritonavir (700/100

Tab. 2. Einfluss der Kombination von Amprenavir/Ritonavir mit Lopinavir, Saquinavir bzw. Efavirenz auf den jeweiligen Talspiegel ($C_{\min}$) der Substanzen

	(Fos)Amprenavir/Ritonavir [mg]	$C_{\min}$ Amprenavir	$C_{\min}$ PI bzw. NNRTI
Lopinavir [14] 400 mg 2x täglich	600/100	104 % ↓	46 % ↓
Saquinavir [13] 1 000 mg 2x täglich	700/100	Kein Effekt	24 % ↓ bis 3 % ↑
Efavirenz [10] 600 mg 1x täglich	700/100 2x täglich	4–29 % ↓	Keine Angabe

Tab. 3. Unter der Behandlung mit Fosamprenavir häufig beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen und damit verbundene Therapieabbrüche

	SOLO ¹ [4]	NEAT ² [18]	CLASS ³ [11]	CONTEXT ⁴ [8]
Diarrhö	9 %	5 %	3 %	K. A.
Nausea	7 %	5 %	K. A.	K. A.
Müdigkeit	3 %	2 %	K. A.	K. A.
Exanthem	2 %	7 %	K. A.	K. A.
ALT-Anstieg (Grad 3–4)	8 %	6 %	K. A.	6 %
Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche	8 %	5 %	0	3 %

¹ Therapienaive Patienten unter der Gabe von Fosamprenavir/Ritonavir (Woche 48)

² Therapienaive Patienten unter Fosamprenavir-Therapie (Woche 48)

³ Patienten nach Umstellung von initialem Amprenavir/Ritonavir auf Fosamprenavir/Ritonavir (Woche 96)

⁴ Vorbehandelte Patienten unter der Gabe von Fosamprenavir/Ritonavir (Woche 24)

K. A. = keine Angabe

bzw. 200 mg) und Saquinavir-Hartgel (1 000 mg) zweimal täglich zeigten sich unveränderte Amprenavir-Plasmaspiegel und wahrscheinlich unwesentliche Veränderungen der Saquinavir-Spiegel [13]. Des Weiteren erwies sich die Kombination von geboostertem Amprenavir mit dem nicht-nucleosidalen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) Efavirenz als möglich [10, 16]. **Tabelle 2** zeigt exemplarisch Beobachtungen zur Interaktion von Amprenavir und Fosamprenavir mit anderen Proteaseinhibitoren bzw. NNRTIs.

Sicherheitsprofil

Das Spektrum unerwünschter Wirkungen von Fosamprenavir entspricht dem von Amprenavir. Insgesamt stellt sich die Verträglichkeit von Fosamprenavir in verschiedenen Studien vergleichsweise gut dar. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Fosamprenavir-Gabe selten. Vor allem sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöen, Übelkeit und Erbrechen zu beobachten. Jedoch zeigte sich mit Fosamprenavir/Ritonavir zweimal

täglich (SOLO-Studie) bzw. Fosamprenavir einmal täglich (NEAT-Studie) jeweils im Vergleich zu Nelfinavir signifikant seltener eine Medikamenten-induzierte Diarrhö, und die Dauer der Diarrhö sowie der Bedarf an Antidiarrhoika waren mit Fosamprenavir geringer [17]. Des Weiteren treten selten makulopapulöse Exantheme auf, die in der Regel spontan oder unter symptomatischer Therapie mit Antihistaminika abklingen. Das Auftreten eines Exanthems erfordert nicht in jedem Fall einen Therapieabbruch, jedoch muss die Behandlung mit Fosamprenavir bei Hautausschlägen mit systemischen Symptomen sowie Schleimhautbeteiligung abgebrochen werden, da schwere, lebensbedrohliche Verläufe wie das Stevens-Johnson-Syndrom bekannt geworden sind. Laborabnormalitäten wie Transaminasen-Erhöhen sind häufig, jedoch selten von klinischer Relevanz. Des Weiteren werden unter Ritonavir-geboostertem Fosamprenavir vergleichbar mit anderen Proteaseinhibitoren Dyslipidämien beobachtet. Eine Übersicht über häufige unerwünschte Arzneiwirkungen unter Fosamprenavir-Gabe gibt **Tabelle 3**.

Anwendungshinweise

Die empfohlene Dosierung von Fosamprenavir beträgt zweimal täglich 700 mg (1 Tablette) in Kombination mit Ritonavir 100 mg (1 Kapsel). Die einmal tägliche Gabe von 1 400 mg Fosamprenavir mit 200 mg Ritonavir ist gut untersucht, zeigt bei nicht vorbehandelten Patienten gute Wirksamkeit und hat in den USA eine entsprechende Zulassung erhalten. Dagegen wurde in Europa lediglich der *zweimal täglichen Dosierung* die Zulassung erteilt. Die Empfehlung zur zweimal täglichen Gabe lässt sich mit niedrigeren Talspiegeln der einmal täglichen gegenüber der zweimal täglichen Einnahme und den schlechteren Ergebnissen bei vorbehandelten Patienten unter einmal täglicher Therapie begründen. Fosamprenavir/Ritonavir kann *unabhängig von Mahlzeiten* eingenommen werden.

Bei *schweren Leberfunktionsstörungen* muss Fosamprenavir mit *Vorsicht* eingesetzt werden. Wegen der vernachlässigbaren renalen Ausscheidung wird eine Dosisanpassung bei Nierenfunktions Einschränkung nicht für notwendig erachtet.

Fosamprenavir darf nicht gleichzeitig mit Medikamenten von geringer therapeutischer Breite, die über das gleiche *CYP450-Isoenzym* (CYP3A4 und CYP2D6) metabolisiert werden, verabreicht werden.

Diskussion

Durch die Neuformulierung von Amprenavir als Fosamprenavir konnte eine erhebliche Reduktion der Tablettenmenge und damit verbesserte Einnahmebedingungen gegenüber Amprenavir, aber auch anderen verfügbaren Proteaseinhibitoren erzielt werden. Fosamprenavir hat darüber hinaus ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Einnahmebedingungen und Nebenwirkungen spielen eine gewichtige Rolle für die Compliance der Patienten und damit den Langzeiterfolg der HAART. Ritonavir-geboostertes Fosamprenavir zeigt ein gutes dauerhaftes virologisches Ansprechen bei nicht vorbehandelten HIV-

infizierten Patienten. Wie bereits für andere Proteaseinhibitor-Regime gezeigt, bietet die durch Ritonavir-Boosterung erzielte robuste Pharmakokinetik mit hohen Substanzspiegeln weitreichenden Schutz vor der Neubildung von Resistenzmutationen.

Fosamprenavir/Ritonavir erscheint damit einerseits gut für die initiale Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und/oder hoher HI-Virämie geeignet. Aufgrund des spezifischen Amprenavir-Resistenzprofils ergeben sich darüber hinaus bei mäßig vorbehandelten Patienten je nach Resistenzlage Einsatzmöglichkeiten für Fosamprenavir. Für den Einsatz von Fosamprenavir in Doppel-Proteaseinhibitor-Regimen, die insbesondere bei weit vorbehandelten Patienten noch eine Therapieoption darstellen können, kann *keine* generelle Empfehlung gegeben werden. Insbesondere die Kombination Fosamprenavir/Lopinavir/Ritonavir birgt das Risiko ungünstiger Interaktionen. Dagegen erscheint die Gabe von Fosamprenavir/Ritonavir mit Saquinavir, sofern der individuellen Resistenzlage nach sinnvoll, sicherer einsetzbar. Auch die Kombination Fosamprenavir/Ritonavir mit Efavirenz stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar. Die komplexen Interaktionen von Fosamprenavir mit anderen Proteaseinhibitoren und NNRTIs machen jedoch regelmäßige Medikamentenspiegelmessungen bei entsprechenden Kombinationstherapien erforderlich.

In den USA wurde den entsprechenden Studienergebnissen folgend Fosamprenavir/Ritonavir zur Behandlung therapienaiver Patienten in einmal täglicher Dosierung zugelassen. Die europäische Zulassungsbehörde hat dagegen in einem konservativen Ansatz auch für therapienaive Patienten angesichts der bisherigen Datenlage vorerst nur die zweimal tägliche Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir zugelassen, da diese minimal höhere Talspiegel als die einmal tägliche Dosierung aufweist. Bei vorbehandelten Patienten ist die zweimal tägliche Gabe von geboostertem Fosamprenavir aufgrund der gezeigten deutlichen Unterlegenheit der

einmal täglichen Dosierung unbedingt vorzuziehen.

Literatur

1. Wood R, Arasteh K, Pollard R, et al. GW433908, a novel pro-drug of the HIV protease inhibitor amprenavir: safety, efficacy, and pharmacokinetics. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, USA, 2001:abstr. 333.
2. Wood R, Arasteh K, Stellbrink HJ, et al. A 6-week randomized controlled trial to compare the tolerability, pharmacokinetics and antiviral activity of GW433908 and amprenavir in HIV-1 infected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:116–23.
3. Fachinformation Telzir, GlaxoSmithKline, Stand: Juli 2004.
4. Gathe Jr JC, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. AIDS 2004;18:1529–37.
5. Gathe J, Wood R, Bellos N, et al. Long-term follow-up on GW433908/ritonavir q. d.: sustained virologic and immunologic response in antiretroviral naïve subjects over 96 weeks. XV. International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004: abstr. TuPeB 4507.
6. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at week 48. AIDS 2004;18:651–5.
7. Ross L, Parkin N, Chappey C, et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with unboosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors. XII International HIV Drug Resistance Workshop, Cabo del Sol, Mexico, 2003: abstr. 19.
8. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, et al. The context study: efficacy and safety of GW433908/Ritonavir in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2003: abstr. 178.
9. Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908/ritonavir: 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. XV. International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004: abstr. MoOrB 1055.
10. Lexiva (fosamprenavir calcium) prescribing information, GlaxoSmithKline, USA, Mai 2004.
11. Rodriguez A, Johnson J, Bartlett JA, et al. Efficacy and safety of switch to GW433908/ritonavir 200 mg q. d. in subjects initiating therapy with amprenavir/ritonavir 200 mg q. d.: ESS40001 (CLASS). XV. International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004: abstr. TuPeB4504.
12. Bell C, Hughes A, Asher K, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) in patients taking fosamprenavir & kaletra as dual PI based

- antiretroviral therapy. XV. International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004: abstr. TuPe4618.
13. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1 000/700 plus 100 mg and 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA, 2003: abstr. 608.
 14. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, et al. Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:359–66.
 15. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. *HIV Med* 2004;5:15–7.
 16. Goujard C, Vincent I, Meynard JL, et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir coadministered with ritonavir in human immunodeficiency virus type1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:118–23.
 17. Fätkenheuer G, Walworth C, Frechette G, et al. GW433908 is associated with a significantly lower incidence of drug-related diarrhoea and less use of antidiarrhoeals compared to nelfinavir in chronic HIV-infected antiretroviral therapy naïve subjects. XV. International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004: abstr. WePeB5958.
 18. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray EG, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:22–32.

AMT – Bücherforum

Antiallergika und antiallergische Therapie

Von Hans F. Merk und Wolfgang Schmutzler (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 251 Seiten, 33 Abbildungen, 48 Tabellen. Kart. € 44,–.

Allergisch bedingte Erkrankungen betreffen eine Vielzahl verschiedener Organe und präsentieren sich in unterschiedlicher Symptomatik. Betroffene werden von sehr unterschiedlichen Fachdisziplinen betreut. Daher ist es konsequent, dass ein Buch, das sich mit der Therapie allergisch verursachter Erkrankungen befasst, auch von Dermatologen, Pneumologen, Ophthalmologen, HNO-Ärzten, Pädiatern und Gastroenterologen verfasst wird. Darüber hinaus sollten auch Kollegen in der medizinischen Rehabilitation und Pharmakologen beteiligt sein. Das von Merk und Schmutzler herausgegebene Buch „Antiallergika und antiallergische Therapie“ erfüllt diese Voraussetzungen. Therapeutische Gesichtspunkte stehen hierbei im Vordergrund, weniger Beschreibungen der Klinik sowie der Differenzialdiagnosen. Schon bei der Durchsicht der Gliederung fällt dieser Schwerpunkt des Buchs auf, der es auch von anderen Werken über allergische Erkrankungen abhebt. Mehr als ein Drittel des Buchumfangs ist auf die verschiedenen Medikamente zur Behandlung allergischer Erkrankungen, deren Pharmakokinetik und Funktionsweisen fokussiert. Hierbei werden nicht nur die klassisch eingesetzten Antihistaminika,

Glucocorticoide und Beta-Sympathomimetika bearbeitet, sondern auch neuere Ansätze wie Antisense-Oligodesoxynucleotide und Leukotrien-Antagonisten erwähnt. Ebenso wird auf die spezifische Hyposensibilisierung näher eingegangen. Im zweiten Teil wird die Therapie bei verschiedenen allergischen Erkrankungen dargestellt, wobei auch Gesichtspunkte der betroffenen Organe (z. B. Haut und Gastrointestinaltrakt) näher berücksichtigt werden. Die einzelnen Kapitel sind weitgehend einheitlich und sehr gut gegliedert. Teilweise wirkt das Schriftbild gedrängt. Es hindert den Leser aber nicht daran, das flüssig und verständlich geschriebene Buch über ein eigentliches Nachschlagewerk hinaus zur kontinuierlichen Lektüre zu benutzen. In einzelnen Kapiteln wünscht sich der Leser mehr Grafiken oder Tabellen. Der Vollständigkeit der Informationen und der didaktischen Aufarbeitung der Buchinhalte tut dies jedoch keinen Abbruch. Besonders positiv fällt ein eigenes Kapitel über die Behandlung allergischer Erkrankungen im Kindesalter auf. In diesem Zusammenhang wäre es schön gewesen, wenn ein zusätzliches Kapitel über die Behandlung allergischer Erkrankungen im höheren Lebensalter unter Berücksichtigung der vielen möglichen Arzneimittelinteraktionen und der demographischen Entwicklung mit älter werdender Bevölkerung in den europäischen Ländern hinzugefügt worden wäre. Auch ein eigenes Kapitel über die Behandlung allergischer Erkrankungen während der Schwangerschaft wäre eine sinnvolle Ergänzung, da hier häufig Unsicherheiten über die Ein-

satzmöglichkeiten der dargestellten Antiallergika bestehen. Bei der Prophylaxe allergischer Erkrankungen, die beispielsweise bei der Behandlung entsprechender Symptome im Kindesalter oder auch bei der Darstellung des atopischen Ekzems erwähnt und kurz beschrieben wird, vermisst man eine genaue Darstellung der Möglichkeiten einer Prävention von Allergenexpositionen, beispielsweise durch Encasing. Diese Kritikpunkte, die auch die Unbrauchbarkeit der unscharfen und in Schwarzweiß kaum erkennbaren klinischen Abbildungen einschließen, haben aber keinen Einfluss darauf, das Buch als wichtige Ergänzung der Fachliteratur für allergologisch tätige Kolleginnen und Kollegen zu empfehlen. Die gute Gliederung und verständliche Darstellung der Sachinhalte dürften das Buch auch für Allgemeinmediziner interessant machen. Gute praktische Hinweise für die tägliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit allergologischen Erkrankungen erhöhen die Bedeutung für die klinische Routine zusätzlich. Insgesamt handelt es sich bei dem Buch also um eine sinnvolle Ergänzung in dem entsprechenden Fachbuchsegment. Als Kompendium kann kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden, so dass die oben genannten Kritikpunkte die positive Beurteilung des Gesamtwerks nicht wesentlich beeinträchtigen.

Priv.-Doz. Dr. med. F.-M. Köhn,
München

Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin

Neuartige Therapieoption bei Mukositis

Brigitte Hübner, Quedlinburg

Die Mukositis ist eine wichtige, dosislimitierende und teilweise teure Nebenwirkung bei der Chemo- oder Strahlentherapie maligner Erkrankungen. Zahlreiche Lokalanästhetika-haltige Mukositislösungen werden derzeit zur Linderung der Beschwerden eingesetzt. Einen neuartigen Ansatz zur Reduktion des epithelialen Schadens nach Krebschemotherapie stellt der Einsatz eines Keratinozyten-Wachstumsfaktors mit zytoprotektiven Eigenschaften (Palifermin, Handelsname in USA Kevivance™) dar. Im Folgenden soll ein Überblick über die derzeitige Studienlage vermittelt werden.

Arzneimitteltherapie 2005;23:42–4.

40 % aller Chemotherapiepatienten entwickeln als wichtige und teilweise dosislimitierende Nebenwirkung eine Mukositis (Stomatitis: Mundschleimhautentzündung).

Dieser Prozess lässt sich in vier Phasen einteilen (Abb. 1): der initialen, inflammatorischen Phase schließt sich die epitheliale Phase (Zellteilung des Schleimhautepithels) an. Nach der ulzerativen Phase folgt die Wundheilungsphase, die Zellproliferation und Differenzierung einschließt [1].

Durch regelmäßige Mundinspektionen können Frühstadien visuell und palpatologisch rechtzeitig erfasst werden. Als präventive Maßnahme wird empfohlen

neben einer sorgfältigen, dreimal täglichen Zahnreinigung eine Mundspülung durchzuführen.

Palifermin ist ein rekombinanter Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF), der die Proliferation epithelialer Zellen stimuliert. Es handelt sich um ein 28-kDa-Polypeptid mit Heparin-Bindungseigenschaften aus der Familie der *Fibroblasten-Wachstumsfaktoren*, das ursprünglich aus Lungenfibroblasten mit Keratinozyten-stimulierenden Eigenschaften isoliert wurde. KGF bindet spezifisch an den KGF-Rezeptor, eine Splicevariante des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2. KGF wird nur in mesenchymalen Zellen, wie

Fibroblasten und Haarfollikelzellen, exprimiert, während der KGF-Rezeptor ausschließlich im epithelialen Gewebe exprimiert wird. KGF ist ein wichtiger, mesenchymal exprimierter parakriner Mediator von Proliferation und Differenzierung in nahezu allen epithelialen Geweben [1–3].

Viele In-vitro- und In-vivo-Studien zeigen, dass KGF die Proliferation und Differenzierung zahlreicher epithelialer Zellen induziert. Zusätzlich zu den Proliferations-stimulierenden Eigenschaften verstärkt Palifermin die Reparatur strahleninduzierten DNS-Schadens und erhöht die Glutathionperoxidase-Aktivität, die zur Detoxifikation reaktiver Sauerstoffspezies führt. Auch an zahlreichen Tiermodellen führte die systemische Applikation von rHu-KGF zu signifikanter epithelialer Zellprotektion [3].

In zahlreichen klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Palifermin untersucht (Tab. 1).

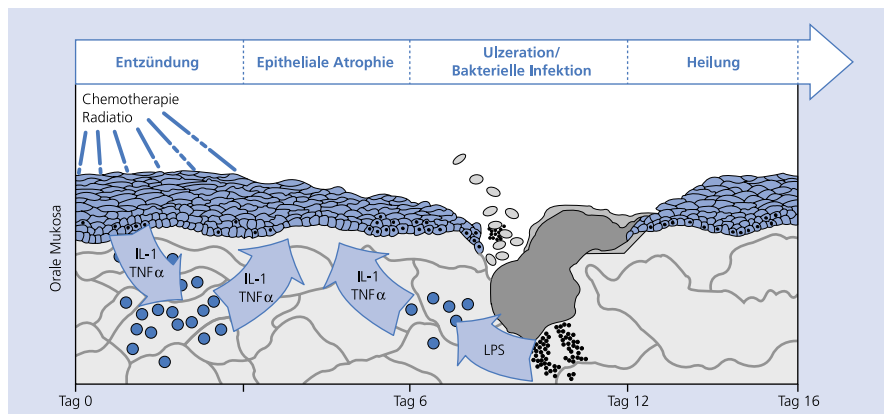


Abb. 1. Vorgänge bei der Entstehung der Mukositis (LPS = Lipopolysaccharide, IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor)

Dr. rer. nat. Brigitte Hübner, Zentralapotheke, Klinikum Dorothea Christiane Erxleben gGmbH, Dittfurter Weg 24, 06484 Quedlinburg

Tab. 1. Ergebnisse klinischer Studien mit Palifermin bei Mukositis

Phase-I-Studien: Dosisfindung			
n = 61 [4]	Dosislineare Pharmakokinetik Triphasische Verteilung		
n = 234 [5]	Dauer der Mukositis (Grad 3/4)	Plazebo: 4,6 Tage	Palifermin-Arm: 0,8 Tage
n = 81 [6]	Anteil an Patienten (Mukositis Grad 2–4)	Plazebo: 67 %	Palifermin-Arm: 43 %
Phase-II-Studien: Wirksamkeit			
n = 129 [7]	Dauer der Mukositis (Grad 3/4) Reduzierter Verbrauch an Opiaten und parenteraler Ernährung	Plazebo: 7,7 Tage	Palifermin-Arm: 4 Tage
n = 64 [8]	Dauer der Mukositis (Grad 3/4) Anteil an Patienten (Mukositis Grad 2–4)	Plazebo: 10,2 Tage 78 %	Palifermin-Arm: 3,4 Tage 32 %
Phase-III-Studien			
n = 212 [9]	Dauer der Mukositis (Grad 3/4) Anteil an Patienten (Grad-4-Mukositis) Reduzierter Verbrauch an Opiaten und parenteraler Ernährung	Plazebo: 10,4 Tage 62 %	Palifermin-Arm: 3,4 Tage 20 %

Phase-I-Studien

Pharmakokinetik-Studie an gesunden Probanden

In der Plazebo-kontrollierten, doppelblind randomisierten Studie wurden Sicherheit, Pharmakokinetik und biologische Aktivität von Palifermin bei 61 gesunden Probanden untersucht [4]. Die biologische Aktivität von Palifermin wurde an bukkalen Schleimhaut-Biopsieproben durch Auswertung der Ki67-Immunhistochemie und mitotische Zählungen evaluiert. Palifermin oder Plazebo wurde dabei als einzelne i. v. Injektion oder als tägliche i. v. Injektion über drei Tage in fünf sequenziellen Dosisstufen (0,2/1,0/5,0/10/20 µg/kg täglich) appliziert. Die Studie ergab, dass Palifermin eine sichere und effektive Behandlungsoption zur Reduktion der Mukositis darstellt. Die pharmakokinetischen Parameter waren im ausgewählten Bereich dosislinear. Das Konzentrations-Zeit-Profil war gekennzeichnet durch eine rasche, initiale Verteilung, Umverteilung (1–6 h) und log-lineare Eliminationsphase.

Dosiseskalations-Studie zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis

Eine Phase-I-Dosiseskalations-Studie zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis wurde bei Lymphom-Patienten durchgeführt, die nach autologer Blutstammzelltransplantation eine

Hochdosis-Chemotherapie (Carmustin, Etoposid, Cytosinarabinosid, Melphalan) erhielten [5].

234 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Palifermin oder Plazebo drei Tage vor oder drei Tage vor und nach der Chemotherapie in acht sequenziellen Dosisstufen (5/20/40/60/80 µg/kg täglich). Bei einer Dosis von 60 µg/kg Palifermin wurden Ausmaß und Dauer der Mukositis im Vergleich zur Plazebo-Gruppe reduziert, nur 13 % der Patienten entwickelten eine orale Mukositis. Die mittlere Dauer der Mukositis betrug 0,8 Tage, im Vergleich zu 4,6 Tagen im Plazebo-Arm. Aufgrund des Sicherheitsprofils und der Wirksamkeit wurde eine Dosierung von 60 µg/kg täglich für weitere Studien ausgewählt.

Randomisierte Phase-I-Studie zur Bestimmung des Sicherheitsprofils

In einer weiteren Phase-I-Studie [6] wurde randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert das Sicherheitsprofil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom bewertet. 81 Patienten erhielten Palifermin i. v. an Tag 1 bis 3 in sechs verschiedenen Dosisstufen. Folgende Dosisstufen wurden eingesetzt: 1/10/20/40/80/60 µg/kg täglich. In den Dosisstufen 60 µg bzw. 80 µg/kg traten hautassoziierte und orale Nebenwirkungen bei 14 bzw. 18 Patienten auf. Asymptomatische Anstiege der Se-

rumamylase- und Lipase-Werte wurden ebenfalls beobachtet (78 % und 56 %). Die Häufigkeit an Grad-2/4-Mukositis betrug 43 % im Palifermin-Arm versus 67 % im Plazebo-Arm ($p = 0,06$).

Phase-II-Studien

Wirksamkeitsstudie bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nach Stammzelltransplantation

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie [7] wurde die Wirksamkeit von Palifermin bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen untersucht, die eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation erhielten. 129 Patienten erhielten entweder Plazebo oder Palifermin 60 µg/kg täglich für drei Tage vor der Ganzkörperbestrahlung und/oder drei Tage nach Stammzelltransplantation. In der Gruppe mit Palifermin konnte eine signifikante Reduktion der Dauer der schweren, oralen Mukositis (Grad 3/4) erreicht werden (4,0 Tage vs. 7,7 Tage). Die Bewertung der Lebensqualität zeigte reduzierte Mundentzündung und Verbesserungen beim Essen, Trinken und Sprechen.

Die Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig schwer. Ein vorübergehender Anstieg der Serumamylase- und Lipase-Werte war häufiger als in der Plazebo-Gruppe. Dabei konnte gezeigt werden, dass Palifermin die Dauer der oralen Mukositis reduziert und die Lebensqualität der Patienten mit Stammzelltransplantation verbessert.

Patienten mit kolorektalem Karzinom

Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie [8] wurde bei 64 Patienten mit kolorektalem Karzinom durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder zwei Zyklen von Palifermin 40 µg/kg täglich oder Plazebo als i. v. Bolus an Tag 1 bis 3 gefolgt von einer Fluorouracil(425 mg/m²)-Leucovorin(20 mg/m²)-Chemotherapie. Eine schwere Mukositis trat in der Plazebo-Gruppe bei 78 % und in der Palifermin-Gruppe bei 32 % der Patienten auf. Eine signifikante Reduktion der Mukositisdauer wurde ebenfalls beobachtet (10,2 Tage vs. 3,4 Tage).

Palifermin hatte keinen Effekt auf das mediane Überleben. Ein reversibler Anstieg der Amylase- und Lipase-Werte konnte hier ebenfalls beobachtet werden.

Phase-III-Studien

Patienten mit Stammzelltransplantation nach Ganzkörperbestrahlung

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie [9] erhielten 212 Patienten 12 Gy als Ganzkörperbestrahlung mit 60 mg/kg Etoposid und 100 mg/kg Cyclophosphamid zur Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation. Die Patienten erhielten randomisiert Placebo oder Palifermin 60 µg/kg täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Ganzkörperbestrahlung und drei Tage nach der Stammzelltransplantation. Palifermin reduzierte signifikant die Dauer (10,4 Tage vs. 3,7 Tage) und das Ausmaß (WHO Grad 4: 62 % vs. 20 %) der schweren, oralen Mukositis bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nach Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie-Konditionierung.

Ausblick

Die Studien zur mukoprotektiven Wirkung von Palifermin belegen eine deutliche Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Mukositis. Palifermin wurde in den USA von der FDA im Dezember 2004 zugelassen zur Reduktion von Inzidenz und Dauer einer schweren Mukositis bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach hoch dosierter Chemotherapie und Stammzelltransplantation mit oder ohne Bestrahlung. In Europa wurden die Zulassungsunterlagen im Juli 2004 eingereicht.

Eine Abschätzung der voraussichtlichen Therapiekosten bei hämatologischen Erkrankungen ist zurzeit noch nicht möglich.

Literatur

1. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39–43.
2. Rubin JS, Bottaro DP. Keratinocyte growth factor. *Cell Biol Int* 1995;19:399–411.
3. Wirth K. Cytoprotective function of keratinocyte growth factor in tumor therapy induced tissue damage. *Br J Hematology* 2002;116:505–10.

4. Serdar CM, Heard R, Prathikanti R, Lau D, et al. Safety, pharmacokinetics and biologic activity of rhu-KGF in normal volunteers: Results of a placebo-controlled randomized double-blind phase I study. *Blood* 1997;90(Suppl. 172a):761.
5. Durrant S, Pico JL, Schmitz N, Blaise D, et al. A phase I study of rekombinant human keratinocyte growth factor in lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1999;94(Suppl. 708a):3130.
6. Meropol N, Gutheil J, Relley R, Rowinsky E, et al. Keratinocyte growth factor (KGF) as a mucositis protectant: a randomized phase I trial. *Proc ASCO* 2000;19:603a.
7. Spielberger RT, Stiff P, Emmanouilides C, et al. Efficacy of recombinant human keratinocyte growth factor (rhu-KGF) in reducing mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (auto-PBPCT) after radiation-based conditioning-results of a phase II-trial. *Proc ASCO* 2001, Abstr.25.
8. Clarke SJ, Abdi E, Davis ID, Schnell FM, et al. Recombinant human keratinocyte growth factor (rhu-KGF) prevents chemotherapy-induced mucositis in patients with colorectal cancer: a randomized phase-II-trial. *Proc ASCO* 2001;20:1–2.
9. Spielberger R, Emmanouilides C. Use of recombinant human keratinocyte growth factor (rhu-KGF) can reduce severe oral mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation after radiation-based conditioning. Results of a phase III trial. *Proc ASCO* 2003;22:3642.

AMT – Bücherforum

Cognitive Enhancing Drugs

Von J. J. Buccafusco (Hrsg.). Birkhäuser Verlag AG, Basel 2003. 215 Seiten. Geb. € 128,-.

Das 200 Seiten umfassende Lehrbuch zur „leistungsfördernden Pharmakotherapie von Gedächtnisfunktionen“ befasst sich mit der gegenwärtigen Pharmakotherapie sowie mit zukünftigen therapeutischen Ansatzpunkten zur Behandlung von Demenzen. Angesprochen wird dabei vor allem ein Fachpublikum aus in der Klinik und Forschung tätigen Pharmakologen, Neurochemikern und -psychologen, Neurologen, Geriatern sowie Psychiatern. Zunächst widmet sich das Autorenteam dem historischen Hintergrund der „Hypothese des cholinergen Defizits“. Informativ und detailliert werden aktueller Stand und

Zukunftsperspektiven der Beeinflussung des cholinergen Systems zur Verbesserung kognitiver Leistungen besprochen, wobei auch andere Neurotransmittersysteme im Kontext zur cholinergen Hypothese angemessen vorgestellt werden.

Im nächsten Kapitel werden Cholinesterasehemmer (ChEI) in der Behandlung der Alzheimer-Demenz besprochen und Ergebnisse aktueller Studien mit dieser Wirkstoffgruppe diskutiert. Darüber hinaus liefert das Kapitel wichtige Informationen über Kombinationsbehandlungen von Antidementiva mit antipsychotischen Präparaten. Abschließend werden neue Indikationen für den Einsatz von Cholinesterasehemmern besprochen.

In den folgenden Kapiteln werden sehr umfassend, aktuell und wissenschaftlich fundiert weitere Neurotransmitter-mo-

dulierende Wirkungsmechanismen zur Beeinflussung von Gedächtnisleistungen dargestellt. Daneben werden auch phytopharmakologische Interventionen abgehandelt.

Die Kapitel sind übersichtlich gegliedert und mit nützlichen Tabellen und Abbildungen ausgestattet, am Ende werden jeweils die Referenzen mit neuen Literaturangaben aufgeführt.

Insgesamt wird deutlich, dass die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten zur Beeinflussung kognitiver Leistungen in den vergangenen Jahren durch die Innovation in der Neurobiologie erhebliche Fortschritte gemacht hat. Es handelt sich um ein präzise abgefasstes, sehr gehaltvolles Buch mit einer Fülle von Fachinformationen.

Priv.-Doz. Dr.med. Harald Hampel, München

Natives Vitamin D oder Alfacalcidol?

Prävention und Therapie von Osteoporosen

Johann D. Ringe, Leverkusen, und Erich Schacht, Zürich

Natives Vitamin D und D-Hormon-Analoga, wie beispielsweise Alfacalcidol, sind wichtige Bestandteile der Behandlung primärer und sekundärer Osteoporosen. Für das native Vitamin D, aber nur in Kombination mit Calciumsalz, liegen kontrollierte Studien vor, die den Effekt einer prophylaktischen Behandlung zur Reduktion extra-vertebraler Frakturen und von Stürzen bei älteren Frauen mit nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel zeigen. Die Reduktion der vertebra- len Frakturrate ist dagegen nicht belegt, so dass eine Monotherapie mit nativem Vitamin D in Kombination mit Calciumsalz bei manifesten postmenopausalen Osteoporosen zum gegenwärtigen Zeitpunkt – obwohl sehr oft rezeptiert – nicht empfohlen werden kann, sehr wohl dagegen eine adjuvante mit anderen Osteoporose-spezifischen Präparaten. Im Vergleich dazu stellt die Behandlung mit Alfacalcidol (z. B. Doss®, Bondiol®) per se eine spezifische Therapie der Osteoporose dar, für die ein fraktursenkender Effekt, insbesondere auch an der Wirbelsäule, durch mehrere kontrollierte, prospektive Studien und durch zwei Metaanalysen nachgewiesen wurde. Bemerkenswert ist der Nachweis der positiven pharmakologischen Wirkung auf die Sturzrate unabhängig vom Vitamin-D-Status. Alfacalcidol kommt daneben zur Behandlung von

sekundären Osteoporose-Formen (Glucocorticoid-/Entzündungs-, bzw. Organtransplantations-induziert) ein besonderer Stellenwert zu. Bei neuen Kombinationsstrategien ist Alfacalcidol als Kombinationspartner dem nativen Vitamin D überlegen. Bei der Therapie mit nativem Vitamin D oder Alfacalcidol oder Calcitriol muss man also unterscheiden zwischen der Supplementierung eines Vitamin-D-Mangels und der pharmakologischen Behandlung mit D-Hormon-Analoga mit dem Ziel, durch höhere Konzentrationen des D-Hormons in den Zielorganen dessen Wirkungen auf verschiedene Organsysteme (Darm, Knochen, Muskeln, Immunsystem) zu nutzen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:45–53.

Vor etwa 50 Jahren wurde gezeigt, dass nicht das native Vitamin D (Cholecalciferol) – wie bis dahin vermutet – das biologisch aktive Prinzip für die Behandlung verschiedener Knochenerkrankungen darstellt. Erst erfolgt die Hydroxylierung in der Leber mit der Bildung von 25-Hydroxycholecalciferol-[25(OH)D], einer Speicher- und Transportform. In der Niere wird danach der biologisch aktivste Metabolit, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D]; Calcitriol; D-Hormon] gebildet. In den folgenden Dekaden erwiesen sich Calcitriol (D-Hormon) und Alfacalcidol (Prohormon) als hoch potente Therapeutika für die Prävention und Behandlung der renalen Osteopa-

thien, also für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der letzte und entscheidende Schritt der Vitamin-D-Aktivierung signifikant erniedrigt oder total blockiert ist [1, 2].

Bei der Osteoporose jedoch wurde über lange Zeit die Bedeutung einer Unterversorgung mit nativem Vitamin D und einer Reduktion der Vitamin-D-Aktivierung unterschätzt. Erst als erkannt wurde, dass die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels hoch und mit dem Alter ansteigend ist [3, 4] und einen behandelbaren Risikofaktor für Osteoporose insbesondere im hohen Alter darstellt, gelang ein Durchbruch [5, 6].

Aus den Therapieerfolgen bei älteren Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel darf aber nicht abgeleitet werden, dass eine Supplementierung mit nativem Vitamin D in Kombination mit Calciumsalzen ähnlich ausreichend ist für die Prävention des Knochenverlusts und der Reduktion von Frakturen in anderen Altersgruppen oder bei anderen Osteoporose-Formen mit unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen. Die oft angewandte Monotherapie mit nativem Vitamin D und Calciumsalzen bei manifesten Osteoporosen ist in vielen Fällen völlig unzureichend. Dies belegen eindrücklich entsprechend therapierte Kontrollgruppen in großen Zulassungsstudi-

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Ltd. Arzt Medizin. Klinik 4, Allg. Innere Medizin, (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akadem. Lehrkrankenhaus der Univ. zu Köln, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de
Dr. Erich Schacht, Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Forchstr. 340, CH-8008 Zürich, Schweiz

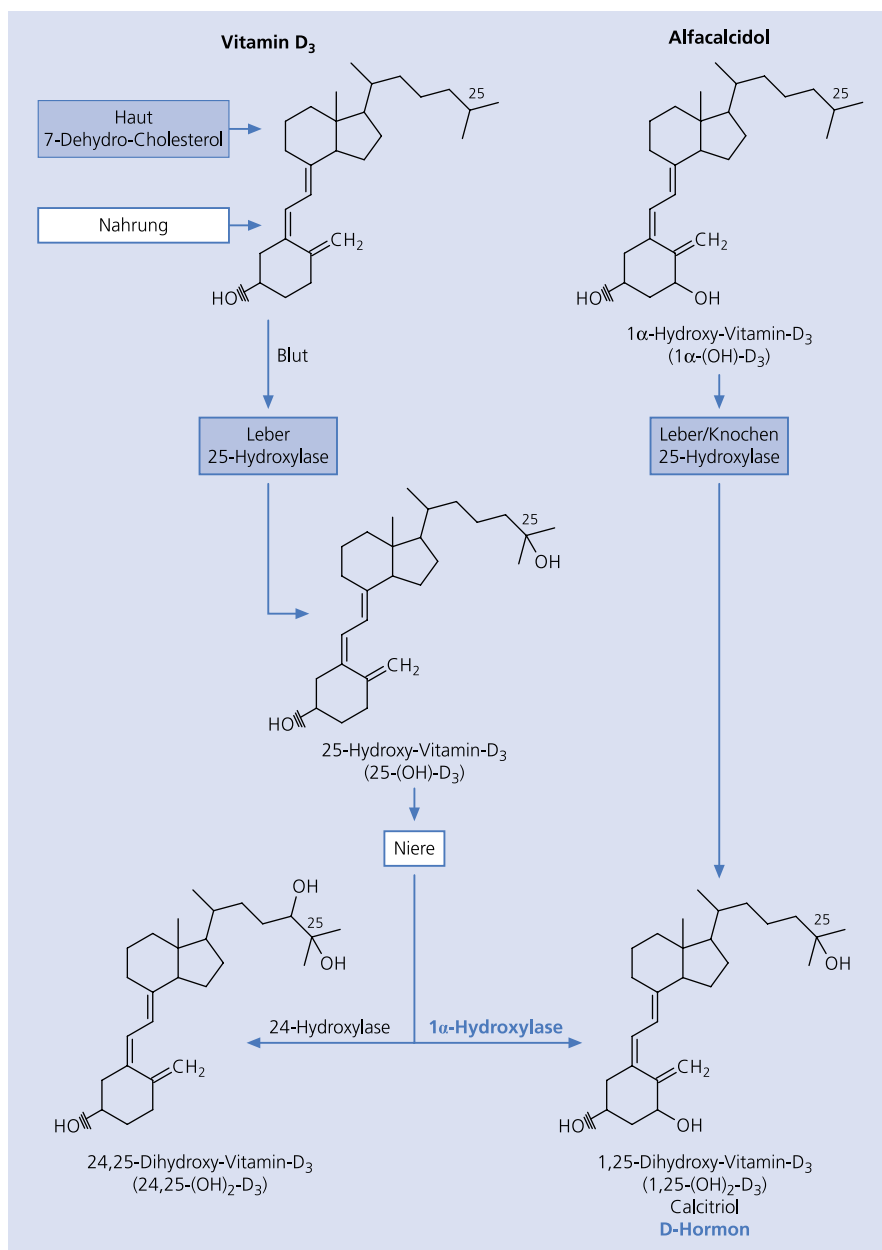


Abb. 1. Entstehung und Regulation von D-Hormon aus Vitamin D₃ und Alfalcidol

en, die eine sehr hohe Frakturinzidenz mit dieser Behandlung zeigen [7]. Generell werden die zu erwartenden Effekte von nativem Vitamin D und von D-Hormon-Analoga (aktiven Vitamin-D-Metaboliten) bei der Prävention und Therapie verschiedener Osteoporosen von den meisten Ärzten nicht richtig eingeschätzt. Gelegentlich kommt jedoch auch der Verdacht auf, dass Patienten mit manifester Osteoporose zur Schonung des eigenen Budgets auf eine preiswerte „Alibitherapie“ gesetzt werden. Es besteht ein dringender Bedarf, die zugrunde liegenden biologischen und pharmakologischen Unterschiede

und die Basis für einen differenzierten therapeutischen Einsatz klar darzulegen.

Die immer noch sehr häufigen Fehler bei der Differenzierung von nativem Vitamin D und D-Hormon-Analoga werden beispielsweise in jüngst publizierten Metaanalysen offenbar [8–10]. Unter dem Titel „Vitamin-D“-Wirkungen wurden klinische Studien, die mit nativem Vitamin D, Calcitriol oder Alfalcidol bei Glucocorticoid-induzierter [8] und postmenopausaler Osteoporose [9], aber auch zur Reduktion von Stürzen [10] durchgeführt worden waren, gemischt und gemeinsam analysiert. Es

ist klar, dass solche Analysen und Wertungen von geringer wissenschaftlicher Aussagekraft sind.

Metabolismus und biologische Wirkungen von nativem Vitamin D

Der Terminus „Vitamin D“ kennzeichnet eine Secosteroidgruppe mit anti-rachitischer Wirkung. Die zwei wichtigsten Substanzen sind *Ergocalciferol* (Vitamin D₂) aus der Nahrung und *Cholecalciferol* (Vitamin D₃), welches im Körper produziert wird. Ungefähr 80 % des Vitamin-D-Bedarfs werden in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol unter UV_B-Bestrahlung durch Sonnenlicht in Form von Cholecalciferol gewonnen. Cholecalciferol wird komplett in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert, einer Speicher- und Transportform mit geringer biologischer Aktivität. Hierbei gibt es keine körpereigene Regulation. Der zweite Aktivierungsschritt jedoch, die renale 1α-Hydroxylierung durch das Enzym 1α-Hydroxylase, ist einer strengen körpereigenen Kontrolle unterworfen und erfolgt je nach Stoffwechselsituation. Bei ausreichenden D-Hormon-Spiegeln wird die 1α-Hydroxylase herunterreguliert, und es erfolgt keine weitere Aktivierung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D [11]. Dies hat wichtige Konsequenzen für die Vitamin-D-Therapie: Eine exogene Zufuhr von Vitamin D wird primär nur zu einer Zunahme des 25-Hydroxycholecalciferol führen, nicht aber zu einem weiteren Anstieg des D-Hormons (Abb. 1). Diese kontrollierte Vitamin-D-Aktivierung ist auch als *körpereigener Selbstschutz* zu verstehen, da sonst nach einer intensiven Sonnenbestrahlung und einer Bildung von 20 bis 40 000 I.E. Vitamin D in der Haut unmittelbar eine *Hyperkalzämie* drohen würde. Dies wird durch die negative Rückkopplung bei der D-Hormon-Synthese in der Niere vermieden. Folglich stellt die Gabe von nativem Vitamin D eine Ernährungs-Supplementierung dar, die bei Patienten mit einem *Vitamin-D-Mangel* und normaler Nierenfunktion sinnvoll ist. Bei Patienten

Tab. 1. Wirkungsmechanismen von Alfalcidol bei der Osteoporose-Therapie

Korrigiert die Calciummalabsorption
Optimiert die Mineralisation des Knochens
Bremst die erhöhte Knochenresorption (PTH↓, Zytokine aus Makrophagen↓, Zytokin- und RANKL-induzierte Osteoklasten-Vorstufen↓)
Fördert den Knochenaufbau (Differenzierung und Aktivierung von Osteoblasten, Freisetzung von ossären Wachstumsfaktoren, Kollagen I und Knochenmatrixproteinen)
Normalisiert den Knochenumbau („Bone Remodelling“)
Erhöht die Knochenfestigkeit (Knochenqualität)
Stärkt die Muskelleistung und die neuromuskuläre Koordination
Reduziert Stürze
Reduziert osteoporotische (vertebrale) und sturzbedingte (extravertebrale) Frakturen

ten mit normalen Vitamin-D-Spiegeln im Serum oder bei renaler Insuffizienz können dagegen keine biologischen Wirkungen erwartet werden.

Die empfohlenen Dosierungen für eine Vitamin-D-Supplementierung sind 400 bis 1000 I.E./Tag. *Calciumionen* erscheinen nach der gegenwärtigen Datenlage als Kombinationspartner unbedingt notwendig. Gelegentlich empfohlene höhere Dosierungen von 10000 bis 20000 I.E./Tag sind aufgrund der dargelegten körpereigenen Regulation der D-Hormon-Aktivierung hinsichtlich einer rasch auftretenden Hyperkalzämie sicher. Bei längerer Anwendung ist jedoch das Risiko einer Akkumulation und gegebenenfalls Intoxikation vorhanden, da Vitamin D eine *lange biologische Halbwertszeit* besitzt.

Metabolismus und pharmakologische Wirkungen von Alfalcidol

Alfalcidol [$1\alpha(\text{OH})\text{D}$] ist ein synthetisch hergestelltes Prohormon, bei dem die entscheidende 1α -Position bereits hydroxyliert ist. Selbst relativ inaktiv, wird Alfalcidol nach oraler Gabe und intestinaler Absorption automatisch und vollständig in der Leber und teilweise auch im Zielorgan Knochen zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (D-Hormon) hydroxyliert [11, 12]. Diese Aktivierung findet auch bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen

statt, da im Allgemeinen die 25-Hydroxylase-Aktivität noch lange erhalten bleibt. Der wichtige Hauptunterschied zu nativem Vitamin D ist die Tatsache, dass bei dieser D-Hormon-Aktivierung die bereits erwähnte körpereigene Regulation in der Niere *umgangen* wird (**Abb. 1**). Da die Bildung von Alfalcidol in vivo erfolgt, findet im Normalfall *keine Erhöhung der Calcitriol-Spiegel* im Serum statt, da das D-Hormon sofort an die Rezeptoren der zahlreichen Zielorgane gebunden wird. Die wichtigsten Wirkungsmechanismen von Alfalcidol bei der Behandlung von Osteoporosen und der Reduktion von Frakturen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [13].

Die durchschnittliche Dosierung in klinischen Studien lag bei 0,5 bis 1,0 µg täglich, die für die Praxis empfohlene beträgt 1 µg täglich. Toxische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben. Es gibt ein moderates Risiko einer meist nur passageren Hyperkalzurie und ein sehr geringes Risiko von Nierensteinbildung und ein noch geringeres Risiko von Hyperkalzämie, welches aber mit einer hohen gleichzeitigen Calciumeinnahme steigen kann. Weil zusätzliche Calciumeinnahmen den behandelnden Ärzten oft verborgen bleiben, ist neben der Kontrolle der Calciumspiegel vor Beginn der Therapie eine *Nachkontrolle alle sechs Monate* zu

empfehlen. Calciumionen spielen auch für eine optimale Alfalcidol-Wirkung eine Rolle. Die Calcium-Supplementierung während der Alfalcidol-Therapie sollte nach Abschätzung der nutritiven Zufuhr auf insgesamt etwa 1000 mg Calciumsalz pro Tag adjustiert werden. Im Praxisalltag bedeutet dies, dass im Allgemeinen die tägliche Calcium-Supplementierung zusätzlich zum Nahrungs-calcium 500 mg nicht überschreiten sollte.

Differenzierung von nativem Vitamin D und Alfalcidol

Die chemischen Strukturen von nativem Vitamin D und Alfalcidol und die Strukturänderungen bei der unterschiedlichen Aktivierung zum D-Hormon sind in **Abbildung 1** aufgezeigt. Die fundamentalen pharmakologischen Unterschiede zwischen der Nahrungsergänzung mit nativem Vitamin D und dem Prohormon Alfalcidol bei der Prävention und Therapie von renaler Osteopathie und Osteoporosen sind eindeutig und leicht erklärbar (**Tab. 2**) [14].

Patienten mit niederen D-Hormon-Spiegeln aufgrund der Hemmung der 1α -Hydroxylase in den Nieren, beispielsweise bei älteren Patienten mit verringerter Nierenmasse, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 65 ml/min), Ne-

Tab. 2. Genuines Vitamin D oder „aktives“ Alfalcidol?

Natives Vitamin D
• Nahrungssubstitution • Größere Mengen werden im Fettgewebe gespeichert (lange HWZ, Intoxikation möglich) • Wirksam nur bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel ($25[\text{OH}]\text{D} < 30 \text{ nmol/l} = < 12 \text{ ng/ml}$) • Bei normalen Vitamin-D-Spiegeln ist kein Anstieg von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol; D-Hormon) möglich aufgrund der körpereigenen Regulation in der Niere • Patienten mit D-Hormon-Defizit (Hemmung der 1-Hydroxylase) und/oder D-Hormon-Rezeptor(VDR)-Mangel in Quantität und Qualität sind resistent gegenüber genuinem Vitamin D
Alfalcidol
• Pharmakologische Therapie (nicht nur bei reduzierter Nierenfunktion!) • Prodrug von Calcitriol (D-Hormon), wird aktiviert in Leber und Knochen • Wirksam bei Vitamin-D-Mangel, aber auch bei normalen Vitamin-D-Spiegeln • Resultierender Anstieg von aktivem D-Hormon normalisiert erhöhtes PTH, reduziert die Knochenresorption bei gleichzeitiger Förderung des Knochenaufbaus und erhöht die Muskelleistung • D-Hormon-Mangel kann behandelt werden durch die Umgehung der körpereigenen Regulation in der Niere. Die Vitamin-D-Resistenz kann effektiv behandelt werden durch erhöhtes Substratangebot und durch Induktion der Anzahl und Aktivität von VDRs in verschiedenen Zielorganen

phropathien, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 1 sowie Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen (rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen) oder nach Organtransplantation sind meist resistent gegenüber nativem Vitamin D. Ältere Patienten oder Patienten unter Glucocorticoid-Therapie mit Mangel an D-Hormon-Rezeptoren (VDR) oder geringer Rezeptor-Affinität für D-Hormon in den Zielorganen, wie zum Beispiel Gastrointestinaltrakt, Knochen und Muskeln, sind ebenfalls Vitamin-D-resistent [11, 23]. Sowohl der D-Hormon-Mangel als auch der D-Hormon-Rezeptor-Mangel können im Gegensatz zum nativen Vitamin D mit Alfalcidol behandelt werden [11, 23] (Tab. 2).

Differenzierung von Alfalcidol und Calcitriol

Die pharmakologischen Wirkungen von Alfalcidol sind die Konsequenz der Umwandlung zum D-Hormon (Abb. 1), da Alfalcidol selbst nur geringe biologische Aktivität besitzt. Die Vorteile von Alfalcidol liegen in der unterschiedlichen Pharmakokinetik begründet (Tab. 3). Eine Untersuchung zeigte bei oraler Verabreichung der gleichen Dosen beider Substanzen, dass nach Alfalcidol-Gabe ein *sanfter kontinuierlicher Anstieg* von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Normalbereich stattfindet, während die Verabreichung von Calcitriol zu erhöhten $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegeln über den Normbereich führt [15]. Während Calcitriol direkt an die gastrointestinalen VDRs gebunden wird und zur $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Erhöhung im Serum und zur akut gesteigerten Calciumionen-Absorption führt, ist der flache $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Anstieg nach Alfalcidol-Gabe aufgrund der retardierenden Aktivierung in der Leber, der zusätzlichen Aktivierung im Knochen und der Bindung an die VDRs der verschiedenen Zielorgane verständlich [12, 16]. Zusammengefasst besitzt Alfalcidol gegenüber Calcitriol ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis und wird deshalb bei der Osteoporose-Therapie

Tab. 3. Differenzierung zwischen Alfalcidol und Calcitriol

Alfalcidol	Calcitriol
Nach oraler Absorption Aktivierung überwiegend in der Leber	Nach oraler Aufnahme sofortige Bindung an intestinale D-Hormon-Rezeptoren (VDR) und/oder intestinale Absorption
Zusätzliche Aktivierung im Zielorgan „Knochen“	
Ausbalancierte Erhöhung der Serumspiegel im Normbereich durch retardierende Aktivierung in der Leber und schnelle Bindung an D-Hormon-Rezeptoren in Zielorganen mit dadurch niedrigem Hyperkalzurie- und Hyperkalzämie-Risiko	Höhere Serumspiegel („Peaks“) von Calcitriol und erhöhtes Hyperkalzurie- bzw. Hyperkalzämie-Risiko
Durchschnittliche tägliche Dosis: 0,5–1,0 µg	Durchschnittliche tägliche Dosis: 0,5–0,6 µg

Tab. 4. Indikationen und Grenzen der Therapie mit nativem Vitamin D (im Allgemeinen in Kombination mit Calciumsalzen)

Indikationen
• Osteomalazie bei Vitamin-D-Mangel aufgrund von ungenügendem Sonnenlicht, erniedrigter Einnahme durch die Nahrung oder intestinaler Malabsorption • Prävention von nicht-vertebralen Frakturen bei älteren Frauen und Männern mit Vitamin-D-Mangel • Als Ergänzung („Basistherapie“) bei der Anwendung spezifischer Antiosteoporotika bei Patienten mit manifester postmenopausaler, altersassoziierter und Glucocorticoid-induzierter Osteoporose
Keine nachgewiesene Wirkung
• Renale Osteopathien bei chronisch renaler Insuffizienz, Hämodialyse oder nach Nierentransplantation • Osteoporosen bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 65 ml/min) • Prävention von vertebralem Frakturen bei älteren Patienten mit Vitamin-D-Mangel • Monotherapie zur Prävention und Behandlung von postmenopausalen und Glucocorticoid/Entzündungs-induzierten Osteoporosen

in den meisten Ländern bevorzugt eingesetzt (Tab. 3).

Indikationen und Grenzen der Supplementierung mit nativem Vitamin D

Die Indikationen von nativem Vitamin D (im Allgemeinen in Kombination mit Calciumsalzen) bei metabolischen Knochenkrankungen und die Grenzen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Es gibt natürlich wichtige Gründe für den Einsatz von nativem Vitamin D bei Vitamin-D-Mangel aufgrund geringer Sonnenbestrahlung, ungenügender Zufuhr durch die Nahrung oder bei gastrointestinaler Malabsorption. Alle diese Patienten leiden an subklinischer oder klinischer Osteomalazie, oft kombiniert mit verschiedenen Stadien der Osteoporose [17].

Auf der Basis der Kriterien der Evidenz-basierten Medizin ist die Supplementierung von Vitamin D in Kombination mit Calciumsalzen fähig, das

Risiko von nicht-vertebralen Frakturen bei älteren, in Altersheimen lebenden Frauen mit niedriger Calciumeinnahme und Vitamin-D-Mangel zu reduzieren [5, 18]. Mit nativem Vitamin D allein konnte dagegen keine signifikante Wirkung festgestellt werden [19]. Erst kürzlich wurde ferner in einer konfirmativen Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit etwa 10000 selbstständig lebenden älteren Männern und Frauen bewiesen, dass eine jährliche intramuskuläre Applikation von 300000 I.E. Vitamin D über drei Jahre nicht wirksam ist zur Senkung der Oberschenkelhals- oder anderer nicht-vertebraler Frakturen [20]. Diese Ergebnisse werden durch die Befunde einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untermauert, die zeigte, dass eine Einzeldosis von 300000 I.E. Vitamin D nach sechs Monaten keine Reduktion der Sturzrate bewirkt [21].

Es gibt keine Publikationen auf der Basis der Evidenz-basierten Medizin, die eine Senkung der vertebralem Fraktur-

rate bei postmenopausalen, altersbedingten oder Glucocorticoid-induzierten Osteoporosen zeigen. In den großen Phase-III-Studien der letzten Jahre, durchgeführt mit Alendronsäure (Fosamax®), Risedronsäure oder Raloxifen und anderen, erhielten die Patienten in der so genannten Placebo-Gruppe immer Calciumsalz und natives Vitamin D – oder das letztere zumindest bei Vitamin-D-Mangel. Es wurde in den Kontrollgruppen jeweils nachgewiesen, dass diese Patienten ein hohes Risiko von vertebrealen Folgefrakturen haben, welches abhängig von der Zahl und Schwere der prävalenten Frakturen ist [7]. Insgesamt gesehen ist davon auszugehen, dass die alleinige Therapie mit nativem Vitamin D plus Calciumsalz keine oder keine signifikante Wirkung auf die vertebrale Frakturinzidenz besitzt. Andererseits wurde die therapeutische Wirksamkeit aller zurzeit zur Verfügung stehenden modernen Osteoporose-Therapeutika in Kombination mit Vitamin-D/Calcium-Supplementierung bewiesen, und deshalb sollten diese Kombinationen in der Praxis angewendet werden, wenn gleich der Einfluss der zusätzlichen Vitamin-D/Calcium-Supplementierung auf den therapeutischen Gesamteffekt unbekannt ist.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Metaanalyse, die 25 randomisierte klinische Studien mit Frauen und postmenopausaler Osteoporose unter Behandlung mit nativem Vitamin D oder D-Hormon-Präparaten (Alfacalcidol, Calcitriol), aber unter dem Oberbegriff „Vitamin D“ auswertete [22]. Die Autoren fanden eine signifikante Senkung der vertebrealen Frakturrate unter „Vitamin-D“-Gabe. Von besonderem Interesse waren aber die Subgruppenanalysen; während die Studien mit D-Hormon-Präparaten statistisch signifikante Wirkungen auf die vertebrale Frakturinzidenz aufwiesen, verfehlte die Behandlung mit nativem Vitamin D die statistische Signifikanz, das heißt, der klinische Beweis der Wirksamkeit von „Vitamin D“ basiert einzig und allein auf den Studien mit Alfacalcidol und Calcitriol.

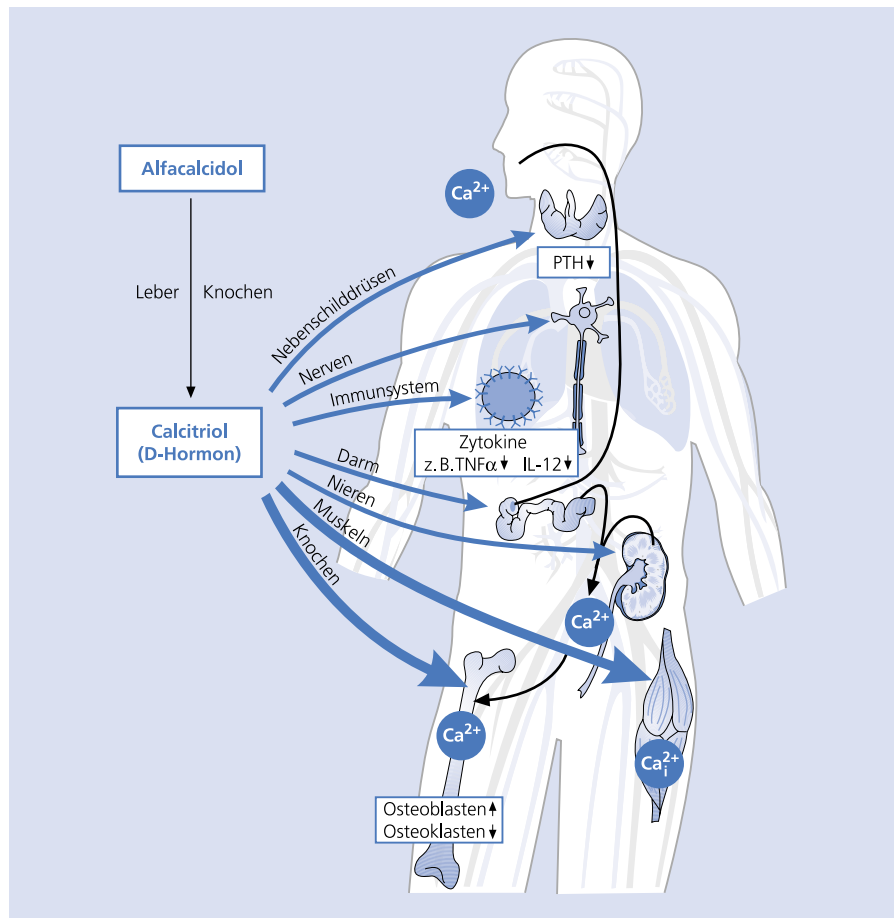


Abb. 2. Wirkungen von Calcitriol

Argumente, klinische Daten und Indikationen für die Therapie mit Alfacalcidol

Das therapeutische Potenzial von D-Hormon-Analoga wurde bisher unterschätzt. Bei der Prävention und Therapie von Osteoporosen besitzt diese Präparateklasse bedeutende Vorteile:

- D-Hormon-Analoga sind physiologische Substanzen mit sehr kurzer Halbwertszeit ohne Speichergefahr im Fettgewebe oder im Knochen
- D-Hormon-Analoga besitzen pleiotrope Wirkungen auf den Calciummetabolismus, den Knochen- und Muskelstoffwechsel, auf neuromuskuläre Koordination sowie auf das Immunsystem und wirken antagonistisch auf die pathogenetischen Mechanismen des Verlusts an Knochenfestigkeit und Muskelleistung sowie auf das Sturz- und Frakturrisiko (Abb. 2) [13, 14].

Effekte auf Muskulatur, Nervensystem und Sturzrisiko

Insbesondere die direkten Wirkungen von D-Hormon auf das Muskel- und Nervensystem wurden bislang noch nicht genügend gewürdigt. Skelettmuskulatur und Nerven besitzen spezifische Rezeptoren für das D-Hormon (VDR) [24], wodurch offenbar die Muskelkontraktion und -relaxation über den Calciuminflux und -efflux und die Proteinsynthese verstärkt wird [25]. Erst kürzlich wurde bei einem Mäusestamm, der genetisch induziert keine VDR besaß („VDR gene deleted mice“), bewiesen, welche große, prinzipielle Bedeutung D-Hormon und seine Rezeptoren für die Entstehung des Muskelgewebes besitzen [26]. Man fand eine Reduktion der Muskelfasergröße aufgrund einer gehemmten Muskelzellproliferation. Durch eine Behandlung mit D-Hormon konnten diese Defekte an Muskelzellen aufgehoben werden [26]. Höheres Alter ist signifikant assoziiert mit reduzier-

ter VDR-Expression im Skelettmuskel [27]. Diese Fakten lassen den Schluss zu, dass die Abnahme der Muskelleistung und der neuromuskulären Funktion sowie die Erhöhung der Sturzrate im Alter zumindest teilweise durch eine *Reduktion der VDR* in den Muskeln und den Mangel an D-Hormon im Serum und/oder am Rezeptor verursacht werden.

Die gefundenen positiven Korrelationen zwischen Muskularbeit und -funktion und D-Hormon-Spiegeln im Serum von alten Frauen und Männern verstärken diese These [28, 29]. Es gibt klinische Hinweise, dass Alfacalcidol die Muskelfunktion verbessert. Nach drei Monaten Therapie mit Alfacalcidol wurde eine Zunahme in Zahl und Durchmesser von Muskelfasern vom „fast twitch type II“ gefunden, welche für schnelle Reaktionen verantwortlich sind [30]. Alfacalcidol verstärkte auch in zwei klinischen Studien die am „Kniestrecker“ gemessene Muskularbeit [31, 32] und die Muskelfunktion [30, 31]. Mehrere klinische Studien haben die Reduktion des spontanen Schwankens („body sway“) und der damit vermutlich assoziierten Stürze mit nativem Vitamin D bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel und mit D-Hormon-Analoga bei Patienten mit normalen Vitamin-D-Spiegeln nachweisen können [33–37].

In einer großen prospektiven, randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie über drei Jahre wurden an 489 postmenopausalen, osteopenischen Frauen mit normalen Vitamin-D-Spiegeln Placebo, Hormonersatztherapie, Calcitriol und Hormonersatztherapie + Calcitriol verglichen [36]. Es ergab sich eine signifikante Senkung in der Zahl von Stürzen und gestürzten Patienten und der Sturzrate nur in der Calcitriol-Gruppe. Zusätzlich wurde im Zusammenhang mit dieser Tatsache eine klinisch relevante Reduktion von Sturzinduzierten, nicht-vertebralen Frakturen in den zwei mit Calcitriol behandelten Gruppen gefunden [38]. In einer kürzlich publizierten Studie wurden 378 unabhängig lebende Frauen (191) und Männer (187) mit normalen Vitamin-D-Spiegeln randomisiert, um entweder

1 µg Alfacalcidol oder Placebo über neun Monate zu erhalten. Im Vergleich zu Placebo erbrachte die Alfacalcidol-Therapie eine signifikante Reduktion in der Zahl der Gestürzten (OR 0,45; 95 %-KI 0,21–0,97; $p = 0,04$) und in der Zahl der Stürze (OR = 0,46; 95 %-KI 0,22–0,99; $p = 0,045$) bei Studienteilnehmern mit einer totalen Calciumaufnahme von mehr als 500 mg Calcium täglich [37].

Reduzierte Creatinin-Clearance und Sturzrisiko

Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinträchtigt erheblich die Aktivierung von Vitamin D zu D-Hormon. Dukas et al. fanden in einer multivariabel-kontrollierten Analyse bei älteren Frauen und Männern, über 70 Jahre alt, dass eine Creatinin-Clearance (CrCl) von < 65 ml/min signifikant assoziiert ist mit niederen D-Hormon-Spiegeln im Serum und dadurch begründet mit einem signifikant um den Faktor 4 erhöhten Sturzrisiko im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler CrCl [39]. Eine neun Monate dauernde Therapie mit 1 µg Alfacalcidol täglich reduzierte signifikant und sicher bei unabhängig lebenden älteren Frauen und Männern mit einer CrCl < 65 ml/min die durch die niedrigere CrCl-induzierte erhöhte Sturzrate um 71 % [40]. Aufgrund der oben dargestellten biologisch-pharmakologischen Unterschiede ist eine Therapie mit nativem Vitamin D in dieser Subgruppe nicht indiziert.

In einer erst kürzlich publizierten Metaanalyse wurde die Wirkung von „Vitamin D“ auf die Sturzrate untersucht und ermöglichte durch eine Subgruppenanalyse zwischen der Wirkung von nativem Vitamin D und D-Hormon-Analoga zu differenzieren [10]. Basierend auf drei Studien, die 613 mit nativem Vitamin D behandelte Teilnehmer umfassten, war die Wirkung nicht signifikant (OR 0,83; 95 %-KI 0,65–1,06) [33, 35, 41]. Im Gegensatz dazu war die Reduktion der Zahl von Gestürzten statistisch signifikant, basierend auf den zwei bereits beschriebenen Studien mit Calcitriol bzw. Alfacalcidol [36, 37], die 626 Patienten mit normalen Vitamin-D-

Spiegeln umfassten (OR 0,71; 95 %-KI 0,55–0,92). Es ist wichtig, nochmals zu bekräftigen, dass die Probanden, die mit nativem Vitamin D behandelt wurden, überwiegend einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen im Gegensatz zu denjenigen, die D-Hormon-Analoga erhielten. Erneut zeigte sich, dass die signifikante Wirkung, hier die Reduktion von Stürzen durch „Vitamin D“ um 22 %, überwiegend auf klinischen Studien mit Alfacalcidol bzw. Calcitriol beruhte.

Studiendaten zur postmenopausalen Osteoporose und Metaanalysen

D-Hormon-Analoga haben sich in mehreren mittelgroßen, prospektiven, randomisierten, überwiegend Placebo-kontrollierten Studien als wirksam bezüglich Erhalt oder Zuwachs an Knochendichte (BMD) bzw. Reduktion von vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen erwiesen [42–45]. Die moderate Zunahme an BMD war vergleichbar mit anderen physiologischen Therapeutika, wie beispielsweise Calcitonin, Estrogenen oder Raloxifen. Das Ausmaß des Knochendichteanstiegs spielt allerdings als Prädiktor der zu erwartenden Senkung der Frakturrate nur mehr eine untergeordnete Rolle, da in den letzten Jahren „Knochenqualität“ (Architektur des Knochengewebes) und Sturzneigung als bedeutende unabhängige Risikofaktoren erkannt wurden. Die klinischen Studien mit sehr großen Patientenzahlen fehlen, können aber zumindest teilweise durch qualitativ gute, kürzlich publizierte Metaanalysen ersetzt werden. Die bereits erwähnte Metaanalyse differenzierte zwischen Studien mit nativem Vitamin D und D-Hormon-Analoga (Alfacalcidol, Calcitriol) [22]. Die D-Hormon-Analoga hatten einen signifikant höheren Einfluss auf die BMD. Von größerer klinischer Relevanz war aber die statistisch signifikant nachgewiesene Senkung der vertebrealen Frakturrate (relatives Risiko RR = 0,64; 95 %-KI 0,44–0,82) durch D-Hormon-Analoga, wohingegen für natives Vitamin D keine signifikante Wirkung gefunden werden konnte. Die gefundene Reduktion der vertebrealen Frakturrate lag in der Größenordnung

der Wirkung von Bisphosphonaten und Raloxifen. Die NNT („number needed to treat“), das heißt die Zahl der Patienten, die über zwei Jahre therapiert werden mussten, um eine vertebrale Fraktur zu verhindern, war nicht unterschiedlich bei Anwendung von D-Hormon-Präparaten (NNT = 94) im Vergleich zu Risedronsäure (NNT = 96), Alendronsäure (NNT = 72) oder Raloxifen (NNT = 99), wie in einer Zusammenfassung verschiedener Metaanalysen, durchgeführt durch dieselbe Forschergruppe mit der gleichen Methodik, gezeigt wurde [46].

Eine zweite Metaanalyse bestätigte die Ergebnisse der ersten, insbesondere die Reduktion der vertebrealen Frakturrate durch Alfalcidol und Calcitriol (RR = 0,53; 95 %-KI 0,47–0,60) [47]. In dieser Metaanalyse wurde auch die Reduktion von nicht-vertebralen Frakturen belegt (RR = 0,34; 95 %-KI 0,16–0,71) [47, 48]. In diesem Zusammenhang ist noch der Hinweis angezeigt, dass jedes Therapeutikum, welches signifikant die Sturzrate senkt, wie beispielsweise Alfalcidol oder Calcitriol [37–40], folgerichtig auch die Sturzbedingten, nicht-vertebralen Frakturen reduzieren sollte.

Glucocorticoid- und Entzündungs-induzierte Osteoporosen

Alfalcidol und Calcitriol haben ihren Nutzen auch bei der Prävention und Therapie der Glucocorticoid-/Entzündungs-bedingten Osteoporose (GIOP) bewiesen. Die wissenschaftliche Basis aufgrund neuer Erkenntnisse der GIOP-Pathogenese wurde bereits früher ausführlich beschrieben [13]. Zusätzlich zu den multifaktoriellen Wirkungen (Abb. 2) gibt es eine wachsende Zahl von Belegen für antientzündliche und immunmodulierende Wirkungen von D-Hormon-Analoga [49, 50]. Diese Mechanismen können zum positiven therapeutischen Gesamteffekt bei Patienten mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose beitragen, indem sie die Grunderkrankung verbessern oder niederere Dosen von Immunsuppressiva nach Organtransplantation zulassen [51]. Da bei der Applikation von Glu-

cocorticoiden sehr früh eine Myopathie eintritt, die bereits nach drei Monaten Glucocorticoid-Therapie zu erhöhter Sturzneigung führte [52], sind die erwähnten positiven Wirkungen von Alfalcidol auf die Muskelleistung und damit auf die Sturzgefahr auch besonders relevant bei Patienten mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose.

Die Prävention des Knochenverlusts durch Alfalcidol konnte in verschiedenen Studien bei Patienten mit unterschiedlichen Basiserkrankungen und sogar bei sehr hohen Dosen von Glucocorticoiden überzeugend bewiesen werden [53, 54]. Dagegen erwies sich natives Vitamin D auch in Dosen von 50 000 I.E. wöchentlich in Kombination mit 1 g Calciumsalz täglich als nicht wirksam im Vergleich zu Placebo nach drei Jahren Therapie [55]. Auch bei dieser Indikation trug eine Metaanalyse, die nicht zwischen Vitamin D und D-Hormon differenzierte, zur falsch positiven Wertung von „Vitamin D“ bei [8]. In den „Guidelines of the American College of Rheumatology“ wurde aber auf die Differenzierung klar hingewiesen [56].

In einer kürzlich publizierten Studie wurden die Wirkungen von D-Hormon (2 x 0,5 µg täglich) und Alendronsäure (10 mg täglich) über ein Jahr bei Patienten nach Herztransplantation verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Erhalt der vertebrealen und der femoralen Knochendichte im Gegensatz zur nicht therapierten Kontrollgruppe [57]. Neue vertebrale Frakturen traten bei 3,6 % der Patienten unter Calcitriol-Gabe, 6,8 % unter Alendronsäure-Therapie und 13,6 % ohne Therapie auf [57]. Zusätzliche Belege für die Wirksamkeit der D-Hormon-Analoga bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose erbrachten zwei Metaanalysen [47, 58].

Das Ziel einer jüngst publizierten Studie war, die therapeutische Wirkung von Alfalcidol direkt mit nativem Vitamin D bei 204 Patienten mit manifester Glucocorticoid-induzierter Osteoporose zu vergleichen [59]. Patienten unter Langzeit-Glucocorticoid-Therapie wurden als „matched-pairs“ rekrutiert, um

alternierend entweder 1 µg Alfalcidol plus 500 mg Calciumsalz täglich oder 1 000 I.E. natives Vitamin D plus 500 mg Calciumsalz täglich zu erhalten. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, tägliche Glucocorticoid-Dosis, Dauer der Glucocorticoid-Therapie und Prozentanteil der Grunderkrankungen. Nach drei Jahren Therapie ließ sich mit Alfalcidol ein statistisch signifikanter Zuwachs in der vertebrealen BMD um 2,4 % im Vergleich zu einem BMD-Verlust unter der Behandlung mit nativem Vitamin D nachweisen ($p < 0,0001$). Die 3-Jahres-Rate von Patienten mit mindestens einer neuen vertebrealen Fraktur betrug 9,7 % in der Alfalcidol-Gruppe und 24,8 % in der mit nativem Vitamin D behandelten Gruppe (RR: 0,61; 95 %-KI 0,24–0,81; $p = 0,005$). Parallel zu der beobachteten stärkeren Senkung der vertebrealen Frakturrate, ergab die Auswertung eine deutliche Reduktion der Rückenschmerzen durch Alfalcidol im Vergleich zu Vitamin D ($p < 0,0001$).

Basierend auf allen existierenden Daten kann geschlossen werden, dass Alfalcidol wirksam ist in der Prävention und Therapie von postmenopausalen, altersassoziierten und Glucocorticoid-/Entzündungs-induzierten Osteoporosen. Die duale Wirkung auf Knochenfestigkeit und Muskelleistung, welche zur Reduktion von Stürzen führt, ist einzigartig, da alle anderen Antiosteoporotika nur knochenspezifisch das Frakturrisiko beeinflussen.

Alfalcidol als Partner für Kombinationstherapie-Strategien?

Die Basis einer künftigen, optimalen Behandlung zur Prävention der klinisch besonders relevanten, nicht-vertebralen Frakturen sollte sowohl die Verbesserung der Knochenfestigkeit als auch die Reduktion von Stürzen sein. Die Kombination von Alfalcidol und Alendronsäure garantiert eine optimale Wirkung auf die Knochenfestigkeit, bedingt durch die komplett unterschiedlichen, sich ergänzenden Wirkungsmechanis-

Tab. 5. Kombinationstherapie: Bisphosphonate + D-Hormon-Analoga

- Zu erwartendes erhöhtes Therapie-Ansprechen bezüglich Knochenresorptionshemmung (verschiedene Wirkungsmechanismen der beiden Substanzen)
- Additive Wirkung auf die Knochenmasse
- Optimierung der Knochenqualität (optimales „Re-Modeling“, Reparatur und Mineralisierung)
- Synergismus besonders auch bei der Senkung nicht-vertebraler Frakturen

↑ **Knochenfestigkeit + Sturzneigung** ↓

men auf den Knochen (**Tab. 5**). Einige klinische Studien belegen die vorteilhafte Wirkung einer Kombination von Bisphosphonaten und D-Hormon-Präparaten auf die Knochendichte [60, 61] und experimentelle Studien belegen die Verbesserung der Knochenfestigkeit [62, 63]. Der Hauptsynergismus liegt in der Tatsache begründet, dass durch die pleiotrope Wirkung von Alfacalcidol auf Knochen, Muskeln und Muskelleistung sowie die neuromuskuläre Koordination bei älteren Osteoporose-Patienten Stürze und nicht-vertbrale Frakturen reduziert werden. Es besteht die Chance, dass durch die Kombination mit der rein antiresorptiv wirksamen Alendronsäure auch beispielsweise Oberschenkelhalsfrakturen über die üblichen etwa 50 % hinaus reduziert werden können [64]. Aufgrund der erwähnten Vitamin-D-Resistenz bei älteren Patienten als Folge der Hemmung der D-Hormon-Bildung in den Nieren und der Reduktion von D-Hormon-Rezeptoren in den Zielorganen sollte auch bei der Standardkombination „Bisphosphonate + Calciumsalz/ Vitamin D“ bei den erwähnten Subgruppen Alfacalcidol als Kombinationspartner den Vorzug erhalten.

Literatur

- Hamdy NAT, Kanis JA, Beneton MNC, Brown CB, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Brit Med J* 1995;310: 358–63.
- Schönmig M, Lamichhane B, Ritz E. Renal bone disease. In: Hosking D, Ringe JD (eds.). *Treatment of metabolic bone disease*. London: Martin Dunitz, 2000.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69–77.
- Krexner E, Resch H, Pietschmann P, Bernegger P, et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996;5:13–8.
- Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F, Brun J, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–42.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285: 320–3.
- Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999;42:1740–51.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560–9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, et al. Effect of vitamin D on falls. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
- Lau KHW, Baylink DJ. Vitamin D therapy of osteoporosis: Plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calcif Tissue Int* 1999;65:295–306.
- Ichikawa F, Sato K, Nanjo M, Nishi Y, et al. Mouse primary osteoblasts express vitamin D 25-hydroxylase mRNA and convert 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone* 1995;16:129–35.
- Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int* 1999;65:317–27.
- Dambacher MA, Schacht E. Osteoporose und aktive Vitamin-D-Metabolite. Ein Blick in die Zukunft. Basel: EULAR Verlag, 1996.
- Seino I, Tanaky H, Yamaoka K, Yabucchi H. Circulating 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 levels after a single dose of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 or 1 α -hydroxyvitamin D3 in normal men. *Bone Miner* 1987;2:479–85.
- Orimo H. Clinical application of 1 α (OH)D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994;19(Suppl.): 27–30.
- Hosking DJ, Campbell GA, Kemm JR, Cotton RE, et al. Safety of treatment for subclinical osteomalacia in the elderly. *Br Med J* 1984;289:785–7.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Brit Med J* 1994;308:1081–2.
- Lips P, Graafsmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996;124:400–6.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Crozier S, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D supplementation on fracture risk: Population-based, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2004;15(Suppl. 1):S8.
- Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *JAGS* 2003;51:291–9.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560–9.
- Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The special role of „hormonal“ forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999;65:307–10.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19–24.
- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434–47.
- Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138–44.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265–9.
- Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54–8.
- Dukas L, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone and a minimal calcium intake of more than 512 mg/day. *Osteoporos Int* 2003;14:S34.
- Sorenson OH, Lund B, Saltin B. Myopathy in bone loss of aging: improvement by treatment with 1 α -hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 1979;56:157–61.
- Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:455–60.
- Scharla SH, Schacht E, Bawey S, Kamilli I, et al. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;23:268–74.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113–8.
- Koike T, Okawa T, Wada M, Kita T, et al. Effects of a long-term alfacalcidol or calcitonin administration on body sway in Japanese elderly women. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl. 2):168.
- Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
- Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3618–28.

37. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, et al. Alfalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *JAGS* 2004;52:230–6.
38. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90: 497–501.
39. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2004;publication online.
40. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. Treatment with alfalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2004;publication online.
41. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129–36.
42. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Metab* 1992;10:50–4.
43. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, et al. Effects of 1-hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:370–6.
44. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med* 1992;326:357–62.
45. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, Nishida S, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fractures: a retrospective study. *Osteoporos Int* 1999;9:163–70.
46. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, et al. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570–8.
47. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J-Y. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15:301–10.
48. Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. Accepted for publication in *Calcif Tissue Int* 2004.
49. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D. Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579–85.
50. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174–9.
51. Henderson-Briffa K, Keogh A, Sambrook PN, Eisman JA. Reduction by calcitriol of immunosuppressive therapy requirements in heart transplantation. *Transplantation* 2003;75: 2133–4.
52. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham A, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
53. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, et al. Prophylactic use of alfalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75–81.
54. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, Horvath C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfalcidol. *Z Rheumatol* 2000;59(Suppl. 1):48–52.
55. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year follow up. *J Rheumatol* 1996;23: 995–1000.
56. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
57. Shane E, Addezzo V, Namerow P, McMahon D, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:767–76.
58. de Nijs RNJ, Jacobs JWG, Algra A, Lems WF, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004; published online: 7 May 2004.
59. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, et al. Superiority of alfalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004;24:63–70.
60. Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, Donnelly S, et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 1998;57:346–9.
61. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis two years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 1998;15:235–44.
62. Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, Weber K, et al. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with resedronate and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Res* 2002;17:1498–511.
63. Ito M, Azuma Y, Takagi H, Komoriya K, et al. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1 α -hydroxyvitamin D₃ on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;89:255–66.
64. Dambacher MA, Schacht E, Scharla SH, et al. Optimierung der Osteoporosetherapie – Kombination von Alfalcidol und Alendronat. *J Miner Stoffwechs* 2003;10:17–20.

AmT – Bücherforum

Neue Arzneimittel – Band 14

Fakten und Bewertungen von 1999 bis 2002 zugelassenen Arzneimitteln. Von Uwe Fricke und Wolfgang Klaus. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. 760 Seiten, 70 Abbildungen, 73 Tabellen. Kart. € 76,-.

Im Band 14 „Neue Arzneimittel“ werden 51 Arzneistoffe, die in den Jahren 1999 bis 2002 in den Markt eingeführt wurden, ausführlich beschrieben. Die Einteilung

erfolgt wie in den vorangegangenen Bänden nach den bekannten Kategorien A bis D, wobei A ein innovatives Präparat, meist das erste der entsprechenden Wirkstoffgruppe, charakterisieren soll. Später in den Markt eintretende Präparate mit ähnlicher Wirkung werden grundsätzlich in die Gruppe C eingeordnet. Der Band enthält die Stoffgruppen Ulkustherapeutika, Antidiabetika (Insulinaspart, Insulinglargin, Glitazone und Glinide), antithrombotische Mittel (Tenecteplase, Fondaparinux), kardiovaskuläre Medikamente wie Olmesartan, einige

neuer Antibiotika wie Telithromycin, Quinupristin/Dalfopristin und Linezolid. Ferner werden monoklonale Antikörper (Rituximab, Alemtuzumab) sowie Bexaroten und Imatinibmesilat vorgestellt. Weiter sind enthalten Interferon alfacon-1, Peginterferon alfa-2a und alfa-2b, Immunsuppressiva wie Etanercept, Infliximab und Leflunomid. Neue Stoffe für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen sind Ziprasidon, Quetiapin, Amisulprid, Zaleplon, Modafinil und Reboxetin. Der Band enthält ferner einen kumulativen Index der Jahrgänge 1986/87 bis zum

AmT – Bücherforum

Band 13 und ein Stichwortverzeichnis für den aktuellen Band.

Insgesamt wurden 1999 bis 2002 Arzneimittel mit 121 neuen Arzneistoffen auf den Markt gebracht, darunter 70 Wirkstoffe, die im zentraleuropäischen Verfahren zugelassen wurden. 51 Wirkstoffe werden im vorliegenden Band 14 „Neue Arzneimittel“ ausführlich besprochen. Die Bewertung orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation und erfolgt auf der Grundlage der von den Herstellern auf Anfrage zur Verfügung gestellten wissenschaftlichen Literatur und Produktinformationen sowie nach allgemeinen pharmakologischen und therapeutischen Verfahrenskriterien. Das summarische Ergebnis der Bewertung zeigt, dass von den besprochenen 51 neuen Wirkstoffen 23 entweder auf Grund ihrer chemischen Struktur oder auf Grund ihres Wirkprinzips als wirklich neuartig bezeichnet werden können im Sinne der von den Autoren angewandten Klassifikation nach Fricke und Klaus. Acht Arzneistoffe stellen eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien dar. Weitere 20 Wirkstoffe sind als Strukturanaloga bereits verfügbarer Arzneimittel klassifiziert, ohne dass daraus wesentliche therapeutische Vorteile abzuleiten sind. Der Band fasst die Informationen zu diesen neuen Arzneimitteln in bewährter Struktur zusammen. Nachteilig ist, dass die Informationen dieses Bands wie auch bei den vorangegangenen Bänden nur auf den zum Zeitpunkt der Markteinführung zugänglichen Daten zu Wirkstoff und Arzneimittelmarktsituation beruhen. Häufig sind die Autoren dabei auf Angaben der Hersteller angewiesen. Dadurch ist die Aussage etwas eingeschränkt. Zu empfehlen ist, die Klassifizierung der bewerteten Arzneimittel regelmäßig zu wiederholen, um neue Erkenntnisse einzubeziehen und die ursprünglich getroffene Einordnung revidieren zu können, sobald dies die vorliegenden Daten erlauben.

*Prof. Dr. Christoph H. Gleiter,
Tübingen*

Taschenbuch der Schmerztherapie

Von Michael Zenz, Michael Strumpf und Anne Willweber-Strumpf. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. 2. Aufl. X, 256 Seiten, 31 Abbildungen, 31 Tabellen, 53 Schemata. PVC-Decke, Kunststoff flexibel € 13,50.

Die Beseitigung akuter und chronischer Schmerzen ist eine der wichtigsten Aufgaben für das Behandlungsziel „Besserung der Lebensqualität“. Führen kausale, fachspezifische Maßnahmen nicht zum Ziel, so ist der behandelnde Arzt dankbar, auf interdisziplinäre Schmerztherapie-Konzepte zurückgreifen zu können. Die zweite Auflage des Taschenbuchs der Schmerztherapie bietet dem weniger Erfahrenen auf diesem Gebiet einen sehr guten Einstieg und allen Kolleginnen und Kollegen eine sehr gute, praxisorientierte Hilfe bei der täglichen Schmerztherapie-Arbeit. Der Inhalt des 260 Seiten starken Taschenbuchs im handlichen, robusten Kitteltaaschenformat ist übersichtlich gegliedert: in einem allgemeinen Teil werden wichtige Informationen gegeben zur Erhebung der Schmerzanamnese, zur körperlichen Untersuchung, zur Diagnose und Differenzialdiagnose sowie zur Therapieplanung, -kontrolle und -dokumentation. Im Kapitel 2 erfolgt die umfassende Beschreibung spezieller Schmerz-„Erkrankungen“(?). Die standardisierte Abhandlung des jeweiligen Schmerzzustands mit „Symptome“, „Begleitsymptome“, „Differenzialdiagnose“, „Therapie“, „Begleittherapie“, „Prognose“ und „Typische Gefahren, Fehler, Komplikationen“ ermöglicht einen raschen und effizienten Zugang zu dem jeweiligen Themengebiet. In den folgenden Kapiteln werden die Medikamente, die Indikationen für spezielle invasive schmerztherapeutische Verfahren (z. B. rückenmarknahe Langzeitapplikation von Opioiden) beschrieben. In einem Kapitel über die nicht-medikamentöse Therapie kommen alternative medizinische Verfahren wie

Akupunktur und elektrische Nervenstimulation, die psychologische Therapie und die Krankengymnastik zur Sprache. Die Zusammenstellung gebräuchlicher Termini und deren Definitionen, eine Liste der Abkürzungen, ein gut zusammengestelltes Sachregister und sehr aktuelle Literaturangaben bei den jeweiligen Kapiteln werden dem Leser hilfreich sein. Kapitel zur Dosierung von Analgetika bei Kindern und zum Einsatz von Medikamenten bei alten Patienten weisen den Leser auf die besonderen Belange dieser Patientengruppen hin.

Geht man als Rezensent in sein eigenes Fachgebiet – in diesem Falle die Kardiologie –, so findet man unter „Angina pectoris“ eine sehr ausgewogene Beschreibung der Problematik, mit einer klaren Abgrenzung der zunächst anzustrebenden kausalen, fachspezifischen Maßnahmen von der – bei nicht ausreichendem Erfolg des kausalen Vorgehens – in einem zweiten Schritt eventuell durchzuführenden symptomatischen Behandlung der therapierefraktären Angina pectoris. Die „Bochumer Leitlinie“ empfiehlt in diesem Falle ausschließlich die spinale Rückenmarkstimulation und zeigt damit das praktische Vorgehen „vor Ort“ an. An dieser Stelle hätte man darauf hinweisen können, dass es wesentlich breitere, mehr oder weniger Evidenz-basierte Empfehlungen, Leitlinien und Stufenschemata nationaler und internationaler Gesellschaften zur therapierefraktären Angina pectoris gibt, von denen man auch eine hätte zitieren können. Dieses Beispiel trifft auch für andere Behandlungsschemata dieses Buchs zu: in einer Zeit zunehmender nationaler und internationaler Leitlinienkultur könnte die Aufnahme entsprechender offizieller Empfehlungen den hohen Wert dieses Leitfadens noch weiter steigern. Dieser Verbesserungsvorschlag ist aber auch der einzige, den der Rezensent für die Planung der nächsten Auflage beitragen könnte. Ich schätze diesen Leitfaden sehr und kann ihn allen Kolleginnen und Kollegen, die Schmerztherapie praktizieren, sehr empfehlen!

*Prof. Dr. med. Karl Werdan,
Halle (Saale)*

Infektionen des diabetischen Fußes: Diagnose, Therapie und Prävention

Zusammenfassung der Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Bericht von Dorothee Rüsing, Münster

Fußinfektionen sind häufig vorkommende, komplexe und letztendlich kostspielige Erkrankungen des Diabetikers; hier sind sie die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen und führen in vielen Fällen bis zur Amputation der betroffenen Gliedmaßen. Daher kommt der Vorsorge, Diagnose, Pflege und der Therapie eine besondere Bedeutung zu. Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) hat eine Leitlinie zur Verbesserung der Versorgung von Infektionen beim diabetischen Fuß herausgegeben. Diese Leitlinie beschäftigt sich mit der Pathophysiologie des diabetischen Fußes, der speziellen Mikrobiologie, der Diagnose einer Wunde und einer Infektion sowie der entsprechenden Therapie. Zudem geht sie auf mögliche Komplikationen und präventive Maßnahmen ein. Die Leitlinie wurde in *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:885–910 veröffentlicht und kann im Internet unter www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v39n7/34365/34365.html abgerufen werden.

Arzneimitteltherapie 2005;23:55–60.

Pathophysiologie einer Infektion

Das Krankheitsbild der Infektion des diabetischen Fußes ist recht vielschichtig und umfasst alle Arten von Infektionen am Fuß des Diabetikers wie Paronychie, Myositis, Abszesse, Zellgewebeentzündung, nekrotische Faszitis, septische Arthritis, Tendinitis und Osteomyelitis. Der häufigste Fall einer Läsion ist das klassische infizierte diabetische „Mal-perforans“-Geschwür. Bedingt durch eine gleichzeitig auftretende Neuropathie fehlen Warnschmerzen bei Verletzungen oder Druckstellen am Fuß. Die verletzte Haut bietet darunter liegenden Geweben keinen Schutz vor Bakterien mehr, so dass sich die Infektion innerhalb weniger Tage oder sogar Stunden ausbreiten kann. Immunologische Störungen erhöhen das Risiko und das Ausmaß einer Fußinfektion.

Mikrobiologie

Neben aeroben grampositiven Kokken, die verletzte Haut bevorzugt befallen,

sind die am häufigsten isolierten Pathogene *Staphylococcus aureus* und beta-hämolysierende Streptokokken (Gruppe A, C und G, besonders Gruppe B). Bei chronischen Wunden findet man Enterokokken, verschiedene Enterobakterien, obligate Anaerobier, *Pseudomonas aeruginosa* und seltener andere nicht-fermentative gramnegative Stäbchen. Krankenhausaufenthalte, chirurgische Maßnahmen sowie lange oder breit angelegte Antibiotika-Therapien fördern dabei die Entstehung von resistenten Erregern wie Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Durch ein geschwächtes Abwehrsystem können harmlose Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken und Corynebakterien einen pathogenen Charakter entwickeln. Während akute Infektionen, die bislang nicht mit Antibiotika behandelt wurden, eher von monomikrobieller Besiedlung aerober grampositiver Kokken herrühren, weisen chronische Wunden oft einen polymikrobiellen Befall von 3 bis 5 Pathogenen auf.

Untersuchung des Patienten, der Wunde und der Infektion

Beim Diabetiker vorliegende Wunden sollten genauestens auf Infektionen untersucht werden. Die Diagnose einer Wundinfektion sollte entweder auf das Vorhandensein von Eitersekretion, zumindest aber auf zwei der bekannten Kardinalsymptome einer klassischen Infektion (Schmerz oder Überempfindlichkeit, Wärme, Rötung, Schwellung oder Verhärtung des Gewebes) gestützt sein, da nicht jede Wunde zwingend infiziert sein muss. Dabei sollte nicht nur die Wunde selbst, sondern das ganze Bein und vor allem der Patient beurteilt werden (**Tab. 1**). Das klinische Ausmaß und der mikrobielle Hintergrund der Infektion sowie durch die Wunde eingeschränkte Körperfunktionen sollten definiert werden. Ebenso sind eine vaskuläre Erkrankung oder systemische Komplikationen durch die Infektion abzuklären.

Bericht:

Dorothee Rüsing, Försterstr. 6, 48149 Münster

Diagnose des Schweregrads einer Infektion

Bei der Untersuchung einer Wunde ist zunächst festzustellen, wie tief diese ist und welche Gewebsschichten von der Infektion betroffen sind. In einer internationalen Übereinkunft der „International Working group on the diabetic foot“ vom Mai 2003 wurde ein Schema erstellt, nach dem die Beurteilung des diabetischen Fußes vorgenommen werden kann. Die wichtigsten Parameter sind dabei die Perfusion, das Ausmaß und die Tiefe, die Infektion und der Geruch der Wunde. Die Einteilung erfolgt in 4 Hauptklassen:

1. keine Infektion,
2. Haut und subkutanes Gewebe sind mitbetroffen,
3. extensive Zellgewebeentzündung oder tiefer gelegene Infektion und
4. systemische Entzündung (Tab. 2).

Das wichtigste Kriterium für die Beurteilung einer Wunde beim Diabetiker ist der *Schweregrad* der Infektion. Die Unterteilung zwischen moderater/leichter und schwerer Infektion hat weniger mit dem Zustand des Fußes als mit dem Patienten zu tun. Die Unterteilung wird verkompliziert durch die Tatsache, dass über 50 % der Patienten mit einer Fußinfektion keine manifesten systemischen Anzeichen oder Symptome aufweisen.

Behandlung einer Infektion

Keine Antibiotika bei nicht infizierten Wunden

Oberstes Gebot bei der Behandlung einer Wunde ist die Vermeidung von Antibiotika bei einer nicht infizierten Wunde. Scheinbar nicht infizierte Verletzungen können aber subklinisch infiziert sein, es kann eine starke Besiedlung mit Bakterien (über 10^5 Organismen/g Gewebe) vorliegen. Daraus kann eine verschlechterte Wundheilung resultieren. Antibiotika bei nicht infizierten Wunden zur Verbesserung des Heilungsprozesses oder zur Prophylaxe sind aber nach derzeitigem Kenntnisstand nicht angezeigt. Aufgrund der daraus resultierenden Resistenzbildung, der möglichen Neben-

Tab. 1. Detaillierte Beurteilung einer Infektion am diabetischen Fuß

Patient	Relevante Symptome, Beobachtungen	Untersuchungen, Maßnahmen
Systemische Reaktion auf die Infektion	Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Erbrechen, Hypotension und Tachykardie	Anamnese und physiologische Untersuchung
Metabolischer Status	Flüssigkeitsverlust, Azotämie, Hyperglykämie, Tachypnoe, Hyperosmolalität, Azidose	Serum-Analyse und hämatologische Tests
Psychischer/kognitiver Zustand	Delirium, Demenz, Depression, verschlechterte Denkleistung, Benommenheit	Feststellung des mentalen und psychischen Status
Soziales Umfeld	Selbstvernachlässigung, potenzielle Non-Compliance, fehlende Betreuung zu Hause	Interviews mit der Familie, Freunden und dem Pflegepersonal
Fuß oder Körperglied		
Biomechanik	Deformationen, Charcot-Arthropathie, Hammer-Zehe, Callositas	Klinische Beurteilung des Fußes und Röntgenaufnahmen (≥ 2 Bilder)
Vaskulärer Status	Arterien: Ischämie, Nekrose, Gangrän Venen: Ödeme, Stasis, Thrombose	Fuß-Puls, Blutdruck (ABI), transkutaner Sauerstoffpartialdruck ($TcpO_2$), Doppler-Ultrasonographie und Angiographie, Untersuchung der Haut und Weichteile
Neuropathie	Verlust von protektiver Schmerzempfindung	Leichte Berührung, Druck, Vibrations-Wahrnehmung
Wunde		
Größe und Tiefe (betroffene Gewebe)	Nekrose, Gangrän, Fremdkörper, Involvierung von Muskeln, Sehnen, Knochen oder Gelenk	Inspektion und Reinigung der Wunde, Röntgenaufnahmen (≥ 2 Bilder)
Präsenz, Ausmaß und Ursprung der Infektion	Eiter, Wärme, Empfindlichkeit, Schmerz, Induration, Zellulitis, Abszesse, Faszitis, Osteomyelitis	Gram-Färbung und Anlegen einer Kultur, Ultrasonographie oder CT zur Erkennung tiefer Abszesse, Röntgenaufnahmen und/oder MRI zur Diagnose einer Osteomyelitis

wirkungen und der hohen Kosten rät die IDSA vom Antibiotika-Einsatz in diesen Fällen ab. Bei einigen chronischen Wunden, die eine ungewöhnliche Färbung oder Geruch, brüchiges Granulationsgewebe, unangemessenen Schmerz oder Überempfindlichkeit aufweisen, kann eine kurze Antibiotika-Therapie aber durchaus angezeigt sein.

Stationäre Behandlung

Da die stationäre Behandlung des Patienten mit diabetischem Fuß die kostspieligste Form der Therapie ist, muss ihre Notwendigkeit genau geprüft werden. Patienten mit schweren Infektionen oder kritischer Ischämie in den Gliedmaßen sollten prinzipiell stationär behandelt werden. Bei Patienten mit moderaten oder leichten Infektionen muss entschieden werden, ob ein Krankenhausaufenthalt aufgrund dringend notwendiger Beobachtung, Diagnostik oder Antibiotika-Therapie angezeigt ist.

Stabilisierung des Patienten

Die Aufrechterhaltung des metabolischen Status eines Patienten durch Wiederherstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, Glättung der Glucose-Spiegel und die Behandlung einer Hyperosmolalität, Azidose und Azotämie stellen die oberste Priorität dar. Die Kontrolle des Glucose-Haushalts spielt sowohl bei der Eindämmung einer Infektion, als auch bei der Wundheilung eine entscheidende Rolle. Mit der Verbesserung des Wundzustands kann auch eine Hyperglykämie besser kontrolliert werden.

Wahl des Antibiotika-Regimes

Bei der Wahl des Therapieschemas sind das Spektrum der vorhandenen Mikroorganismen, die einzusetzenden Arzneistoffe, die Dosierung und die Dauer der Behandlung wichtige Parameter. Initial wird mit Antibiotika in der Regel em-

Tab. 2. Klinische Einteilung der Schwere einer Infektion. (^a PEDIS: Perfusion, extent, depth, infection, sensation). Einteilung der Schwere einer Infektion durch die International Working Group on Diabetic Foot; Brüssel, Mai 2003

Klinische Manifestation der Infektion	Schwere der Infektion	Einteilung nach PEDIS ^a
Wunde zeigt keine Manifestation einer Entzündung	Keine Infektion	1
Mindestens 2 Symptome einer Entzündung liegen vor (Eiter, Erythem, Schmerz, Empfindlichkeit, Wärme, Induration); die Entzündung ist aber begrenzt auf < 2 cm um die Wunde und nur Haut oder oberflächliches Gewebe sind betroffen. Andere lokale Komplikationen oder systemische Erkrankungen fehlen.	Leicht	2
Eine Infektion ist diagnostiziert, aber zusätzlich liegt mindestens ein weiteres Kriterium vor: die Entzündung breitet sich über 2 cm um die Wunde aus, in unmittelbarer Nähe breiten sich rote Streifen der Lymphbahnen aus, oder ein Abszess im tiefen Gewebe liegt vor. Muskeln, Sehnen, Gelenke oder Knochen sind ebenfalls betroffen. Der systemische und metabolische Zustand des Patienten ist stabil.	Moderat	3
Die Infektion geht einher mit systemischer Toxizität und metabolischer Instabilität (Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotension, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie oder Azotämie).	Schwer	4

Tab. 3. Empfohlenes Antibiotika-Regime bei Infektionen des diabetischen Fußes. Bei leichten Infektionen genügt meist eine orale Gabe, bei moderaten Infektionen ist eine orale oder parenterale Gabe (je nach Zustand des Patienten und eingesetztem Antibiotikum) erforderlich, in schweren Fällen ist immer eine intravenöse Gabe erforderlich, zumindest initial.

^a für Patienten, bei denen eine Infektion mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* sicher oder wahrscheinlich ist.

Antibiotika	Leichte Infektion	Moderate Infektion	Schwere Infektion
Dicloxacillin	+	–	–
Clindamycin	+	–	–
Cefalexin	+	–	–
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	+	+	–
Amoxicillin/Clavulansäure	+	+	–
Levofloxacin	+	+	–
Cefoxitin	–	+	–
Ceftriaxon	–	+	–
Ampicillin/Sulbactam	–	+	–
Linezolid ^a (mit oder ohne Aztreonam)	–	+	–
Daptomycin ^a (mit oder ohne Aztreonam)	–	+	–
Ertapenem	–	+	–
Cefuroxim (mit oder ohne Metronidazol)	–	+	–
Ticarcillin/Clavulansäure	–	+	–
Piperacillin/Tazobactam	–	+	+
Levofloxacin oder Ciprofloxacin mit Clindamycin	–	+	+
Imipenem/Cilastatin	–	–	+
Vancomycin ^a und Ceftazidim (mit oder ohne Metronidazol)	–	–	+

pirisch nach dem üblicherweise zu erwartenden Erregerspektrum behandelt. Bei schweren oder chronischen Infektionen beginnt die Therapie am sichersten mit einem *Breitspektrum-Antibiotikum*. Dieses sollte gegen grampositive Kokken (MRSA dort einbezogen, wo diese vorkommen können), gramnegative und obligat anaerobe Organismen wirksam sein. Um ausreichende Gewebekonzentrationen zu erreichen, sollte die Appli-

kation zumindest zu Beginn *parenteral* erfolgen.

Für weniger schwere Infektionen ist eher eine Substanz mit einem engeren Wirkungsspektrum auszuwählen, welches zum Beispiel nur gegen grampositive Kokken gerichtet ist. Anaerobe Organismen können hier zwar auch eine Rolle spielen, aber eine Therapie gegen diese Erreger ist in den meisten Fällen nicht angezeigt. Liegt bei dem

entsprechenden Patienten keine gastro-intestinale Resorptionsstörung vor, ist die orale Form der Applikation vorzuziehen. In bestimmten Fällen ist auch eine topische Anwendung des Antibiotikums sinnvoll.

Antibiotika unterscheiden sich unter anderem in ihrer Pharmakokinetik; das Ausmaß, mit dem sie an den Wirkort gelangen, kann stark variieren und damit auch ihre Pharmakodynamik. Dies ist zum Teil durch die arterielle Versorgung des Fußes bedingt, die durch den Diabetes mellitus stark beeinflusst sein kann. Nur wenige Studien beschäftigen sich mit der Antibiotika-Therapie beim Diabetiker. Aufgrund der Vielfältigkeit der Studiendesigns lassen sich nur schwer Aussagen über die Überlegenheit eines Arzneistoffs oder einer Kombination machen.

In **Tabelle 3** sind einige empirische Therapieregime in Abhängigkeit von der jeweiligen Schwere der Infektion zusammengestellt, wobei die Autoren der Leitlinien jedoch *keine endgültigen Empfehlungen* über deren Einsatz beim diabetischen Fuß geben können. Diese Therapieansätze sind aus klinischen Studien und Erfahrungswerten der Autoren der Leitlinien zusammengefasst. Andere Arzneistoffe können aufgrund von klinischen, mikrobiellen, epidemiologischen und finanziellen Betrachtungen heraus gewählt werden. Sind mikrobiologische Ergebnisse verfügbar, sind diese ebenfalls eine wichtige Entscheidungshilfe.

Die Dosierungen der einzelnen Substanzen sollten auf den Zulassungs-Empfehlungen, den Herstellerinformationen oder der Erfahrung des verschreibenden Arztes basieren und der eventuell eingeschränkten Leistung der Ausscheidungsorgane angepasst werden.

Notwendigkeit operativer Maßnahmen

Viele Infektionen bedürfen chirurgischer Maßnahmen, welche von der Drainage, der Entfernung von entzündetem und nekrotischem Gewebe bis hin zur Revaskularisierung der unteren Extremitäten und Rekonstruktion von

Weichteildefekten oder mechanischen Dysfunktionen reichen. Dabei sind chirurgische Eingriffe beim diabetischen Fuß noch weniger Evidenz-basiert als die Antibiotika-Therapie. Auch wenn keine offensichtlich lebens- oder Gliedmaßen-bedrohenden Faktoren wie eine nekrotisierende Faszitis, Gasgangrän, weitreichender Weichteilverlust, Kompartmentsyndrom oder eine kritische Ischämie vorliegen, sollte der Chirurg immer nach unangemessenen persistierenden Schmerzen oder Überempfindlichkeiten, tiefgelegenen Infektionen und Abszessen suchen. Eiteransammlungen im Gewebe können rasche und irreversible Schäden besonders beim diabetischen Fuß hervorrufen. Rechtzeitige und sorgfältige Teilresektionen können Amputationen verhindern.

Der chirurgische Eingriff sollte so erfolgen, dass die Heilungsprozesse möglichst wenig beeinträchtigt werden und die Gehfläche des Fußes weitestgehend unbeschadet bleibt. Der Patient sollte nach dem Eingriff solange sorgfältig beobachtet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist und die Wunde heilt.

Bei einer ausgeprägten Nekrose oder lebensbedrohlichen Infektion ist eine Amputation oftmals unumgänglich. In einigen Fällen muss konkret über die Notwendigkeit entschieden werden: zum Beispiel wenn ein Geschwür trotz penibelter Vorsichtsmaßnahmen immer wieder auftritt oder die Funktion des Fußes irreversibel geschädigt ist. Obwohl bei der Amputation soviel wie möglich von der Extremität erhalten bleiben sollte, sollten Bereiche, die später eher schlecht heilen oder besonders infektionsgefährdet sind, mit amputiert werden. Bei der Entscheidung über das Ausmaß der Amputation stehen aber vor allem vaskuläre Parameter sowie Überlegungen zur Rekonstruktion und Rehabilitation im Vordergrund. Wenn der ganze Fuß oder Teile von ihm von einer trockenen Gangrän befallen sind, scheint eine Autoamputation des nekrotischen Gebietes die am besten geeignete Maßnahme zu sein. Ebenso sollte vorhandener Schorf, besonders der an den Fersen, nicht entfernt werden, solange er nicht genügend aufge-

weicht und leicht entfernbar ist und eine darunterliegende Infektion ausgeschlossen werden kann.

Eine Ischämie ist in den meisten Fällen eine Folge von arteriosklerotisch veränderten großen Gefäßen. Da oberhalb des Knies und unterhalb des Knöchels relativ viele Gefäße vorhanden sind, können diese für eine Angioplastie oder einen vaskulären Bypass in arteriosklerotisch veränderten unteren Extremitäten (zum Beispiel der Unterschenkel) genutzt werden. Patienten mit unkritischer Ischämie (Knöchel-Arm-Index (ABI) von 0,5–0,9) bedürfen gewöhnlich keiner Behandlung dieser Art. Beim Diabetiker mit schwereren vaskulären Schädigungen sind femoral-distale Bypässe erfolgsversprechend. Wichtig ist eine schnelle Behandlung. Die Revaskularisierung sollte nicht zugunsten einer langen (möglicherweise ineffektiven) Antibiotika-Behandlung aufgeschoben werden. Gleiches gilt für die Entfernung von nekrotischem Gewebe: Sorgfältiges Entfernen sollte nicht hinausgezögert werden.

Wundbehandlungsplan

Ziel der Behandlung einer Wunde ist es, nekrotisches oder krankes Gewebe zu entfernen, so die Wundheilung zu ermöglichen und potenziellen Pathogenen den Nährboden zu entziehen. Dieser Eingriff wird meist in der Klinik und bei Neuropathie auch ohne Anästhesie durchgeführt. Für den Heilungsprozess ist entscheidend, dass jeglicher Druck von der Wunde genommen wird. Über die Verwendung spezieller Wundauflagen, die den Heilungsprozess fördern sollen, muss im Einzelfall entschieden werden. Wichtig ist, dass die Wunde jederzeit zugänglich ist und untersucht werden kann.

Unterstützende Maßnahmen

Der Nutzen bestimmter Verfahren bei der Wundbehandlung wie beispielsweise die Vakuum-Drainage, rekombinante Wachstumsfaktoren, Hautersatz, antimikrobielle Wundauflagen und medizinische Maden sind nicht eindeutig

belegt. Die Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) zeigt zwar laut einer vorläufigen Meta-Analyse keinen Vorteil in Bezug auf eine beschleunigte Wundheilung, scheint aber die Notwendigkeit operativer Maßnahmen signifikant zu reduzieren. Ebenso zeigt die Anwendung einer Sauerstoff-Überdruck-Therapie eine positive Wirkung auf die Wundheilung, indem sie die Anzahl der Amputationen, die mit einem diabetischen Fuß in Zusammenhang stehen, signifikant senkt. Alle Therapien bedürfen aber weiterer klinischer Studien und sollten daher keine sicheren chirurgischen Maßnahmen oder konventionelle Therapien ersetzen.

Nachbehandlung

Der Beobachtung der Patienten nach der Behandlung kommt eine besondere Bedeutung zu. Stationäre Patienten sollten täglich untersucht werden, ambulante mindestens alle 2 bis 5 Tage. Zur Kontrolle der Wundheilung gehören die Beurteilung lokaler und systemischer Symptome einer Entzündung. Parameter wie die Leukozytenanzahl, die Erythrozyten-Sedimentationsgeschwindigkeit und der Wert des C-reaktiven Proteins sind zwar in ihrer Aussage eingeschränkt, können aber wichtige Hinweise geben.

Bei der Entlassung eines Patienten sollten vier Punkte beachtet werden:

1. *Wahl des endgültigen Antibiotika-Regimes.* Ergebnisse aus mikrobiologischen Kulturen oder anderen Verfahren sollten die Wahl des Antibiotikums und die Dauer der Therapie bestimmen. Dabei muss nicht jeder Mikroorganismus erfasst werden. Die besonders virulenten Vertreter wie *Staphylococcus aureus* und Streptokokken der Gruppe A oder B sollten allerdings immer gezielt therapiert werden, während harmlose Erreger einer polymikrobiellen Infektion wie Koagulase-negative Staphylokokken und Enterokokken eine eher untergeordnete Rolle spielen.

2. *Beobachtung der Wunde.* Falls die Wunde trotz Behandlung nicht heilen sollte, muss über erneute chirurgische

Maßnahmen nachgedacht werden. Antibiotika sollten nur über einen bestimmten Zeitraum gegeben werden (**Tab. 4**). Stellt sich hier kein Erfolg ein, muss die Compliance des Patienten überprüft oder eine Resistenzentwicklung, das Auftreten einer Superinfektion, ein nicht-diagnostizierter tiefer Abszess oder eine resultierende Osteomyelitis in Betracht gezogen werden.

3. *Überprüfung der Wundbehandlung.* Die Effektivität und die Compliance des Patienten mit dem Therapieregime muss überprüft werden.

4. *Glucose-Kontrolle.* Die Glucose-Spiegel und der metabolische Status des Patienten sollten überwacht werden.

Osteomyelitis

Die Behandlung einer Osteomyelitis in Zusammenhang mit dem diabetischen Fuß erscheint nicht zuletzt dadurch erschwert, dass es kein präzise definiertes Krankheitsbild gibt. Daher kommen Therapie-Studien oft zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Osteomyelitis ist aber ein großer Risikofaktor. Sie bedingt häufig chirurgische Maßnahmen wie Amputationen und langandauernde Antibiotika-Therapie. Auch die Heilung oberflächlicher Wunden wird durch sie erschwert und die Gefahr einer wiederkehrenden Infektion ist erhöht.

Wann sollte diese Diagnose in Betracht gezogen werden?

Die Osteomyelitis kann eine potenzielle Komplikation bei tiefen, schweren und chronischen Geschwüren sein. Eine verzögerte Wundheilung über 6 Wochen bei adäquater Behandlung ist ebenso ein Indiz für eine Osteomyelitis wie Geschwüre, bei denen Knochen sichtbar sind oder leicht ertastet werden können. Ein geschwollener Fuß in Zusammenhang mit Geschwüren, erhöhte Leukozytenzahlen oder Entzündungsmarker sowie Zerstörungen von Knochen in der Nähe von Ulzerationen geben ebenfalls Hinweise auf eine Osteomyelitis. Bei Verdacht auf eine Osteomyelitis beim diabetischen Fuß ist eine Röntgenaufnahme zunächst ausreichend. Sind hier keine Hinweise auf eine solche

Komplikation erkennbar, sollte der Patient für etwa 2 Wochen auf eine Weichteilinfektion behandelt werden. Kann eine Osteomyelitis dann immer noch nicht ausgeschlossen werden, sollte 2 bis 4 Wochen später eine weitere Röntgenaufnahme gemacht werden. Werden hier Veränderungen der Knochen (kortikale Erosion, periostale Reaktionen oder Sklerose) beobachtet und kann eine nichtinfektiöse Osteoarthropathie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, sollte eine Behandlung auf eine vermutliche Osteomyelitis begonnen werden. Ist die Diagnose weiterhin unsicher, sollten andere Vorgehensweisen in Betracht gezogen werden:

Die MRI ist dann das bevorzugte Verfahren. Bei einem negativen Ergebnis ist eine Osteomyelitis recht unwahrscheinlich; bei einem positiven Resultat sollte eine Knochenbiopsie in Erwägung gezogen werden.

Empirische Behandlung

Eine Antibiotika-Therapie sollte über weitere 2 bis 4 Wochen erfolgen und dann eine neue Röntgenaufnahme zur Beurteilung herangezogen werden.

Knochenbiopsie

Eine Knochenbiopsie ist angezeigt, wenn die Diagnose durch bildgebende Verfahren noch nicht ausreichend gesichert ist oder wenn eine Osteomyelitis wahrscheinlich ist, aber die Antibiotika-Therapie noch keine Wirkung zeigt. Da Läsionen am Mittel- und Hinterfuß schwer zu behandeln sind und oft zu größeren Amputationen (oberhalb des Knöchels) führen, ist auch hier oftmals eine Biopsie angezeigt. Die perkutane Biopsie sollte bevorzugt mit Hilfe der Fluoroskopie oder der Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Wenn möglich sollten 2 bis 3 Proben entnommen werden; mindestens eine sollte kultiviert werden, die andere histologisch untersucht werden. Nach bisherigem Kenntnisstand ist die Fußknochenbiopsie ein sicherer Eingriff und gibt eine genauere Auskunft über den mikrobiellen Hintergrund als eine Weichteilbiopsie.

Buchtipp

Malte Ludwig, Gustav Trübestein.

Arzneimitteltherapie in der Angiologie: Pathophysiologie, klinisches Bild und Therapie. X, 182 S., 6 s/w Abb., 20 farb. Abb., 33 s/w Tab., kartoniert, 46,00 Euro.

Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2004.

Wahl zwischen medizinischer und chirurgischer Therapie

Entgegen der früheren Ansicht, dass die Resektion des betroffenen Knochens essenziell für den Heilungsprozess sei, weiß man heute um die Nachteile dieser Maßnahme in Bezug auf die spätere Architektur des Fußes. Veränderungen in der Biomechanik können immer wieder Grundlage für weitere Ulzerationen sein. Manifestiert sich die Infektion nicht systemisch und macht eine Neuropathie die Osteomyelitis für den Patienten tolerabel, ist die Amputation nicht zwingend angezeigt. Eine solche diabetische Komplikation kann aber eine vorangeschrittene Knochendestruktion maskieren und eine verspätete oder unzulängliche Resektion kann zu einer weiteren Infektion führen.

In einigen Fallbeispielen zur Behandlung von Infektionen mit einer Antibiotika-Therapie über 3 bis 6 Monate ohne zusätzliche chirurgische Maßnahmen werden Erfolgsraten von 65 bis 80 % beschrieben. Diese Fallberichte sind aber weder randomisiert, noch sind alle Kriterien für die Auswahl der Patienten bekannt. Welche Patienten letztendlich chirurgisch und welche medikamentös behandelt werden sollten, ist heute nicht eindeutig zu beantworten. Bisher sprechen lediglich vier Argumente für die Unterlassung chirurgischer Maßnahmen:

1. Ein Eingriff würde einen unakzeptablen Verlust einer Gliedmaßenfunktion bedeuten.
2. Der Patient hat eine Ischämie bedingt durch eine nicht rekonstruierbare Gefäßerkrankung und möchte eine Amputation auf jeden Fall vermeiden.

Tab. 4. Empfohlenes Vorgehen bei der Antibiotika-Therapie in Abhängigkeit von der Art der Infektion

Lokalisation/Ausmaß der Infektion	Art der Applikation	Status des Patienten	Dauer der Therapie
Nur Weichteile betroffen			
Leichte Infektion	Topisch oder oral	Ambulant	1–2 Wochen, bei langsamer Besserung bis zu 4 Wochen
Moderate Infektion	Oral (evtl. initial parenteral)	Ambulant/stationär	2–4 Wochen
Schwere Infektion	Initial parenteral, wenn möglich, Wechsel zu oraler Gabe	Stationär, dann ambulant	2–4 Wochen
Knochen oder Gelenke			
Kein zurückgebliebenes infiziertes Gewebe (z. B. nach Amputation)	Parenteral oder oral		2–5 Tage
Restliches infiziertes Weichteilgewebe	Parenteral oder oral		2–4 Wochen
Restliches infiziertes Knochengewebe	Initial parenteral, wenn möglich, Wechsel zu oraler Gabe		4–6 Wochen
Keine chirurgischen Maßnahmen oder postoperativer restlicher toter Knochen	Initial parenteral, wenn möglich, Wechsel zu oraler Gabe		> 3 Monate

3. Die Infektion ist auf den Vorderfuß begrenzt und dort besteht nur ein minimaler Verlust an Weichteil-Gewebe.

4. Der Patient oder der behandelnde Arzt sehen in der chirurgischen Behandlung ein nicht tolerierbares Risiko.

Wenn die Therapie der Osteomyelitis erfolglos bleibt, sollte die Diagnose nochmals überprüft werden. Eventuelle Rückstände nekrotischen oder infizierten Gewebes sollten ausgeschlossen werden, das angewendete Antibiotika-Regime auf Spektrum und Anwendungsdauer hin überprüft werden, die erreichten Wirkstoffspiegel im betroffenen Gebiet kontrolliert oder nach einem weiteren Grund für die Infektion gesucht werden. Implantierbare Antibiotika sind oft eine geeignete Maßnahme. Bei Non-Respondern sind die Überdruck-Sauerstoff-Therapie, Revaskularisierung oder in einigen Fällen doch die Amputation als Maßnahme in Betracht zu ziehen.

Wahl des Antibiotika-Regimes

Die Dauer einer Antibiotika-Therapie ist nicht fest definiert. Ist nach einer chirurgischen Maßnahme noch immer infiziertes oder totes Gewebe vorhanden, muss eine Antibiotikagabe weiterhin erfolgen. Für eine Osteomyelitis sind parenterale Antibiotika günstig. Die Empfehlungen der IDSA sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Therapieziele

Ziel der Behandlung des diabetischen Fußes ist die Beseitigung der Infektion und die Vermeidung von Gewebsverlust oder Amputationen. Die Ansprechraten auf die Behandlung leichter bis moderater Infektionen sollte bei etwa 80 bis 90 % liegen; bei schweren Infektionen wie im Falle einer Osteomyelitis bei etwa 60 bis 80 %. Rezidive liegen bei

ungefähr 20 bis 30 %, wobei diese von neuen Infektionen schwer zu unterscheiden sind.

Prävention

Die Prävention von Verletzungen nimmt gerade beim Diabetiker einen hohen Stellenwert ein. Dabei sollten folgende Punkte unbedingt berücksichtigt werden: An erster Stelle steht die Erkennung einer Neuropathie. Der Patient muss geschult werden aufgrund fehlender Warnschmerzen seine Füße genauestens auf Verletzungen zu untersuchen. Optimales Schuhwerk sollte getragen werden um möglichen Druckstellen vorzubeugen. Die Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist ebenfalls von größter Relevanz. Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, jede Veränderung an seinen Füßen dem Arzt mitzuteilen.

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

Klinische Studien

ARBITER-2-Studie

Retardierte Nicotinsäure verlangsamt Progression der Atherosklerose

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und niedrigen HDL-Cholesterol-Spiegeln kann durch eine Gabe von Nicotinsäure mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung zusätzlich zu einem CSE-Hemmer das Fortschreiten der atherosklerotischen Veränderungen verhindert oder verzögert werden. Dies ergab die doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte ARBITER-2-Studie mit 167 Patienten.

Durch eine Senkung von LDL-Cholesterol-Spiegeln mit CSE-Hemmern kann die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität deutlich gesenkt werden. Dennoch gibt es immer noch einen erheblichen Anteil von Patienten, die nicht oder nicht ausreichend von der Senkung der LDL-Cholesterol-Spiegel profitieren. Ein weiterer bekannter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Ereignisse ist ein niedriger HDL-Cholesterol-Spiegel. Nicotinsäure ist eine der wirksamsten Therapiemöglichkeiten zur Erhöhung niedriger HDL-Cholesterol-Werte, mit einer Dosis von etwa 1 g/Tag steigt der HDL-Cholesterol-Wert um etwa 20 %. Bisher gibt es allerdings nur wenige Daten zu den klinischen Effekten einer Nicotinsäure-Monotherapie oder einer Kombinationsbehandlung aus CSE-Hemmer und Nicotinsäure. In der ARBITER-2-Studie (Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol) wurde daher randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert untersucht, welche Wirkung Nicotinsäure in retardierter Form (Niaspan®) auf die Intima-Media-Dicke an den Halsschlagadern hat. Die Messung der Intima-Media-Dicke mit einer speziellen Ultraschalltechnik ist eine zuverlässige Technik zur Beurteilung atherosklerotischer Prozesse. Die Studie wurde am Walter Reed Army Medical Center

in Washington DC durchgeführt. Zwischen Dezember 2001 und Mai 2003 wurden 167 Patienten aufgenommen, die mindestens 30 Jahre alt waren und an einer koronaren Herzkrankheit litten. Die Patienten wurden mit einem CSE-Hemmer behandelt und hatten einen LDL-Cholesterol-Wert unter 130 mg/dl sowie einen HDL-Cholesterol-Wert unter 45 mg/dl. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Nicotinsäure, einer Lebererkrankung in der Anamnese oder erhöhten Leberenzymwerten wurden nicht aufgenommen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der mittleren Intima-Media-Dicke nach einem Jahr Behandlung. Sekundäre Endpunkte umfassten Änderungen in den Serum-Lipidwerten, Nebenwirkungen wie Erhöhung der Leberenzyme und eine Kombination klinischer kardiovaskulärer Ereignisse wie Hospitalisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms, Schlaganfall, Revaskularisierungsmaßnahmen oder plötzlicher Herztod.

Die Patienten waren im Mittel 67 ± 10 Jahre alt, 91 % waren Männer. Randomisiert erhielten sie retardierte Nicotinsäure in einer Dosierung von zunächst 500 mg über 30 Tage, dann 1 000 mg für die restliche Zeit der zwölf Monate dauernden Studie. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo. Alle Pati-

Buchtipps

Werner O. Richter. **Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen:** Praktische Diagnostik und Therapie, 2. Aufl., X, 164 S., kartoniert, 19,90 Euro. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004.

enten wurden mit einem CSE-Hemmer behandelt, im Mittel waren die Patienten 4,8 Jahre mit einem CSE-Hemmer vorbehandelt. Die Patienten der Placebo-Gruppe ($n = 80$) und der Nicotinsäure-Gruppe ($n = 87$) unterschieden sich in den demographischen Faktoren nicht. In beiden Gruppen waren die LDL-Cholesterol-Werte mit Durchschnittswerten von unter 100 mg/dl gut kontrolliert. 149 Patienten (89,2 %) beendeten die Studie und wurden in die primäre Endpunktanalyse eingeschlossen.

Der HDL-Cholesterol-Wert stieg in der Nicotinsäure-Gruppe signifikant von 39 ± 7 mg/dl auf 47 ± 16 mg/dl ($p = 0,002$), in der Placebo-Gruppe änderte er sich nicht. Auch die Triglyceridwerte wurden in der Nicotinsäure-Gruppe signifikant verringert. Wie **Abbildung 1** zeigt, stieg die Intima-Media-Dicke in der Nicotinsäure-Gruppe mit $0,014 \pm 0,104$ mm deutlich weniger als in der Placebo-Gruppe mit

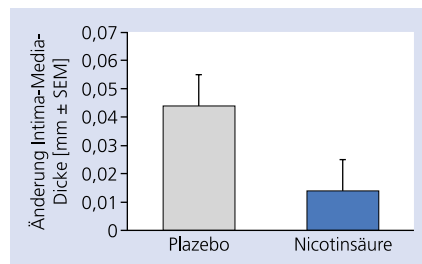


Abb. 1. Änderungen in der Intima-Media-Dicke bei Patienten, die mit einem CSE-Hemmer behandelt werden und zusätzlich Placebo oder Nicotinsäure mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (Niaspan®) erhielten

0,044 ± 0,100 mm (p = 0,08). In der gepaarten Analyse war der Anstieg der Intima-Media-Dicke in der Nicotinsäure-Gruppe von 0,893 auf 0,907 mm nicht statistisch signifikant (p = 0,23) während er in der Placebo-Gruppe (von 0,868 mm auf 0,912 mm) signifikant war (p > 0,001).

Die Compliance wurde durch Tablettenzählen bestimmt, sie lag zwischen 90,3 und 94,5 % und war in beiden Gruppen gleich gut.

Bei keinem Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung von Leberenzym-Werten oder zu einer Myositis. Unter den 18 Studienabbrechern hatten sechs von neun Patienten in der Placebo-Gruppe und zwei von neun in der Nicotinsäure-Gruppe wegen Nebenwir-

kungen die Studie beendet. Flush war in der Nicotinsäure-Gruppe die häufigste Nebenwirkung und sie trat bei 69,2 % der Patienten auf, in der Placebo-Gruppe waren nur 12,7 % der Patienten betroffen.

In dieser Studie konnte damit erstmals gezeigt werden, dass mit einer relativ niedrigen Dosis von Nicotinsäure (1 000 mg/Tag) zusätzlich zu einem CSE-Hemmer gegeben die Progression atherosklerotischer Veränderungen zumindest verlangsamt werden kann. Die günstigen Effekte dürften vermutlich auf die 21 %ige Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration und die gleichzeitige Senkung der Triglycerid-Werte zurückzuführen sein. Nicotinsäure in retardierter Form wurde in die-

ser Untersuchung im Allgemeinen gut vertragen. Mit Flush-Symptomen ist zu rechnen. Diese können verringert oder verhindert werden, wenn der Patient die Medikation vor dem Zubettgehen sowie zusammen mit Acetylsalicylsäure einnimmt.

Quellen

- Taylor AJ et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-7.
- Video-Livekonferenz „Ergebnisse der ARBITER-2-Studie“. Frankfurt, 11. November 2004, veranstaltet von Merck, Darmstadt.

sh

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

B-Typ-natriuretisches Peptid in der Diagnostik

Das natriuretische Peptid vom B-Typ hilft in der Notfallmedizin bei der Herzinsuffizienzdiagnostik bei der Abgrenzung gegenüber einer akuten Exazerbation einer COPD. Aber auch ein Einsatz in der Prävention ist denkbar, denn bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome sind die Werte vor allem bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern erhöht.

Das unter anderem von überbeanspruchten Herzmuskelzellen gebildete natriuretische Peptid vom B-Typ (BNP) ist ein geeigneter Marker bei der Diagnose der Herzinsuffizienz und anderen kardialen Erkrankungen. Zwei aktuell publizierte Arbeiten beschäftigen sich mit den Auswirkungen auf „Public-Health-Aspekte“ beim Einsatz von BNP als Diagnostikum.

In einer in der Schweiz durchgeführten prospektiven, randomisierten Studie wurde an insgesamt 452 Patienten untersucht, ob ein Schnelltest auf B-Typ natriuretisches Peptid bei Notfallpatienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe Einfluss auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus hat und welche Kosten im Vergleich zur Standarddiagnostik anfallen.

Schwere Dyspnoe bei älteren Menschen ist Leitsymptom der Herzinsuffizienz als auch einer akuten Exazerbation einer

chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die Standarddiagnostik mit körperlicher Untersuchung, EKG und Röntgen der Lunge gibt häufig keine eindeutigen Hinweise auf die ätiologisch verschiedenen Krankheiten. Eine Fehldiagnose und die damit verbundene Verordnung der falschen Arzneimittel kann für den Patienten sehr gefährlich werden. Das B-Typ natriuretische Peptid wird nur bei Herzinsuffizienzpatienten in größeren Mengen gebildet, somit leistet es wertvolle Dienste bei der Differenzialdiagnose.

In der vorliegenden Studie, mit einem Vergleich von Standarddiagnostik und Standarddiagnostik plus BNP-Nachweis, ergaben sich Vorteile für den zusätzlichen Schnelltest: Die Zeiten auf der Intensivstation und die Gesamthospitalisierung wurden signifikant verkürzt und die Gesamtkosten lagen signifikant niedriger (\$ 5 410 vs. \$ 7 264).

Bei den 30-Tage-Mortalitätsraten ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der Gruppe mit Nachweis von BNP wurde bei sehr viel mehr Patienten eine COPD diagnostiziert als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise hat es in der Kontrollgruppe vermehrt Fehldiagnosen gegeben, die dann zu den Unterschieden bei Krankenhausaufenthalt und Kosten beigetragen haben.

Erhöhte Werte als Frühwarnsystem

Auch in der Prävention kann B-Typ natriuretisches Peptid möglicherweise einen Platz erhalten. In einer US-amerikanischen Studie wurden populationsbasiert 3 346 Personen ohne Herzinsuffizienz über rund fünf Jahre klinisch beobachtet und in dieser Zeit mehrmals das B-Typ natriuretische Peptid im Plasma bestimmt.

Nach Adjustierung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ergab sich bei jedem Ansteigen der Peptidwerte um eine logarithmische Standardabweichung ein erhöhtes Risikoprofil:

- 27 % gesteigertes Risiko für Tod (p = 0,009)
- 28 % gesteigertes Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis (p = 0,03)
- 77 % gesteigertes Risiko für Herzinsuffizienz (p < 0,001)

- 66 % gesteigertes Risiko für Vorhofflimmern ($p < 0,001$)
- 53 % gesteigertes Risiko für Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke ($p = 0,002$)

Die Werte an natriuretischem Peptid Typ B lagen unter den Schwellenwerten für die Diagnose einer Herzinsuffizienz.

Die hier gefundenen Werte müssten jetzt validiert und die Vorhersagekraft für verschiedene Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit anderen Markern wie C-reaktivem Protein verglichen werden.

Quellen

Mueller C, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–54.

Wang TJ, et al. Plasma Natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655–63.

Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide – a biomarker for all seasons? *N Engl J Med* 2004;350:718–20.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Alzheimer-Krankheit

Ist Donepezil bei Alzheimer-Demenz wirksam?

Donepezil hat eine, wenn auch nur begrenzte Wirkung auf die kognitiven Einschränkungen von Alzheimer-Patienten, verhindert aber nicht die Einweisung ins Pflegeheim und ist nicht kosteneffektiv.

Die häufigste Ursache einer Demenz im Alter ist die Alzheimer-Krankheit. Pathophysiologisch kommt es unter anderem zu einer Degeneration cholinergischer Neuronen in Hirnstrukturen, die für Gedächtnis und Orientierung wichtig sind. Daher entwickelte sich das Konzept, das Fortschreiten der Erkrankung durch die Gabe von Cholinesterase-Hemmern zu bremsen. Diese Substanzen führen zu einer Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt. Zugelassen zur Behandlung der Alzheimer-Demenz sind Donepezil, Rivastigmin und Galantamin.

Die Zulassung von Donepezil (Ari-cept®) in einer Dosis von 5 oder 10 mg/Tag beruht auf mehreren großen Placebo-kontrollierten Studien mit einer Beobachtungszeit von bis zu sechs Monaten.

565 Patienten mit leichter oder mittelschwerer Alzheimer-Krankheit wurden zunächst in eine 12-wöchige Run-in-Periode aufgenommen, in der sie entweder 5 mg/Tag Donepezil oder Placebo erhielten. Nach dieser 12-wöchigen Phase wurden 486 Patienten entweder mit 5 oder 10 mg Donepezil täglich oder Placebo weiterbehandelt. Die Behandlung erstreckte sich über 48 Wochen, dann kam es zu einer 6-wöchigen Wash-out-Phase und die zweite Phase mit 48 Wochen Behandlung begann.

Nach einer erneuten 4-wöchigen Wash-out-Phase begann eine dritte Behandlungsphase von 48 Wochen. An dieser nahmen dann noch 20 Patienten teil. Der primäre Endpunkt war die Einweisung in ein Pflegeheim oder das Fortschreiten der Erkrankung bis zu einem vollen Behinderungsgrad, gemessen auf der Bristol-Activities-of-daily-Living-Skala.

283 Patienten wurden in die Donepezil-Gruppe und 283 in die Placebo-Gruppe randomisiert. Das mittlere Alter betrug 76 Jahre. Zwischen 15 und 18 % der Patienten hatten zusätzlich eine vaskuläre Demenz.

Donepezil führte zu einer statistisch signifikanten Besserung im Bereich der Mini-Mental-Skala und der Bristol-Activities-of-daily-Living-Skala in den ersten beiden Jahren. Über einen Zeitraum von drei Jahren war allerdings der Prozentsatz der Patienten, der in ein Pflegeheim musste, mit 42 % für Donepezil und 44 % für Placebo nicht unterschiedlich. Auch das Fortschreiten der Erkrankung bis zu einer völligen Behinderung über drei Jahre war mit 58 und 59 % nicht unterschiedlich. Auch für alle anderen sekundären Zielkriterien wie Verhaltensauffälligkeiten, psychiatrische Komorbidität, Kosten der Behandlung oder Todesfälle ergaben sich keine Unterschiede zwischen Donepezil und Placebo.

Buchtipps

Manfred Bergener, Harald Hampel, Hans-Jürgen Möller, Michael Zaudig, Hrsg. **Gerontopsychiatrie: Grundlagen, Klinik und Praxis.** XXII, 794 S., gebunden 166 Euro. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2004.

Kommentar

Die Autoren dieser Studie haben im Prinzip einen begrüßenswerten Studienansatz verwendet. Im Gegensatz zu den zulassungsrelevanten Studien haben sie Patienten aus der klinischen Praxis rekrutiert, die von ihren Hausärzten und nicht in Studienzentren behandelt wurden. Der Einschluss erfolgte wie in England häufig nach dem Unentschlossenheitsprinzip, das heißt, es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen der behandelnde Arzt nicht sicher war, ob sie von einer Behandlung mit Donepezil profitieren würden oder nicht.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Donepezil zwar im geringen Maß die kognitiven Funktionen der Patienten verbessert, insgesamt aber einen für die Gesellschaft wesentlichen Zielpunkt verfehlt, nämlich den Zeitraum bis zur Einweisung in ein Pflegeheim zu verlängern.

Die Studie hätte von ihrer Anlage her, viele ungelöste Fragen beim Einsatz von Cholinesterase-Hemmern bei der Alzheimer-Demenz beantworten können. Leider wurde dies aber durch eine Vielzahl von

Designfehlern bei der Planung und Durchführung der Studie verpasst. Gemessen an der Zahl der primären und sekundären Endpunkte ist die Studie mit 486 randomisierten Patienten viel zu klein und die statistische Power nicht ausreichend. Darüber hinaus ist die Zahl der Patienten, die im Laufe der Studie aus-
scheiden, beträchtlich. So standen am Ende der zweijährigen Behandlungsphase beispielsweise nur noch 111 Patienten für eine Auswertung zur Verfügung. Ein Teil der Patienten schied auch aus der Studie im

Jahr 2001 aus, als Donepezil offiziell in Großbritannien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen wurde. Völlig unverständlich ist auch der Teil des Studiendesigns, in dem die Patienten nach jeweils 48 Wochen die Behandlung beendeten und dann jeweils 4 oder 6 Wochen später die Behandlung wieder aufnahmen. Aufgrund dieser zahlreichen methodischen Mängel wirft die Studie leider mehr Fragen auf, als sie beantwortet. Ein begrüßenswertes Vorbild für die Durchführung solcher Studien ist allerdings

die Tatsache, dass die Studie nicht von den Firmen finanziert wurde, die Donepezil herstellen, sondern vom Nationalen Gesundheitsdienst in England.

Quellen

AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105–15.
Schneider LS. AD2000: donepezil in Alzheimer's disease [commentary]. *Lancet* 2004;363:2100–1.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Cinacalcet – ein neues Kalzिमimetikum

Das neue Kalzिमimetikum Cinacalcet senkt die Parathormon-Spiegel bei dialysepflichtigen Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus und stabilisiert dadurch die Calcium-Phosphat-Homöostase.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus kommt beispielsweise bei niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Patienten vor. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine regulative Steigerung der Parathormon-Sekretion aufgrund einer chronischen Hypokalzämie, wodurch das Serumphosphat ansteigt. Bisher waren die Dysbalancen im Calcium-Phosphat-Haushalt durch Gabe von Calciumsalzen oder Vitamin D bei diesen Patienten nur schwer in den Griff zu bekommen.

Einen neuen Ansatz bieten die so genannten *Kalzिमimetika*, die die Sensitivität des Calciumsensor-Rezeptors gegenüber extrazellulären Calciumionen erhöhen. Durch die Rezeptoraktivierung wird die Parathormon-Sekretion gedrosselt, was sich in einem Abfall der Hormonwerte innerhalb nur weniger Stunden bemerkbar macht. Dieser Wir-

kungsmechanismus unterscheidet sich damit grundlegend von der Wirkung von Vitamin-D-Derivaten, die die Transkription des Parathormon-Gens und damit dessen Synthese unterbrechen.

In ersten klinischen Studien hat sich das Kalzिमimetikum Cinacalcet (Mimpara®, Amgen, **Abb. 1**) bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bewährt. Durch die rasche Senkung des Parathormon-Spiegels sinken auch die Spiegel für Serumcalcium und -phosphat. In drei Studien mit vergleichbarem Design wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cinacalcet untersucht.

Einbezogen waren dialysepflichtige Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, die auf die Standardbehandlung mit Phosphat-bindenden Medikamenten und Vitamin-D-Derivaten nicht genügend ansprachen. Sie erhielten doppelblind randomisiert entweder Cinacalcet (n = 371) oder Placebo (n = 370) über 26 Wochen. Die Dosierung erfolgte ansteigend von 30 mg bis zu 180 mg mit dem primären Ziel, die Parathormon-Spiegel auf 250 pg/ml oder darunter abzusenken.

Bei den Patienten in der Cinacalcet-Gruppe erreichten 43 % den primären Endpunkt, mit Placebo waren es 5 % (p < 0,001). Die Parathormon-Spiegel fielen mit Verum um 43 % und mit Placebo um 9 % (p < 0,001). Das Produkt aus Serumcalcium- und Serumphosphat-Wert reduzierte sich durch die Cinacalcet-Gabe durchschnittlich um 15 %, mit Placebo blieb es unverändert (p < 0,001). Die Parathormon-Senkung von Cinacalcet erfolgte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung oder Veränderungen in der Vitamin-D-Dosierung.

Übelkeit wurde in der Cinacalcet-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe registriert (32 % vs. 19 %, p < 0,001). Das Gleiche galt auch für Erbrechen (30 % vs. 16 %, p < 0,001), diese Nebenwirkung trat allerdings dosisabhängig auf. Ein Abfall der Calciumspiegel unter 7,5 mg/dl wurde erwartungsgemäß unter Verum häufiger gesehen (p < 0,001). Die hypokalzämischen Episoden verliefen aber klinisch meist asymptomatisch und konnten durch Anpassungen in der Begleitmedikation (Vitamin-D-Derivate und/oder Phosphat-bindende Arzneimittel) rückgängig gemacht werden.

Quelle

Block GA, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–25.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

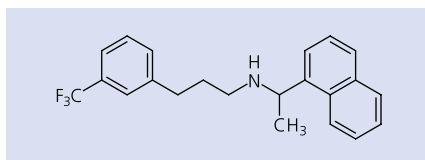


Abb. 1. Cinacalcet (Mimpara®)

Aus Forschung & Entwicklung

Glycylcyclin

Neues Breitspektrum-Antibiotikum Tigecyclin

Tigecyclin wirkt gegen eine Vielzahl grampositiver, gramnegativer und atypischer Erreger einschließlich multiresistenter Stämme. Seine Wirksamkeit bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei intraabdominellen Infektionen wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen.

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

Sein Wirkungsspektrum umfasst grampositive, gramnegative und atypische Erreger, mit einer Wirkungslücke bei *Pseudomonas aeruginosa* (Tab. 1). Wichtig ist die Wirksamkeit gegen *multiresistente Erreger* wie Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und Breitspektrum-Beta-Lactamase-bildende Klebsiellen.

Tigecyclin wird als intravenöse Infusion verabreicht, und zwar mit einer Initialdosis von 100 mg und Erhaltungsdosen von 50 mg alle 12 Stunden. In einer Untersuchung zum Übertritt der Substanz in Hautblasenflüssigkeit wurde bei gesunden Probanden eine *Serumhalbwertszeit* von 45 Stunden ermittelt. In die Flüssigkeit der mit Cantharidin erzeugten *Hautblasen* trat Tigecyclin zu 74 % über; die Spitzenkonzentration (173 mg/l) war hier 2,8 Stunden nach Infusionsbeginn erreicht, die Halbwertszeit betrug 11,8 Stunden.

In zwei multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei komplizierten intraabdominellen Infektionen untersucht.

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

In dieser Studie wurde Tigecyclin mit Vancomycin (z. B. Vancomycin „Lederle“®) plus Aztreonam (Azactam®) verglichen. Behandelt wurden tiefe Weich-

teilinfektionen, infizierte Geschwüre mit Anzeichen einer akuten Infektion, größere Abszesse, infizierte Brandwunden, infizierte Menschen- oder Tierbisse sowie oberflächliche Infektionen oder Abszesse bei hohem Infektionsrisiko mit Anaerobiern oder gramnegativen Erregern. Die Patienten erhielten

- Tigecyclin, initial 100 mg i. v., dann alle 12 Stunden 50 mg Tigecyclin in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) über 60 min gefolgt von 100 ml 0,9 % NaCl über 60 min (n = 274)
- Vancomycin 1 g i. v. in 250 ml 0,9 % NaCl über 60 min gefolgt von

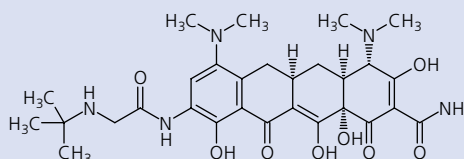


Abb. 1. Tigecyclin (vorgesehener Handelsname: Tygacil®, Fa. Wyeth)

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

Erreger	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Staphylococcus aureus*	0,25	0,5
Koagulase-negative Staphylokokken*	0,25	0,5
Streptococcus pneumoniae	0,06	0,5
Streptococcus agalactia	0,06	0,5
Nocardia spp.	2	4
Acinetobacter spp.	KA	2
Campylobacter spp. (Tetracyclin- und Ciprofloxacin-resistente)	≤0,06	0,12
Enterobacter cloacae	0,5	2
Enterococcus faecium		
– Vancomycin-sensibel	0,06	0,12
– Vancomycin-resistent	0,06	0,06
Escherichia coli	0,12	0,25
– Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	0,25	0,5
Haemophilus influenzae**	0,12	0,25
Klebsiella pneumoniae	0,5	2
– Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-Bildner	0,5	2
Pseudomonas aeruginosa	8	KA
Stenotrophomonas maltophilia	KA	4

* MHK-Werte für Oxacillin-sensible und Oxacillin-negative Stämme identisch

** MHK-Werte für Beta-Lactamase-positive und negative Stämme identisch

KA = keine Angabe

2 g Aztreonam in 100 ml 0,9 % NaCl über 60 min alle 12 Stunden (n = 269)

Die Patienten wurden durchschnittlich 8 Tage lang behandelt. Der Behandlungserfolg wurde 14 bis 90 Tage nach der letzten Infusion ermittelt. Die *klinische Erfolgsrate* betrug mit Tigecyclin 89,7 % (200/223), mit Vancomycin/Aztreonam 94,4 % (201/213); der statistische Test auf Nichtunterlegenheit der Tigecyclin-Behandlung ergab $p < 0,001$. Bei den auch mikrobiologisch auswertbaren Patienten betrug die *Eradikationsrate* mit Tigecyclin 84,8 % (139/164), mit Vancomycin/Aztreonam 93,2 % (138/148).

Unerwünschte Wirkungen traten in der Tigecyclin-Gruppe bei 143 Patienten (52,2 %) auf, in der Vancomycin/Aztreonam-Gruppe bei 118 Patienten (43,9 %). Unter der Tigecyclin-Behandlung kam es signifikant häufiger zu unerwünschten Wirkungen am Gastrointestinaltrakt (32,5 % vs. 14,1 %), insbesondere in Form von Übelkeit (25,2 % vs. 5,2 %) und Erbrechen (12,0 % vs. 2,2 %). Unerwünschte Wirkungen an Haut und Hautanhangsgebilden (7,3 % vs. 13,8 %) sowie eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (1,5 % vs. 5,2 %) und der Alanin-Aminotransferase (1,8 % vs. 6,7 %) traten bei Vancomycin/Aztreonam-Behandlung häufiger auf.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Hier wurde Tigecyclin mit Imipenem/Cilastatin (Zienam®) verglichen. Über 800 Patienten erhielten

- Tigecyclin, initial 100 mg i. v., dann alle 12 Stunden 50 mg in 100 ml 0,9 % NaCl über 30 min und 6 Stunden später eine 30-minütige Infusion von 0,9 % NaCl (n = 404)
- Imipenem/Cilastatin in 100 ml 0,9 % NaCl alle 6 Stunden in einer Dosis zwischen 200/200 mg und 500/500 mg je nach Körpergewicht und Creatinin-Clearance (n = 413)

Die häufigsten Indikationen waren eine komplizierte Appendizitis (ca. 40 %) oder eine komplizierte Cholezystitis (ca. 20 %). Die Patienten erhielten die Stu-

dienmedikation im Durchschnitt knapp 8 Tage lang. Der Behandlungserfolg wurde 12 bis 44 Tage nach der letzten Infusion ermittelt.

Bei den klinisch und mikrobiologisch beurteilbaren Patienten war die Behandlung mit Tigecyclin in 91,3 % (242/265) der Fälle, mit Imipenem/Cilastatin in 89,9 % (232/258) der Fälle erfolgreich (Test auf Nichtunterlegenheit von Tigecyclin: $p < 0,0001$). Diese Werte stimmten mit den Eradikationsraten überein. Unter den isolierten Erregern überwogen naturgemäß gramnegative. Die Eradikationsraten mit Tigecyclin lagen zwischen 77,8 % (7/9) bei Proteus und 100 % bei Enterobacter (16/16), Fusobacterium (6/6) und Veillonella (7/7). Bemerkenswerterweise wurden bei Tigecyclin-Behandlung auch die isolierten P. aeruginosa in 90,5 % (19/21) der Fälle eradiziert (mit Imipenem/Cilastatin 80,0 % [12/15]).

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Tigecyclin-Behandlung waren auch hier Übelkeit (17,6 %) und Erbrechen (12,6 %), die in der Imipenem/Cilastatin-Gruppe mit 13,3 % bzw. 9,2 % ebenfalls die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren. Signifikante Unterschiede bestanden lediglich beim Auftreten von Infektionen (Tigecyclin 6,7 %, Imipenem/Cilastatin 3,4 %) und einer erhöhten Amylase-Aktivität (3,7 % vs. 1,0 %).

Weitere Phase-III-Studien mit Tigecyclin werden bei ambulant erworbener Pneumonie und bei lebensbedrohlichen Infektionen mit multiresistenten Erregern durchgeführt. Für komplizierte intraabdominelle und komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen wurde die Zulassung Mitte Dezember 2004 weltweit beantragt.

Quellen

Gary A. Noskin, MD, Chicago (USA), Satelliten-symposium "Optimizing hospital outcomes in an era of multiresistant pathogens", veranstaltet von Wyeth Pharmaceuticals im Rahmen der 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 29. Oktober 2004.

Weitere Präsentationen im Rahmen der 44. ICAAC (30. Oktober bis 3. November 2004):

Stevens T, et al. Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (T.E.S.T.) – In vitro antibacterial activity against fastidious isolates [Poster].

Stevens T, et al. In vitro antibacterial activity of tigecycline against isolates of vancomycin-resistant and -sensitive Enterococcus faecium from the Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (T.E.S.T.) [Poster].

Stevens T, et al. Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (T.E.S.T.) – In vitro antibacterial activity against selected species of enterobacteriaceae [Poster].

Lopez O, et al. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobials against tetracycline and ciprofloxacin-resistant Campylobacter spp. isolated from humans in 2003 [Poster].

Sun HK, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and blister fluid after multiple intravenous administrations in healthy adults [Poster].

Dartois N, et al. Results of a phase 3, double-blind, safety and efficacy study comparing tigecycline with vancomycin/aztreonam to treat complicated skin and skin structure infections [Poster].

Dartois N, et al. Tigecycline vs imipenem/cilastatin for treatment of complicated intra-abdominal infections [Poster].

Gales et al. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylcycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates [Abstract]. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;36:19-36.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

**Die Arzneimittel-
therapie im Internet**

<http://www.arzneimittel-therapie.de>

Therapiehinweise

Neurokinin-Antagonist

Aprepitant gegen Depression unwirksam

Präklinische Studien legten eine Wirkung des Neurokinin-Antagonisten Aprepitant gegen Depressionen nahe. Umfangreiche klinische Studien konnten diese Wirkung nicht bestätigen.

Aprepitant blockiert hochselektiv die Bindung von Substanz P an den Neurokinin-1-Rezeptor. Das bedingt unter anderem eine antiemetische Wirkung. Als Emend® ist Aprepitant in Verbindung mit einer Standardtherapie zur Prophylaxe des Chemotherapie-induzierten Erbrechens zugelassen.

Präklinische Studien ließen auch auf eine antidepressive und anxiolytische Wirkung von Aprepitant schließen. Erste klinische Versuche stützten diese Vermutung. So zeigten Patienten bei sechswöchiger Behandlung mit 300 mg/Tag Aprepitant oder 20 mg/Tag Paroxetin einen vergleichbaren und von Placebo signifikant verschiedenen Verlauf der Depressionssymptomatik.

Inzwischen liegen allerdings die Ergebnisse von fünf randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien vor, denen zufolge Aprepitant bei Depressionen nicht wirksam ist. Aprepitant

wurde dabei für 8 Wochen in Tagesdosen von 80 oder/und 160 mg eingesetzt. Drei Studien wiesen auch eine aktive Kontrollgruppe mit 20 mg/Tag Paroxetin auf.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des Scores auf der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17) nach 8 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Der Ausgangswert lag zwischen 27,1 und 28,7.

Unter der Placebo-Behandlung sank der HAMD-17-Score innerhalb von 8 Wochen je nach Studie um 12 bis 15 Punkte. In keiner Studie war ein Unterschied im Verlauf zwischen Placebo- und Aprepitant-Gruppe zu beobachten. Im einzelnen betrug nach 8 Wochen die Differenz (Δ) zum HAMD-17-Wert der Placebo-Gruppe in

- Studie 059:
Aprepitant 160 mg $\Delta = 0,2$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,2$ ($p < 0,05$)

- Studie 061:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,1$ ($p < 0,05$)
- Studie 062:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,1$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = -0,4$ (n.s.),
Paroxetin 20 mg $\Delta = -2,9$ ($p < 0,05$)
- Studie 063:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,3$ (n.s.),
Aprepitant 80 mg $\Delta = 0,2$ (n.s.)
- Studie 073:
Aprepitant 160 mg $\Delta = -0,7$ (n.s.)

Analoge Ergebnisse zeigten sich für den klinischen Gesamteindruck (CGI-I), Item 1 der HAMD (depressive Stimmung) und die Ansprechrate laut HAMD. Die Studienreihe hatte demnach ein enttäuschendes Ergebnis. Einziger tröstlicher Aspekt: Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen bewegte sich auf Placebo-Niveau. Zumindest war den beteiligten Patienten also nicht geschadet worden.

Quelle

Montgomery SA. Peptide approaches in the treatment of major depression – lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant. 17th ECNP Congress, Stockholm, 11. Oktober 2004.

ho

Systemische Mykosen

Invasive Mykosen oft nicht rechtzeitig erkannt

Lebensbedrohliche invasive Mykosen nehmen vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten auf Intensivstationen, nach Organtransplantation oder mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung zu. Die systemischen Mykosen werden zu wenig erkannt. Infektionen mit Aspergillus spp. sind auf dem Vormarsch.

Mit dem medizinischen Fortschritt steigt die Zahl der Patienten mit Immunschwäche. Vor allem in der Intensivmedizin werden heute Patienten über lange Zeit und oft auch erfolgreich therapiert, die vor 10 bis 15 Jahren an ihrer Grunderkrankung binnen kurzer Zeit

gestorben wären. So zeigt die Entwicklung auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, dass in der Zeit von 1992 bis 2003 die Zahl der jährlich behandelten Patienten von 1 082 auf 814 abnahm, die Liegedauer sich

von 3,9 auf 5,9 Tage erhöhte und der Krankheitszustand sich verschlechterte (APACHE-II-Score 15,1 vs. 20,2).

Gewebsnekrosen, Feuchtigkeit, Wärme und ein vermindertes Redoxpotenzial bieten ein gutes Milieu für das Wachstum von Pilzen, das durch invasive Katheter, künstliche Ernährung und Langzeitbeatmung sowie die Abwehrschwäche der Patienten weiter gefördert wird. Derzeit sind fast 30 % der Infektionen auf Intensivstationen auf Pilze zurückzuführen. Die wichtigsten Systemmykosen sind Candidosen und Aspergillosen. Läsionen des Magen-Darm-Trakts und die Wanderung von Candida ssp. durch die Darmwand rufen eine peritoneale Mykose hervor, die frü-

Tab. 1. Inzidenz von systemischen Mykosen in einer Autopsiestudie [nach Koch et al.]

	1973–1980	1981–1991	1992–2001	1973–2001
Fallzahl	11	10	26	47
Inzidenz [%]	K. A.	K. A.	K. A.	0,98
Mittleres Alter [Jahre]	56,1	58,9	63,8	
Geschlecht m/w	9/2	7/3	16/10	32/15

her nur in Ausnahmefällen, heute aber immer häufiger beobachtet wird. Besorgniserregend sind die zunehmenden Lungennekrosen und -blutungen durch Aspergillus-Arten. Eine frühzeitige Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion ist häufig schwierig. Je früher aber eine systemische Mykose behandelt wird, um so größer ist die Chance, diese in den Griff zu bekommen.

Eine Autopsie-Studie am HUMAINE-Klinikum Bad Saarow (Tab. 1) bestätigt, dass lebensbedrohliche systemische Mykosen meist nicht rechtzeitig erkannt werden und dass sich das Erregerspektrum verändert hat. Zwischen 1973 und 2001 wurden 4813 Autopsien auf systemische Mykosen untersucht. Im Lauf des Untersuchungszeitraums

sank die Autopsiefrequenz von 80 % (1973–1991) auf etwa 28 % (1992–2001), sie liegt aber immer noch höher als der Bundesdurchschnitt von 3 %. In der Studie wurden insgesamt 47 systemische Mykosen (0,98 %) festgestellt, von denen die Hälfte direkt den Tod verursachte. Zu Lebzeiten der Patienten wurden nur 3 der 47 Mykosen (6,4 %) diagnostiziert.

Das Erregerspektrum der systemischen Mykosen hat sich im Untersuchungszeitraum verschoben: Bis 1980 gab es nur Candidosen, in den 1990er Jahren traten erste Aspergillosen auf und zwischen 1992 und 2001 gab es 9 Candidosen und 16 Aspergillosen (Tab. 1).

Auf dem Weg von der Kolonisation zur Infektion spielen Metabolismus, Mor-

phogenese, Pathogenitätsmechanismen wie Adhäsion und Invasion sowie die Wechselwirkungen von humanpathogenen Pilzen mit dem Immunsystem eine Rolle. Diese Faktoren werden im Schwerpunkt Mykologie der Deutschen Forschungsgemeinschaft seit 2003 intensiv erforscht. Bisher ist beispielsweise unbekannt, warum *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* besonders häufig zur Infektion des Menschen führen, viele andere Arten dagegen nicht. Das seit 2001 bestehende Nationale Referenzzentrum Systemische Mykologie (NRZSM) am Universitätsklinikum Göttingen arbeitet unter anderem daran, die Diagnostik zu verbessern und einfache Testverfahren zu entwickeln.

Quelle

Prof. Dr. Peter Kujath, Lübeck, Priv.-Doz. Stefan Koch, Bad Saarow, Prof. Dr. Uwe Groß, Göttingen, Pressekonferenz „Mykosen – die unterschätzte Gefahr“ anlässlich der 38. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMYG), Hamburg, 8. September 2004.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Nicht-vertebrale osteoporotische Fraktur

Therapie häufig nicht leitliniengerecht

Bei Patienten, die wegen eines Knochenbruchs am Oberschenkelhals oder Unterarm operiert werden, lässt sich mit relativ einfachen Maßnahmen wie einer Knochendichtemessung die Osteoporose-Therapie im Anschluss verbessern. Der Status quo und Strategien zur Verbesserung wurden auf einem von der Firma MSD veranstalteten Symposium im Rahmen des Deutschen Orthopädenkongresses 2004 diskutiert.

Obwohl Frakturen ein bekannter unabhängiger Risikofaktor für Osteoporose sind, erhalten Patienten mit nicht vertebralem Frakturen häufig keine leitliniengerechte Osteoporose-Medikation (Tab. 1). Das Fraktur-Register (FX-Register), das in Zusammenarbeit mehrerer Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Dachverband Osteologie) erstellt wird, erhob Daten

von 16 000 Patienten mit einer hüftgelenksnahen oder einer Unterarmfraktur an 400 Akut- und Rehakliniken im Zeitraum von April 2002 bis Mai 2003. Demnach bekamen nur 13,7 % bei Entlassung aus einer Akutklinik irgendeine Osteoporose-Medikation (Calcium, Vitamin D, Bisphosphonat oder selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren [SERM]). Bei den Rehakliniken bekamen wesentlich mehr Patienten eine entsprechende Therapie: Über ein Drittel der Patienten bekamen Calciumsalze und/oder Vitamin D, knapp 20 % wur-

den mit einer Bisphosphonat-Therapie (z. B. Alendronsäure [Fosamax®]) entlassen, selten wurden SERMs verschrieben, wobei eine Nachbeobachtung über 7 Monate zeigte, dass die Therapie in der ambulanten Weiterversorgung häufig wieder abgesetzt wurde.

An der chirurgischen Klinik und Poliklinik – Innenstadt, der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde versucht, durch ein Protokoll zum Vorgehen bei der Frakturversorgung diese Situation zu verbessern:

- Jeder stationäre Patient im Risikofaktoralter mit operativ versorgter Fraktur der Extremitäten soll eine Osteoporose-Diagnostik erhalten (z. B. Messung der Knochendichte)
- Gegebenenfalls soll eine Therapie gemäß den Leitlinien in der Klinik eingeleitet werden
- Dem Patienten soll die Therapie in einem Gespräch erläutert werden
- In einem Arztbrief soll eine entsprechende Empfehlung gegeben werden

Tab. 1. Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose (W/NW = Wirkung/Nebenwirkung, WK = Wirbelkörper) [nach Minne]

(Empfehlungsgrad A = hochwertige Metaanalysen, Reviews, randomisierte kontrollierte Studien, B = Beobachtungsstudien, hohe Qualität, C = Beobachtungsstudien, weniger hochwertig, jedoch konsistente und anwendbare Ergebnisse, D = Expertenmeinung)

	Studien*	Mehrere Studien	Konsistente Ergebnisse	Reduktion von Frakturen Wirbelkörper	Peripher	W/NW-Verhältnis	Klassifikation
Vitamin D/Calciumsalz	+	+	(+)		+	+	(A)
Alendronsäure	+	+	+	+	+	+	A
Risedronsäure	+	+	+	+	+	+	A
Raloxifen	+			+		+	A
Teriparatid	+	+	+	+	+	+	
Sexualhormone bei der Frau	+				+	+	(A)
Fluoride	+	+	-	+/-	-	+	B
Calcitonin (nasal)	+	-	-	+/-	-	+	B

*Prospektive kontrollierte randomisierte Doppelblindstudien

Die Messung der Knochendichte von 199 Patienten ergab, dass 95 % der Patienten eine Osteoporose (71 %) oder eine Osteopenie (24 %) hatten. Bei 82 % wurde eine Therapie noch während des stationären Aufenthalts eingeleitet und im Arztbrief vermerkt. Bei immerhin

76 % wurde die Behandlung auch fortgeführt.

Quelle

Prof. Dr. med. Helmut Minne, Bad Pyrmont, Prof. Dr. med. Ludger Pientka, Herne, Prof. Dr. med. Wolf Mutschler, München, Symposium

„Osteoporose – Evidenzbasierte Leitlinien Osteoporose: Effiziente Behandlungskonzepte zur optimalen Versorgung Ihrer Patienten“, veranstaltet von der Firma MSD im Rahmen des Deutschen Orthopädenkongresses 2004, Berlin, 22. Oktober 2004.

Bettina Polk, Stuttgart

Spontane bakterielle Peritonitis

Keine seltene Komplikation der Leberzirrhose

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ist die spontane bakterielle Peritonitis keine seltene Komplikation. Antibiotika der ersten Wahl sind Cephalosporine der Gruppe 3a oder Fluorchinolone. Betroffene Patienten haben eine hohe Rezidivrate und schlechte Prognose, so dass immer eine Lebertransplantation diskutiert werden sollte.

Von einer spontanen bakteriellen Peritonitis spricht man, wenn eine Verletzung der Integrität oder eine direkte Infektion eines intraabdominellen Organs als Ursache einer Peritonitis ausgeschlossen ist. Eine solche primäre Peritonitis entwickelt sich meist auf dem Boden einer portalen Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites.

Die Pathogenese ist multifaktoriell, wobei die Invasion von Darmerregern bei bakterieller Fehlbesiedlung des Darms und gestörten Abwehrmechanismen eine wichtige Rolle spielt. Aber auch eine unkontrollierte Bakteriämie als Folge einer herabgesetzten Clearance von Bakterien bei Patienten mit Leberzirrhose kann zu einer Infektion des Aszites auf hämatogenem Wege führen. Dazu kommt, dass portosystemische Shunts Blut aus dem Darm an der Leber als na-

türlichem Filter vorbeileiten, so dass Erreger aus dem Respirations- oder Urogenitaltrakt direkt auf dem Blutweg den Aszites besiedeln können.

Die klinischen Symptome sind oft blande, da die Entzündungsreaktion bei Patienten mit Leberzirrhose durch vielerlei Mediatoren supprimiert wird. Typische Symptome, die auf eine spontane bakterielle Peritonitis hinweisen können, sind subfebrile Temperaturen, eine geringe Erhöhung der Entzündungsparameter, eine Verschlechterung einer bestehenden hepatischen Enzephalopathie, ein Abfall der Thrombozyten und eine Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion.

Gesichert wird die Diagnose durch eine Aszitespunktion. Granulozyten > 250/µl im Aszites weisen auf eine spontane bakterielle Peritonitis hin. Die Glucose-

Konzentration im Aszites ist vermindert, der Lactatgehalt und der LDH-Spiegel sind erhöht. Es sollte immer eine mikrobiologische Diagnostik veranlasst werden. Die häufigsten Erreger sind Escherichia coli, gefolgt von Streptokokken, Pneumokokken und Klebsiellen. Seltenere sind Enterokokken und Anaerobier. Therapeutisch sind Cephalosporine der Gruppe 3a Mittel der ersten Wahl (1 x 2 g Ceftriaxon i. v./Tag, 3 x 2 g Cefotaxim i. v./Tag). Als Alternative können Ampicillin-Betalactamase-Hemm-Kombinationen (3 x 2,2 g Amoxicillin/Clavulansäure i. v. Tag oder 3 x 3 g Ampicillin/Sulbactam i. v./Tag) oder Fluorchinolone der Gruppe 2/3 (2 x 400 mg Ciprofloxacin i. v./Tag, 2 x 500 mg Levofloxacin i. v./Tag) gegeben werden. Bei gutem Ansprechen kann die Therapie bereits nach 5 Tagen abgesetzt werden. Aminoglykoside sollten wegen des Risikos einer Verschlechterung der Nierenfunktion und der Entstehung eines hepatorenalen Syndroms nicht eingesetzt werden.

Die Prognose der spontanen bakteriellen Peritonitis ist mit einer Krankenhausletalität von 20 % ungünstig. Die häufigsten Komplikationen sind das hepatorenale Syndrom und die Öso-

phagusvarizenblutung. Durch die Substitution von Albumin (1–1,5 g/kg Körpergewicht) kann das Risiko eines hepatorenenalen Syndroms vermindert und die Prognose verbessert werden. Wegen des hohen Rezidivrisikos (ca. 70 %/Jahr) sollte bei Patienten, die eine spontane bakterielle Peritonitis überlebt

haben, immer eine *Lebertransplantation* erwogen werden. Eine *langfristige Antibiotika-Prophylaxe* wird nur bei häufigen Rezidiven und bei Patienten vor einer geplanten Lebertransplantation empfohlen. Bei Endoskopien oder Blutungen sollte jedoch eine kurzfristige Antibiotika-Prophylaxe mit Ceftriaxon

oder Amoxicillin/Betalactamase-Inhibitor durchgeführt werden.

Quelle

Glück T. Spontane bakterielle Peritonitis. 1. Potsdamer Gastroenterologisches Seminar, Potsdam, 10. September 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

PERTINENT

Perindopril verbessert Endothelfunktion

In der PERTINENT-Studie (Perindopril, thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial), einer Substudie der EUROPA-Studie (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease), konnte gezeigt werden, dass der ACE-Hemmer Perindopril bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit biochemische Parameter, die in Prozesse wie Entzündung und Thrombose involviert sind, beeinflusst.

Die beiden wichtigsten Parameter der Endothelfunktion sind:

- Apoptose-Rate
- Aktivität und Expression von NO-Synthase

In der EUROPA-Studie konnte bei 12 218 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit gezeigt werden, dass eine Langzeitbehandlung mit dem ACE-Hemmer Perindopril (Coversum®, 8 mg/Tag) die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo senkt. In einer Substudie der EUROPA-Studie wurden Proben von 43 Patienten der Perindopril-Gruppe und 44 Patienten der

Placebo-Gruppe weiter analysiert. Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben eine erhöhte Apoptose-Rate und eine verminderte Expression und Aktivität der NO-Synthase. Nach einem Jahr Perindopril-Therapie war, so das Ergebnis der untersuchten Proben, die Apoptose-Rate signifikant vermindert und die Aktivität und Expression der NO-Synthase deutlich erhöht. Dies bedeutete eine Stabilisierung der Endothelfunktion und letztendlich eine Verhinderung atherosklerotischer Veränderungen. Zusätzlich kam es zu einer signifikanten Reduktion von Angiotensin-II-Spiegeln, einem An-

stieg von Bradykinin und einem Abfall von Tumornekrosefaktor alpha. Angiotensin II wiederum beeinflusst die Apoptose-Rate, während Bradykinin und Tumornekrosefaktor alpha auf die NO-Synthase wirken. Der von-Willebrand-Faktor, ein typischer Marker der Endotheldysfunktion, war in der Perindopril-Gruppe nach einem Jahr signifikant reduziert.

Die Ergebnisse der PERTINENT-Studie zeigen also, dass das Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit mit endothelialer Dysfunktion und Veränderungen biochemischer Parameter einhergeht. Der ACE-Hemmer Perindopril modifiziert diese biochemischen Parameter, die in Prozesse wie Entzündung und Thrombose involviert sind, und bessert die Funktionsstörung des Endothels, möglicherweise durch eine Erhöhung des Bradykinin-Spiegels.

Quelle

Ferrari R, PERTINENT, ESC 2004, München, 31. August 2004.

sh

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-252

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 928-28, Fax (083 95) 7644.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 101061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die

der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen