

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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



Lacosamid

Autoimmunhepatitis

Sanierung MRSA-positiver Patienten

Hemmung des RAA-Systems nach Myokardinfarkt

Arzneimittel-freisetzende Stents bei Diabetikern

**Interleukin-6-Rezeptorblocker zur Therapie der
rheumatoiden Arthritis**

5

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 5
Mai 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhausen, Hachenburg

Thromboembolien bei internistischen Patienten 155

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Günter Krämer, Zürich, und Tanja Sauße, Stuttgart

Lacosamid 157

Neues Antiepileptikum zur Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen

Zertifizierte Fortbildung 163



Übersichten

Jawid Omary und Christian Rust, München

Autoimmunhepatitis 165

Nils-Olaf Hübner, Kathrin Wander, Sylvia Ryll und Axel Kramer, Greifswald

Sanierung von MRSA-positiven Patienten 171

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen

Hemmung des RAA-Systems nach Myokardinfarkt? 178

Referiert & kommentiert

Aus Forschung & Entwicklung 180

Therapiehinweise 183

Kongresse, Symposien, Konferenzen 185

Impressum 188

Thromboembolien bei internistischen Patienten

Die unterschätzte Gefahr

Glaubt man den Angaben der Haftpflichtversicherer, so ist die fehlende oder nicht adäquat durchgeführte Thromboseprophylaxe eine der häufigsten Ursachen haftungsrechtlicher Auseinandersetzungen. Und aus klinischer Sicht zeigen Sektionsstatistiken, dass 75% der fatalen Lungenembolien bei nichtchirurgischen Patienten entdeckt werden. Mit anderen Worten, die Lungenembolie ist die am häufigsten vermeidbare Todesursache bei stationären internistischen Patienten. Schon daraus ergibt sich, dass beim Thema „Thromboseprophylaxe“ eine gewisse Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit besteht, so das Fazit bei der 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase-Forschung e. V. (4. bis 7. Februar 2009 in Wien).

Bei mittlerem und hohem Thromboserisiko

Grundsätzlich gilt, dass bei allen chirurgisch-orthopädischen und internistischen Patienten bei einem mittleren oder hohen Thromboserisiko die Indikation für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe besteht. Doch bei internistischen Erkrankungen ist die Risikostratifizierung und somit die Indikationsstellung nicht immer so klar definiert wie bei chirurgischen oder orthopädischen Patienten. Der klinische Alltag zeigt aber, dass bei internistischen Patienten das Thromboserisiko und somit auch der Stellenwert einer Thromboembolieprophylaxe häufig unterschätzt wird.

Um das individuelle Risiko für eine thromboembolische Komplikation zu erfassen, muss bei jedem Patienten nach expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren gefahndet werden. Dabei wird das expositionelle Risiko durch Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs beziehungsweise des Traumas oder bei internistischen Patienten durch die Art und Schwere der Erkrankung und das Ausmaß der Immobilisierung charakterisiert. Das dispositionelle Risiko hingegen wird durch patientenbezogene Faktoren wie Alter, Adipositas oder das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie bestimmt. Während expositionelle Risikofaktoren zeitlich begrenzt wirken, besteht das dispositionelle Risiko im Allgemeinen dauerhaft, um nicht zu sagen lebenslang.

Relativ selten, aber absolut häufig!

Das absolute Thromboserisiko für Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen ist zwar im Vergleich zu jenem bei Patienten mit Traumata oder chirurgisch-orthopädischen Eingriffen mit 10 bis 15% eher gering. Doch nur ein Viertel der tatsächlich auftretenden Thrombosen ist durch eine Operation oder ein Trauma bedingt. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einer thromboembolischen Komplikation leidet an internistischen Erkrankungen.

Nach den derzeit gültigen Leitlinien wird eine Thromboseprophylaxe für alle Patienten über 40 Jahre mit akuten internistischen Erkrankungen empfohlen. Dazu gehören insbesondere Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV, mit akuten respiratorischen Erkrankungen, insbesondere Pneumonien, mit Sepsis, rheumatischen Erkrankungen, ischämischen Insulten oder einem Tumorleiden. Bei solchen Patientengruppen können mit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bis zu 60% der thromboembolischen Ereignisse verhindert werden.

Besonders gefährdet für eine thromboembolische Komplikation sind Tumorpatienten. Bei ihnen ist das Risiko um das 4- bis 7-fache erhöht. Durch eine chemotherapeutische Behandlung und insbesondere auch durch den Einsatz neuerer antineoplastischer Substanzen wie beispielsweise Angiogenese-Inhibitoren oder immunmodulierender Substanzen wird dieses Risiko zusätzlich erhöht.

Kontrolle der Thrombozytenzahl

Aus Gründen der Praktikabilität haben sich heute bei der medikamentösen Thromboseprophylaxe niedermolekulare Heparine durchgesetzt und auch bewährt. Um die gefürchtetste Komplikation einer Heparin-Gabe, nämlich die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II) möglichst frühzeitig zu erfassen, müssen bei jedem Patienten 2- bis 3-mal wöchentlich die Thrombozytenzahlen kontrolliert werden. Sinken diese um mehr als 50% des Ausgangswerts beziehungsweise auf weniger als $100\,000/\text{mm}^3$, so muss zumindest der Verdacht auf eine HIT Typ II geäußert und deshalb die Heparin-Gabe sofort beendet werden. Wegen des dramatischen Krankheitsverlaufs besteht keine Zeit, die Resultate spezieller Laboruntersuchungen abzuwarten.

Und welchen Stellenwert haben heute im Zeitalter der Heparin-Gabe noch physikalische Prophylaxemaßnahmen? Diese sind sicherlich keinesfalls out. Doch die Maßnahmen zur Verbesserung des venösen Rückflusses, zum Beispiel das Anlegen von medizinischen Thromboseprophylaxe-Strümpfen, können bei Patienten mit mittlerem oder hohem Thromboserisiko die pharmakologische Prophylaxe keinesfalls ersetzen; allerdings können sie deren Wirkung verstärken. Deshalb sollte auf den Einsatz solcher physikalischen Maßnahmen nicht verzichtet werden.

Neue Substanzen noch nicht für internistische Patienten

Seit Kurzem stehen zwei neue Substanzen für die Thromboseprophylaxe zur Verfügung, nämlich der Thrombininhibitor Dabigatran und der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban. Beide Substanzen werden oral gegeben. Da die Wirkung sehr rasch eintritt, genügt es, die erste Dosis postoperativ zu verabreichen. Ein weiterer wesentlicher Vorteil besteht darin, dass diese Substanzen keine HIT Typ II auslösen können, so dass auch die ansonsten notwendige Kontrolle der Thrombozytenzahl entfällt. Doch bisher sind die Substanzen nur für Patienten mit elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz und nicht für internistische Indikationen zugelassen. Es ist auch noch nicht absehbar, wann sie eine entsprechende Indikationserweiterung erfahren werden.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Lacosamid

Neues Antiepileptikum zur Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen

Günter Krämer, Zürich, und Tanja Saußele, Stuttgart

Lacosamid (Vimpat®) ist seit Anfang September 2008 in Deutschland zur antiepileptischen Add-on-Therapie bei Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 16 Jahren zugelassen.

Für das Antiepileptikum wurden zwei neue Wirkungsmechanismen beschrieben. Neben einer Verstärkung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle bindet Lacosamid an das Collapsin-response-mediator-Protein-2 (CRMP-2). Dieses Protein ist Bestandteil der neuronalen Signaltransduktionskaskade und ihm werden neuroprotektive Effekte zugeschrieben. In doppelblinden, Plazebo-kontrollierten und randomisiert durchgeführten Studien konnte bei Patienten mit fokaler Epilepsie, die bereits erfolglos zahlreiche andere Antiepileptika eingenommen und nach wie vor mehrere Anfälle pro Monat hatten, durch Lacosamid die Anfallshäufigkeit signifikant reduziert werden.

Arzneimitteltherapie 2009;27:157–62.

Epilepsien sind eine Gruppe von ätiologisch und prognostisch unterschiedlichen Krankheitsbildern, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle ohne erkennbare Auslöser gekennzeichnet sind. Die weltweite Inzidenz liegt bei knapp 1%, in Deutschland sind ungefähr 600 000 bis 800 000 Menschen betroffen. Bei der Entstehung spielen sowohl genetische Faktoren als auch erworbene Läsionen des Zentralnervensystems eine Rolle. Bei einem epileptischen Anfall treten anfallsartig Funktionsänderungen des Gehirns auf, die durch eine unphysiologische fokale oder generalisierte Synchronisierung der bioelektrischen Aktivität einer Vielzahl von Neuronen verursacht werden.

Während insgesamt 60 bis 70% aller Menschen mit Epilepsie durch Antiepileptika erfolgreich behandelt werden können, ist die Prognose bei fokalen Anfällen im Erwachsenenalter deutlich ungünstiger. Prototyp der Epilepsien mit fokalen Anfällen ist die Temporallappenepilepsie, die häufigste Epilepsieform im Erwachsenenalter überhaupt. Deutlich seltener sind Epilepsien mit vom Frontal-, Parietal- oder Okzipitallappen ausgehenden Anfällen. Viele dieser Patienten müssen dauerhaft nicht nur ein Medikament, sondern mehrere Antiepileptika einnehmen, werden aber dennoch nicht anfallsfrei.

Antiepileptika dienen der symptomatischen Behandlung verschiedener Epilepsieformen. Sie wirken entweder hemmend auf die Erregbarkeit von Neuronen und/oder dämpfend auf die räumliche Ausbreitung der Erregung. Angriffspunkte sind dabei Ionenkanäle (z. B. Kalium-, Natrium-, oder Calciumionenkanäle) oder Neurotransmitter-Rezeptoren (z. B. NMDA- oder GABA-Rezeptoren).

Für Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz einer antiepileptischen Therapie nicht anfallsfrei werden, steht nun das neue Antiepi-

leptikum Lacosamid für eine Zusatztherapie zur Verfügung. Lacosamid besitzt nach bisherigem Wissenstand einen neuartigen, dualen Wirkungsmechanismus; es erhöht die langsame Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und bindet an das neuronale Protein CRMP-2.

Pharmakodynamik

Lacosamid (R-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamid) ist eine mit einer besonderen Funktion verknüpfte, sogenannte funktionalisierte Aminosäure (Abb. 1), die speziell als antikonvulsiv wirksamer Arzneistoffkandidat synthetisiert wurde. Die antiepileptische Wirksamkeit beruht auf zwei verschiedenen, neuen Wirkungsmechanismen. Zum einen führt Lacosamid zur Steigerung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle, ohne die schnelle Inaktivierung zu beeinflussen, die beispielsweise den Angriffspunkt für klassische Natriumkanalblocker wie Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin darstellt (Abb. 2) [1–6]. Dadurch kommt es zu einer Herabsetzung der pathophysiologisch erhöhten neuronalen Aktivität, einer Normalisierung der Aktivierungsschwelle und dadurch zu einer Stabilisierung des Membranpotenzials. Zum anderen bindet Lacosamid an CRMP(collapsin response mediator protein)-2, ein Phosphoprotein, das an der neuronalen Differenzierung und Vernetzung beteiligt ist. Da der neuronale Zelluntergang, insbesondere bei immer wiederkehrenden Anfällen, bei der Pathophysiologie der Epilepsie eine wichtige Rolle spielt, könnte diese CRMP-Bindung von klinischer

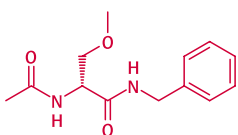


Abb. 1. Lacosamid

Dr. Günter Krämer, Schweizer Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, Schweiz, E-Mail: g.kraemer@swissep.ch

Dr. Tanja Saußele, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

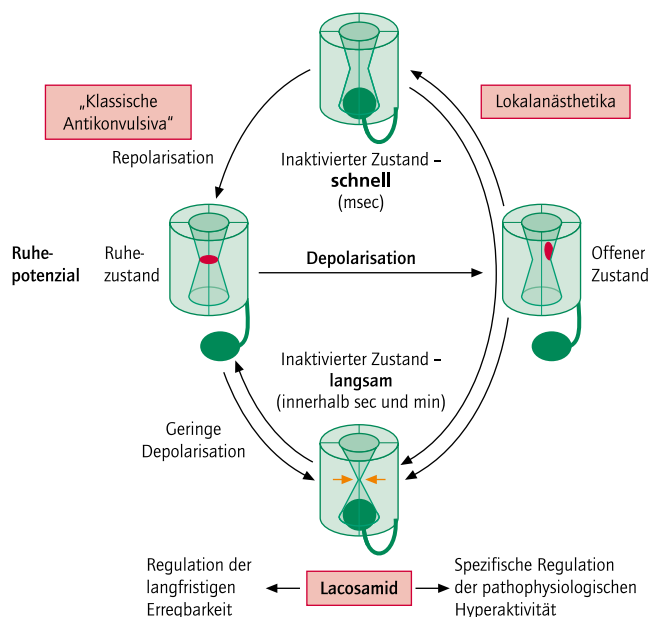


Abb. 2. Spannungsabhängige Natriumkanäle befinden sich, abhängig vom Membranpotenzial und der neuronalen Aktivität, in einem unterschiedlichen Zustand. Im Ruhepotenzial sind Natriumkanäle geschlossen und können durch Depolarisation geöffnet werden; dabei fließen Natriumionen in die Zelle. Die Kanäle werden innerhalb weniger Millisekunden von der Innenseite der neuronalen Zellmembran her geschlossen und gehen in den schnell inaktivierten Zustand über; von diesem Zustand aus können sie nicht aktiviert werden. Durch Repolarisation gelangt das Membranpotenzial zurück zum Ruhezustand. Durch eine langsame Depolarisation oder wiederholte neuronale Aktivität kann der Natriumkanal innerhalb von Sekunden oder Minuten in den langsam inaktivierten Zustand übergehen; dabei wird der Kanal im Inneren der Pore geschlossen. Arzneistoffe können entweder den geöffneten Kanal blockieren (z. B. Lokalanästhetika), die schnelle Inaktivierung („klassische“ Antikonvulsiva) oder die langsame Inaktivierung (Lacosamid) verstärken.

Relevanz sein. Im Tiermodell konnte beispielsweise durch Lacosamid eine Verminderung des Neuronenverlusts nach einem Status epilepticus nachgewiesen werden.

Pharmakokinetik

Die Resorption von Lacosamid aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell, mit einem vernachlässigbaren First-Pass-Effekt. Wichtige pharmakokinetische Daten von Lacosamid sind in **Tabelle 1** dargestellt. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt fast 100% und wird durch eine gleichzeitige Nahrungszufuhr nicht beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,5 bis 4 Stunden erreicht, wobei die erzielten Plasmakonzentrationen linear dosisabhängig sind. Für die intravenöse Applikation liegt dieser konzentrationsabhängige Dosisbereich zwischen 50 und 300 mg, für die orale Formulierung zwischen 100 und 800 mg [1–6]. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,6 l/kg Körpergewicht (KG) [3, 10].

Lacosamid und sein pharmakologisch inaktiver Hauptmetabolit O-Desmethyl-Lacosamid, der mit einem Anteil von etwa 30% entsteht, werden hauptsächlich renal ausgeschieden. Die Bildung von O-Desmethyl-Lacosamid erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C19. Dieser Stoffwechselweg scheint jedoch nur eine nachran-

gige Rolle zu spielen, da bei Patienten, die zu den „poor metabolizern“ (kein funktionsfähiges CYP2C19) oder „extensive metabolizern“ (normale Metabolisierer) von CYP2C19 gehören, kein klinisch relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Lacosamid gefunden wurde [3, 10]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 13 Stunden und ermöglicht eine zweimal tägliche Dosierung. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden ungefähr nach drei Tagen erreicht ($5 \times 13 = 65$ Stunden). Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich [1–5]; bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) soll die Lacosamid-Dosis 250 mg pro Tag nicht überschreiten [3, 10]. In Studien bei älteren Patienten war die AUC um etwa 25% erhöht, ohne dass die renale Clearance wesentlich verändert war. Deshalb ist eine Dosisreduktion bei Älteren grundsätzlich nicht erforderlich [3, 10].

Die Proteinbindung von Lacosamid liegt unter 15%.

Interaktionen

Aufgrund der geringen Plasmaproteinbindung ist das Potenzial für Arzneistoffinteraktionen mit Wirkstoffen, die eine hohe Plasmaproteinbindung aufweisen, minimal [1–6, 10]. In klinischen Interaktionsstudien sind keine Effekte von Lacosamid auf die Pharmakokinetik anderer Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproinsäure, Levetiracetam, Lamotrigin, Topiramat oder Phenytoin beobachtet worden [3–5]. CYP-Isoenzyme werden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen von Lacosamid weder inhibiert noch induziert. Die Pharmakokinetik von Lacosamid kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung anderer, enzyminduzierender Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital verändert werden; in einer Populationsanalyse wurde eine 25%ige Verringerung der systemischen Lacosamid-Exposition beobachtet [4, 10].

Auch wurden keine klinisch relevanten Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva, Metformin oder Digoxin beschrieben. Durch Omeprazol wurde eine AUC-Erhöhung von Lacosamid beobachtet, die aber wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz ist.

Arzneimittel, die mit einer Verlängerung des PR-Intervalls in Zusammenhang gebracht werden (Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin), und Klasse-I-Antiarrhythmika sollten zusammen mit Lacosamid nur unter Vorsicht angewendet werden, bislang ist jedoch in klinischen Studien kein er-

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Lacosamid (oral) [2, 10]

Maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$)	Dosisproportional
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($t_{\max}$)	0,5–4 h
Plasmaproteinbindung	< 15%
Verteilungsvolumen	0,6 l/kg
Metabolismus	Noch nicht vollständig geklärt; < 30% O-Desmethylierung durch CYP2C19
Ausscheidung	90% über Urin als unverändertes Lacosamid und Metaboliten
Halbwertszeit	Ungefähr 13 h

höhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet worden, die mit einer Verlängerung des PR-Intervalls assoziiert sind, wie ein atrioventrikulärer Block oder Synkopen [10].

Klinische Wirksamkeit

Lacosamid oral

Bisher wurden drei große multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von oral applizierbarem Lacosamid durchgeführt (Tab. 2) [5, 8, 9]. An den Studien nahmen jeweils über 400 Patienten teil, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung litten, die trotz der Einnahme von ein bis drei Antiepileptika nicht kontrolliert werden konnten. Zu diesen antiepileptischen Wirkstoffen gehörten sowohl „alte“ oder etablierte Wirkstoffe wie Carbamazepin, Phenytoin oder Valproinsäure als auch „neue“ Wirkstoffe wie Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin oder Topiramat. Seit der Diagnosestellung hatten 32% der Patienten bereits vier bis sechs verschiedene Antiepileptika eingenommen und 45% der Patienten sogar Erfahrungen mit über sieben verschiedenen antiepileptisch wirksamen Arzneistoffen. Die Patienten litten im Durchschnitt 20 Jahre an Epilepsie und hatten durchschnittlich vier fokale Anfälle innerhalb von 28 Tagen. Anfallsfreie Zeiträume acht Wochen vor Beginn der Studie oder während einer achtwöchigen Beobachtungsphase zu Beginn der Studie waren kürzer als 21 Tage. Nach der achtwöchigen Beobachtungsphase erhielten die Patienten zusätzlich entweder Lacosamid oder Placebo. Die Lacosamid-Dosis wurde dabei innerhalb von sechs Wochen pro Woche jeweils um 100 mg pro Tag bis zur jeweiligen Zieldosis erhöht. Bei einer Lacosamid-Zieldosis unter 600 mg erfolgte in den ersten Wochen eine Placebo-Einnahme. Auf die Titrationsphase folgte eine zwölfwöchige Erhaltungsphase. Die Wirksamkeit von Lacosamid wurde in den verschiedenen Studien anhand der Änderung der Anfallshäufigkeit untersucht. Im Anschluss an die jeweilige Studie bestand für die Patienten die Möglichkeit an einer offenen Verlängerungsstudie teilzunehmen.

An der Studie SP667 nahmen 421 Patienten aus verschiedenen europäischen Ländern und den USA teil, die trotz der Einnahme von ein (16%) oder zwei Antiepileptika (84%) 11 bis 13 epileptische Anfälle innerhalb der achtwöchigen Be-

Tab. 2. Überblick über Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Lacosamid-Studien [5, 8, 9]

Studie	Ort	Lacosamid-Dosen	Patienten [n] (ITT)
SP667 (Phase II)	USA, Europa	200 mg/d 400 mg/d 600 mg/d	421
SP755 (Phase III)	Europa, Australien	200 mg/d 400 mg/d	477
SP754 (Phase III)	USA	400 mg/d 600 mg/d	402

ITT: Intention-to-treat-Gruppe

obachtungsphase hatten [5]. Die Patienten erhielten zusätzlich randomisiert über 21 Wochen entweder

- 200 mg/Tag Lacosamid,
- 400 mg/Tag Lacosamid,
- 600 mg/Tag Lacosamid oder
- Placebo.

Primäre Endpunkte waren die Reduktion der Anfallshäufigkeit innerhalb von 28 Tagen und die Ansprechrate, definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit. Sekundäre Endpunkte waren beispielsweise die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit, das Erreichen eines anfallsfreien Status und der Anteil anfallsfreier Tage.

Patienten, die 400 mg oder 600 mg Lacosamid pro Tag einnahmen, erreichten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit innerhalb von 28 Tagen sowie eine signifikante Ansprechrate (Tab. 3).

Für die Patienten, die die Studie gemäß dem Studienprotokoll beendeten (Per-Protokoll-Analyse), war die Lacosamid-Behandlung sogar noch deutlicher wirksam. Annähernd 50% der Patienten, die 400 mg oder 600 mg Lacosamid pro Tag einnahmen, erreichten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50% (Abb. 3).

In der Studie SP755 wurden 485 Patienten aus Europa und Australien mit fokalen Epilepsien, die bis zu drei verschiedene Antiepileptika einnahmen, 18 Wochen lang zusätzlich mit 200 mg Lacosamid täglich, 400 mg Lacosamid täglich oder Placebo behandelt [2, 12].

Bei den Patienten, die Lacosamid einnahmen, konnte die Anfallshäufigkeit innerhalb von 28 Tagen gegenüber Pla-

Tab. 3. Reduktion der Krampfanfälle und der Anfallshäufigkeit durch Lacosamid in der Studie von Ben-Menachem et al. [5]¹

	Placebo (n=96)	Lacosamid 200 mg/d (n=107)	Lacosamid 400 mg/d (n=107)	Lacosamid 600 mg/d (n=105)
Reduktion der Krampfanfälle innerhalb von 28 Tagen [%]	10,0	26,0	39,0	40,0
p-Wert vs. Placebo		0,101 (n. s.)	0,0023	0,0084
Patienten mit 50%iger Reduktion der Anfallshäufigkeit [%]	21,9	32,7	41,1	38,1
p-Wert vs. Placebo		0,0899 (n. s.)	0,0038	0,0141
Patienten mit 75%iger Reduktion der Anfallshäufigkeit [%]	6,3	11,2	22,4	16,2
p-Wert vs. Placebo		0,2356	0,0020	0,0334

n. s.: nicht signifikant; ¹: Intention-to-treat-Analyse

zebo signifikant reduziert werden (200 mg/Tag, $p \leq 0,022$; 400 mg/Tag, $p \leq 0,033$) (Abb. 3). In der 400-mg-Gruppe erreichten innerhalb von 28 Tagen signifikant mehr Patienten eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich mit Placebo ($p \leq 0,006$). Die Per-Protokoll-Analyse ergab bei den Patienten der 400-mg-Gruppe eine Ansprechrates von 46% [8, 9, 12].

Vor Kurzem wurde eine dritte US-amerikanische Studie mit 405 Patienten beendet (SP754), die zusätzlich randomisiert täglich 400 mg Lacosamid, 600 mg Lacosamid oder Placebo erhielten [8, 9, 11]. Die Ergebnisse waren ähnlich wie in den beiden anderen Studien mit signifikanten Ansprechrates bei den Patienten der Verum-Gruppen. Die Per-Protokoll-Analyse ergab eine um mindestens 50% reduzierte Anfallshäufigkeit bei 40% der Patienten mit 400 mg Lacosamid pro Tag und bei 51% der Patienten, die 600 mg Lacosamid pro Tag einnahmen, im Vergleich mit 18% in der Placebo-Gruppe.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Änderung der Anfallshäufigkeit, betrug bei den Patienten, die täglich 400 mg Lacosamid erhielten, 39,6%, bei den Patienten der 600-mg-Lacosamid-Gruppe 50% und bei den Patienten der Placebo-Gruppe 21,7% (Abb. 3).

Die gepoolten Daten aller drei Phase-III-Studien zeigen, dass insgesamt 34% der Patienten, die 200 mg Lacosamid einnahmen, und 40% der 400-mg-Lacosamid-Gruppe einen mindestens 50%igen Rückgang der Anfallshäufigkeit erreichten, gegenüber insgesamt 23% der Patienten, die Placebo einnahmen [8, 9].

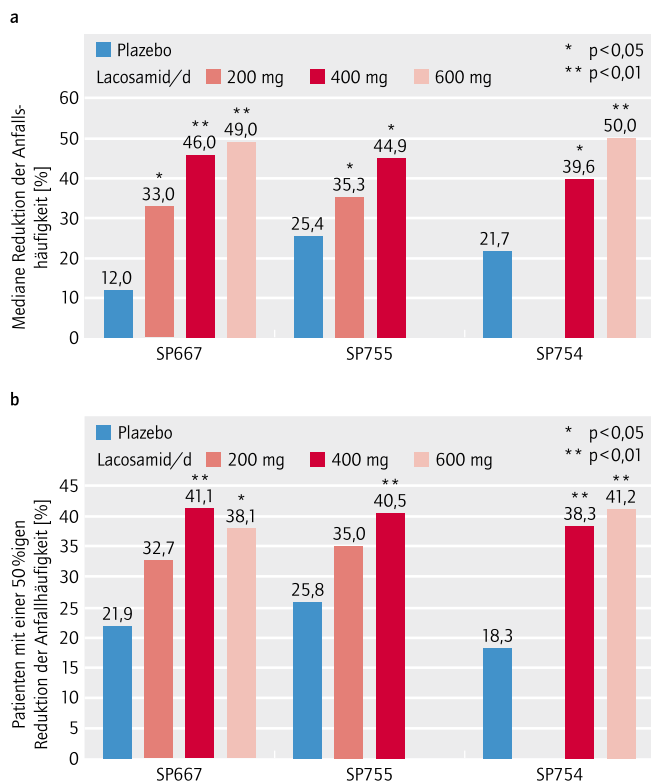


Abb. 3.

a. Mediane Reduktion der Anfallsrate der Patienten, die an den Studien SP667, SP754 und SP755 teilgenommen haben (Per-Protokoll-Analyse) [nach 8, 9];

b. Anteil der Patienten mit einer 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit (Intention-to-treat-Analyse) [nach 8, 9, 11, 12]

Lacosamid i. v.

In zwei Studien wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von intravenös appliziertem Lacosamid zum kurzfristigen Ersatz der oralen Applikation untersucht. Dabei wurde eine Studie randomisiert und Placebo-kontrolliert und die andere offen durchgeführt [2, 4, 6].

In der multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie erhielten 60 Patienten, die an einer offenen Verlängerungsstudie mit Lacosamid teilnahmen, bis zu zwei Tage lang doppelblind entweder

■ Lacosamid (i. v.) und Placebo (oral) oder

■ Lacosamid (oral) und Placebo (i. v.)

Eine Hälfte der Patienten erhielt Infusionen über 60 Minuten, die andere Hälfte über 30 Minuten. Die Lacosamid-Dosis blieb bei jedem Patienten gleich (100–300 mg zweimal täglich).

In der offenen Studie erhielten 160 Patienten Lacosamid i. v. (100–400 mg zweimal täglich) für einen Zeitraum von bis zu fünf Tagen mit einer Infusionsdauer von 10, 15 oder 30 Minuten.

Beide Applikationsarten waren bioäquivalent. Zudem waren sowohl die Sicherheit als auch die Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Lacosamid in beiden Studien vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studien zur oralen Darreichungsform.

Intravenöses Lacosamid stellt somit eine gute Alternative für Patienten dar, die vorübergehend nicht in der Lage sind, Lacosamid oral einzunehmen, beispielsweise nach einem operativen Eingriff.

Weitere Indikationen

Daten präklinischer und klinischer Studien ergaben Hinweise darauf, dass Lacosamid auch für weitere Indikationen wie diabetische Polyneuropathie, Fibromyalgie, Arthrose-schmerzen oder zur Migräneprophylaxe wirksam sein könnte.

Ein Zulassungsantrag für die Indikation diabetische Polyneuropathie wurde jedoch zunächst zurückgezogen, weil der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA die bisher vorliegenden Daten für Lacosamid als nicht ausreichend überzeugend bewertete.

Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit oral verabreichtem Lacosamid, die insgesamt bei mehr als 10% der Patienten dosisabhängig auftraten, waren Schwindel, Kopfschmerzen, Diplopie und Übelkeit. Eine Übersicht über häufig aufgetretene unerwünschte Wirkungen in den drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien ist in Tabelle 4 zusammengestellt.

Bei den Patienten traten im Untersuchungszeitraum keine klinisch relevanten Veränderungen des Körpergewichts, der Laborparameter oder Vitalparameter auf. Im EKG war hingegen ein geringer, dosisabhängiger Anstieg des PR-Intervalls zu beobachten [5, 8–10]. Bei Patienten mit einem AV-Block 2. oder 3. Grads ist Lacosamid deshalb, wie auch andere Antiepileptika (z. B. Carbamazepin oder Phenytoin), kontraindiziert [10].

Tab. 4. Häufige unerwünschte Ereignisse (> 5 %) während der Behandlungsphase (gepoolte Daten der Studien SP667, SP754 und SP755) [8, 9]

	Plazebo (n = 364) [%]	Lacosamid 200 mg/d (n = 270) [%]	Lacosamid 400 mg/d (n = 471) [%]	Lacosamid 600 mg/d (n = 203) [%]	Lacosamid Gesamt (n = 944) [%]
Neurologische Symptome					
Schwindel	8,2	15,9	29,5	52,7	30,6
Kopfschmerz	8,8	11,1	13,8	12,3	12,7
Koordinationsstörungen	1,6	4,1	7,2	15,3	8,1
Müdigkeit	4,7	5,2	8,1	7,9	7,2
Tremor	4,1	3,7	6,2	11,8	6,7
Nystagmus	3,8	2,2	4,5	10,3	5,1
Visuelle Symptome					
Doppelbildersehen	1,9	6,3	10,4	16,3	10,5
Verschwommensehen	2,2	2,2	8,5	16,3	8,4
Gastrointestinale Symptome					
Übelkeit	4,4	7,4	11,3	17,2	11,4
Erbrechen	2,5	5,9	8,5	15,8	9,3
Allgemeine Symptome					
Erschöpfung	5,8	7,0	7,2	14,8	8,8
Infektionen					
Nasopharyngitis	5,8	6,3	7,6	4,4	6,6

Insgesamt beendeten 17,1% der Patienten, die an einer der Plazebo-kontrollierten Studien mit oral verabreichtem Lacosamid teilnahmen, die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen. Die Patienten brachen die Studien am häufigsten wegen Schwindel ab (5,9%); die Abbruchraten lagen in der Plazebo-Gruppe bei 4,9%, und in den Lacosamid-Gruppen bei 8,1% (200 mg), 17,2% (400 mg) und 28,6% (600 mg) [8, 9].

90% aller Patienten, die eine Plazebo-kontrollierte Studie mit oralem Lacosamid beendeten, nahmen an der offenen Verlängerungsstudie mit Lacosamid teil. Diese ist über einen Zeitraum von acht Jahren geplant, somit werden Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Lacosamid zur Verfügung stehen. Die Retentionsrate lag 30 Monate nach dem Beginn der Phase-II-Studie SP667 bei ungefähr 60% [8, 9].

Indikation und Dosierung

Anfang September 2008 erfolgte für Lacosamid (Vimpat®) die Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA). Der Arzneistoff ist für Patienten mit Epilepsien ab 16 Jahre für eine zweimal tägliche Dosierung zugelassen als ergänzende (Add-on-)Therapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Zulassung besteht für Tabletten (50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg), Sirup (15 mg/ml) sowie eine Infusionslösung (10 mg/ml). Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 50 mg Lacosamid empfohlen, die dann wöchentlich in Schritten von zweimal täglich 50 mg Lacosamid erhöht werden kann.

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 400 mg Lacosamid (zweimal täglich 200 mg) [4, 7, 10].

Kosten der Therapie

Die Kosten einer Zusatzbehandlung mit Lacosamid liegen in derselben Größenordnung wie für andere neue Wirkstoffe (z. B. Levetiracetam). Eine Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Lacosamid führt zu Tagestherapiekosten von 6,45 Euro. Eine Behandlung mit Levetiracetam (zweimal 1000 mg) kostet 7,31 Euro pro Tag. Damit ist Lacosamid teurer als etablierte Wirkstoffe wie Carbamazepin und Valproinsäure oder auch als Lamotrigin, das bereits als Generikum erhältlich ist.

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Mit Lacosamid steht erfreulicherweise ein weiteres neues Antiepileptikum für Epilepsiepatienten mit bislang nicht erfolgreich behandelbaren fokalen Anfällen zur Verfügung. Die neuartigen Wirkungsmechanismen begründen, ebenso wie tierexperimentell unterschiedlich stark ausgeprägte synergistische Effekte in Kombination mit anderen Wirkstoffen, einen theoretischen Ansatz „rationaler“ Polytherapien. Eine bei Zusatztherapien in aller Regel problemlose langsame Aufdosierung (ggf. durchaus auch langsamer als mit den empfohlenen 100 mg pro Woche) verbessert ebenso wie eine Verteilung der Tagesdosis auf drei Einnahmezeitpunkte [14] die Verträglichkeit; die häufigsten Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Doppelbilder sind innerhalb von wenigen Wochen deutlich rückläufig [4]. Oberhalb von 400 mg pro Tag ist ein Off-Label-Einsatz möglich, scheitert jedoch öfter an den dann häufiger werdenden Nebenwirkungen. Die Retentionsraten im Rahmen offener Langzeitstudien (mit 77% nach einem Jahr in der

SP615-Studie [4]) sind im Vergleich zu anderen neuen Wirkstoffen günstig.

Der endgültige Stellenwert von Lacosamid im immer vielfältiger werdenden antiepileptischen Wirkstoffspektrum wird sowohl von den Ergebnissen derzeit laufender Monotherapiestudien und einer entsprechenden Zulassung als auch von den Langzeiterfahrungen im klinischen Alltag abhängen [13, 14]. Nach Abschluss einer derzeit in Vorbereitung befindlichen pharmakokinetischen Studie bei Kindern ab dem vierten Lebensjahr sind Zulassungsstudien bei Kindern vorgesehen. Ob und inwieweit weitere Studien auf den Gebieten schmerzhaftes Neuropathie und Fibromyalgie durchgeführt werden, ist noch nicht endgültig bekannt. Hingegen lässt sich schon jetzt absehen, dass Lacosamid rasch und außerhalb der Zulassung auch zur Therapie des Status epilepticus eingesetzt werden wird [15].

Literatur

1. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, et al. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007;13:21–42.
2. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today* 2008;44:35–40.
3. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2009;9:33–42.
4. Krämer G, Heinzl S. Lacosamid – essenziell. 1. Aufl. Stuttgart: Ligatur-Verlag, 2008.
5. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308–17.
6. Doty P, Rudd GD, Stoehr T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007;4:145–48.
7. Pressemitteilung der EMEA zur positiven Beurteilung von Lacosamid (Vimpat®). Stand: 26. Juni 2008. www.emea.europa.eu
8. Dr. Stephan Arnold, München, Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, Dr. Mischa Uebachs, Bonn. Journalisten-Workshop Lacosamid „Epilepsiemangement 2008“, Monheim, 5. August 2008, veranstaltet von UCB Pharma.
9. Dr. Stephan Arnold, München, Dr. Günter Krämer, Zürich, Prof. Dr. Christian E. Elger, Bonn. 4. Turmgespräch Epilepsie „Epilepsiemangement 2008“, Köln, 5. September 2008, veranstaltet von UCB Pharma.
10. Fachinformation Vimpat®. Stand: August 2008.
11. Chung S, et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive treatment in adults with partial-onset seizures. 11th congress of the European Federation of Neurological Societies – Brussels, September 25–28, 2007: Abstract: P1200.
12. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; on behalf of the SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443–53.
13. Schmidt D, Stöhr T, Uebachs M, Rademacher M, Arnold S, Steinhoff B, Stefan H. Lacosamid (Vimpat®). Bericht eines Expertentreffens zu einem neuen Medikament zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle. *Z Epileptol* 2008;21:180–89.
14. Steinhoff B, Bacher M, Bilic S, Keller L, et al. Erste klinische Erfahrungen mit Lacosamid. *Z Epileptol* 2008;21:209–13.
15. Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav* 2009;14:429–31.

— Bücherforum —

Arzneimittelstudien

Eine Einführung in klinische Prüfungen für Ärzte, Studenten, medizinisches Assistenzpersonal und interessierte Laien.

Von Manfred Stapff. 5. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/München, 2008. 252 Seiten, 3 Abbildungen, 13 Tabellen. Hardcover. 29,90 Euro.

Das mittlerweile in der fünften überarbeiteten Version vorliegende Buch von Manfred Stapff bietet nicht nur Fachleuten sondern auch Studenten und interessierten Laien durch seine leicht verständliche Form einen guten Einblick in die Planung, Durchführung und Bewertung klinischer Studien.

Der Aufbau der Kapitel ist durchdacht und gut strukturiert. Die ersten beiden Kapitel erläutern die verschiedenen Phasen einer Arzneimittelstudie und weisen auf die Vielzahl der einzuhaltenden Rechtsnormen hin. Auch im Kapitel über die statistische Planung und Biometrie lag dem Autor besonders die Verständlichkeit am Herzen, was auch die Nicht-Statistiker

unter den Lesern erfreuen dürfte. Die anschließenden Kapitel beschäftigen sich mit der Vorbereitung, Durchführung und Qualitätskontrolle von klinischen Studien einschließlich der Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden und Kontrollpersonen und runden somit das Thema ab.

Manfred Stapff stellt häufig Checklisten zur Verfügung. Diese ermöglichen es, eine klinische Studie in allen Phasen zu beurteilen. Ein Beispiel ist eine Checkliste zur Beurteilung des Prüfplans. Diese wurde bewusst allgemein gehalten, damit sie als generelle Anleitung für die verschiedenen Studienarten genutzt werden kann. Die Liste gibt Orientierungshilfen, auf welche Punkte der Prüfarzt achten sollte, bevor er sich bereit erklärt, eine klinische Studie durchzuführen (beispielsweise Aufbau des Prüfplans, Studiendesign, Zielkriterien, mögliche Verzerrungen der Ergebnisse und auch die praktische Durchführbarkeit der Studie).

Am Anfang jeden Kapitels gibt der Autor eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Punkte des folgenden



Studienabschnitts, dabei nennt er beispielsweise Dokumentationsvorschriften und meistverbreitete Fehler. Weiterführende Literaturhinweise und ein ausführlicher Anhang über die gesetzlichen Regelungen runden das Buch ab. Durch die übersichtliche, leicht verständliche und inhaltlich konzentrierte Darstellung gibt dieses Buch einen informativen Überblick über die wichtige Thematik der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien.

Diana Witticke,
Heidelberg

Lacosamid

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu Epilepsien ist falsch?

- A Die weltweite Inzidenz beträgt etwa 1 %
- B Ungefähr 20–30 % aller Epileptiker können erfolgreich behandelt werden
- C Die häufigste Epilepsieform im Erwachsenenalter ist die Temporallappenepilepsie
- D Antiepileptika dienen nur der symptomatischen Behandlung von Epilepsien

2. Welche Aussage zu Lacosamid trifft zu?

- A Lacosamid ist eine nichtfunktionalisierte Aminosäure
- B Lacosamid hemmt die schnelle Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle
- C Lacosamid bindet an CRMP-2
- D Lacosamid erhöht die neuronale Aktivität

3. Welche Aussage zu spannungsabhängigen Natriumkanälen trifft nicht zu?

- A Klassische Antikonvulsiva hemmen die schnelle Inaktivierung
- B Lokalanästhetika blockieren den geöffneten Kanal
- C Bei einer Depolarisation wird der Kanal von der Innenseite der Zellmembran her geschlossen
- D Durch eine langsame Depolarisation kann der Kanal in den langsam inaktivierten Zustand übergehen

4. Pharmakokinetik: welche Aussage ist falsch?

- A Lacosamid hat eine Bioverfügbarkeit von fast 100 %
- B Der Hauptmetabolit von Lacosamid ist O-Desmethyl-Lacosamid
- C Lacosamid hat eine sehr hohe Plasmaproteinbindung
- D Lacosamid hat eine Halbwertszeit von etwa 13 Stunden

5. Welche Aussage trifft zu?

- A Die Plasmakonzentration von Lacosamid kann durch die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin erniedrigt werden
- B Die gleichzeitige Anwendung mit Klasse-I-Antiarrhythmika ist kontraindiziert
- C Die Metabolisierung von Lacosamid erfolgt hauptsächlich über CYP3A4
- D Bei älteren Patienten ist grundsätzlich eine Dosisreduktion erforderlich

6. Klinische Studien mit Lacosamid (oral): welche Aussage zu den Patienten trifft zu?

- A Bislang nahmen mehr als 1000 Patienten an Placebo-kontrollierten Monotherapiestudien teil

- B An den Studien nahmen Patienten teil, die an fokalen Anfällen litten
- C Die Patienten litten im Durchschnitt seit 10 Jahren an Epilepsie
- D Die Patienten durften während der Studie keine anderen Antiepileptika einnehmen

7. Klinische Studien mit Lacosamid (oral): welche Aussage trifft zu?

- A Primärer Studienendpunkt war die Anzahl anfallsfreier Tage
- B Die Lacosamid-Dosis betrug in den Studien 0 bis 800 mg
- C Mit einer Lacosamid-Dosis von 400 mg erreichten im Median 40 % der Patienten eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit
- D In der Erhaltungphase wurde Lacosamid über zwei Wochen verabreicht

8. Lacosamid i. v.: welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die i.v. Gabe war im Vergleich mit der oralen Gabe mit häufigeren Nebenwirkungen verbunden
- B Die Lacosamid-Dosis bei der i. v. Gabe war die gleiche wie bei der oralen Gabe
- C Die Infusionsdauer in den klinischen Studien betrug zwischen 10 und 60 Minuten
- D Die orale und i. v. Gabe waren bioäquivalent

9. Welche unerwünschte Wirkung trat mit Lacosamid (400 mg) nicht bei mehr als 10 % der Patienten auf?

- A Übelkeit
- B Kopfschmerzen
- C Müdigkeit
- D Doppelbildersehen

10. Welche Aussage zur zugelassenen Indikation bzw. Applikation trifft nicht zu?

- A Lacosamid ist nur für Patienten ab 18 Jahren zugelassen
- B Die i. v. Gabe ist für die Therapie des Status epilepticus nicht zugelassen
- C Lacosamid ist auch als Sirup verfügbar
- D Lacosamid ist nur für eine Add-on-Therapie zugelassen

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Lacosamid

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Mai 2009 bis

15. Juni 2009)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Autoimmunhepatitis

Jawid Omary und Christian Rust, München

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine wichtige Differenzialdiagnose der chronischen Hepatitis und häufig mit anderen Autoimmunopathien assoziiert. Frauen sind mit etwa 80 % häufiger betroffen, die Erstmanifestation kann in jedem Alter erfolgen. Laborchemisch findet sich charakteristischerweise eine Erhöhung der Transaminasen und der Gammaglobuline, meist außerdem Autoantikörper sowie eine Grenzzonenhepatitis in der Histologie. Durch eine immunsuppressive Therapie kann die AIH bei rechtzeitiger Diagnose in fast 90 % der Fälle in Remission gebracht und damit die Lebenserwartung normalisiert werden. Budesonid stellt im Vergleich zur Standardbehandlung mit Prednisolon eine neue Therapieoption dar, da es bei reduzierten Glucocorticoidnebenwirkungen eine bessere Wirkung gezeigt hat. Patienten, die nicht auf eine Standardbehandlung ansprechen, können nach individueller Indikationsstellung mit anderen Immunsuppressiva, wie beispielsweise Ciclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolatmofetil, behandelt werden.

Arzneimitteltherapie 2009;27:165–70.

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Leber unklarer Ätiologie, die auf einem Verlust der immunologischen Toleranz basiert und unbehandelt zum zirrhotischen Umbau und zum Leberversagen führen kann [1]. Frauen sind etwa viermal so häufig betroffen wie Männer. Die Erkrankung tritt gehäuft im mittleren Lebensalter auf, kann sich jedoch in jedem Lebensalter manifestieren (Abb. 1) [2]. Die Autoimmunhepatitis ist mit einer Prävalenz von 5 bis 20/100 000 Einwohnern eine relativ seltene Lebererkrankung, die meist nur durch unspezifische Symptome charakterisiert ist und deren pathogenetische Grundlagen bis heute noch nicht vollständig geklärt sind [1]. Sie kann in etwa 20 % der Fälle akut auftreten und ist die Ursache bei etwa 10 bis 20 % der Fälle einer chronischen Hepatitis. Die Diagnosestellung einer Autoimmunhepatitis beruht auf dem Nachweis charakteristischer histologischer, klinischer sowie laborchemischer Parameter (Transaminasen, γ -Globuline, Autoantikörper) [3]. Eine Abgrenzung zu anderen Formen der chronischen Hepatitis ist wichtig, da ein Großteil der Patienten mit einer Autoim-

munhepatitis sehr gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht und die Langzeitprognose der Erkrankung bei einer rechtzeitigen, adäquaten Behandlung gut ist. Die Prognose einer unbehandelten autoimmunen Hepatitis hingegen ist schlecht. Bei einer 5- bis 10-fachen Erhöhung der Transaminasenaktivität im Serum sowie 2-fachen γ -Globulinerhöhung liegt die Mortalität ohne Therapie nach zehn Jahren bei etwa 90 % [4].

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der Autoimmunhepatitis ist bis heute weiterhin unzureichend geklärt. Als Auslöser diskutiert werden Umweltfaktoren, Toxine, Medikamente sowie vor allem (virale und bakterielle) Infektionen, die bei einer genetisch prädisponierten Person über molekulare Mimikry dieses Fremdatgens mit einem Autoantigen der Leberzelle zur Autoimmunhepatitis führen [3].

Das humane Leukozytenantigensystem (HLA-System), welches sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 befindet, stellt für die Entwicklung einer Autoimmunhepatitis einen wichtigen zusätzlichen Faktor dar. Zu erwähnen sind hierbei insbesondere eine Assoziation zu HLA-DR3, HLA-DR4 sowie HLA-DR B1 und HLA-DR DQ B1 [5]. Offenbar kommt es durch bestimmte Triggerfaktoren bei genetisch prädisponierten Patienten zu einem Toleranzverlust des Immunsystems gegenüber eigenem Lebergewebe und

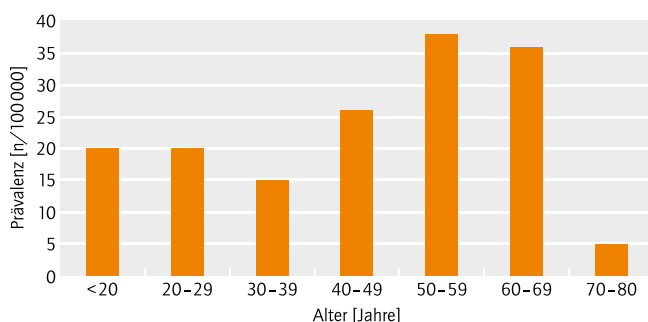


Abb. 1. Altersverteilung bei Diagnosestellung einer Autoimmunhepatitis [adaptiert nach 2]. Die Autoimmunhepatitis kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei ein Altersgipfel im mittleren Lebensalter zu beobachten ist.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Rust, Jawid Omary, Medizinische Klinik II – Großhadern, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München, E-Mail: christian.rust@med.uni-muenchen.de

nachfolgend zum Untergang der Hepatozyten durch körpereigene, autoreaktive T-Lymphozyten. HLA-DR3 scheint darüber hinaus dafür verantwortlich zu sein, dass Männer im Vergleich zu Frauen in der Langzeitbeobachtung ein früheres Auftreten der Erkrankung mit einer höheren Rate an Rezidiven bei gleichzeitig erniedrigter Gesamtmortalität zeigen [6]. **Abbildung 2** zeigt schematisch das Zusammenwirken verschiedener pathogenetischer Faktoren, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Patienten mit einer Autoimmunhepatitis zeigen meist nur unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eine Leistungsminderung, Übelkeit oder einen Ikterus. Auch Muskel- und Gelenksbeschwerden, Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauches oder unklare Temperaturerhöhungen können auftreten. Einen entscheidenden klinischen Hinweis können dabei extrahepatische Symptome liefern, da eine ätiologische Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise den Autoimmunthyreopathien besteht [7]. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die klinische Präsentation von vollkommen asymptomatischen Verläufen bis hin zum akuten, fulminanten Leberversagen reichen kann [3]. Der Untersuchungsbefund ist ebenfalls unspezifisch und kann fakultativ eine Vergrößerung von Leber und Milz, Leberhautzeichen oder Symptome einer assoziierten Autoimmunerkrankung zeigen. Im Rahmen einer Schwangerschaft und vor allem postpartal kann es bei Patientinnen zu einer Demaskierung der Erkrankung kommen [8, 9].

Da Autoimmunhepatitis eine Ausschlussdiagnose ist, müssen infektiöse, metabolische, medikamentös-toxische, vaskuläre und auch biliäre Ursachen ausgeschlossen werden. Für die Diagnosestellung spielen laborchemische Veränderungen eine entscheidende Rolle. Die Autoimmunhepatitis ist in der Regel durch ein hepatisches Leberenzymmuster mit einer Erhöhung der Transaminasenaktivitäten im Serum (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT]) gekennzeichnet. Diese Transaminasenerhöhung kann als einziger pathologischer Befund nachweis-

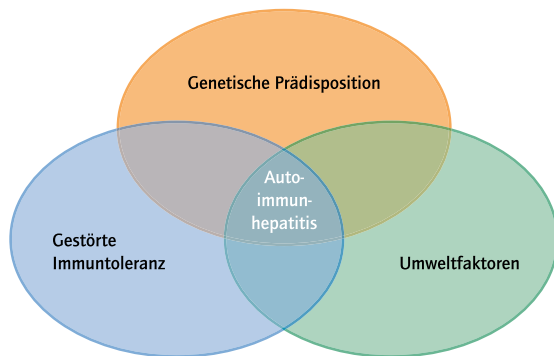


Abb. 2. Die Pathogenese der Autoimmunhepatitis ist bestimmt durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren (genetische Prädisposition, Umweltfaktoren, gestörte Immuntoleranz), die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Durch Triggerfaktoren kann es bei genetisch prädisponierten Personen zu einer gestörten Immuntoleranz gegenüber körpereigenem Lebergewebe und damit zu einem Untergang von Hepatozyten durch autoreaktive T-Lymphozyten kommen.

Tab. 1. Klassifizierung der Autoimmunhepatitis (AIH) nach Autoantikörpern

Autoantikörper	AIH Typ 1	AIH Typ 2
ANA (antinukleärer AK)	+	-
ASMA (AK gegen Aktin glatter Muskelzellen)	+	-
LKM-1 (Leber/Niere mikrosomale AK-1)	-	+
SLA/LP (AK gegen lösliches Leberantigen)	+	-

AK: Antikörper

bar sein und sollte im Rahmen einer Routineuntersuchung an die Erkrankung denken lassen [10]. Da Autoimmunhepatitiden einen teilweise stark fluktuierenden spontanen Verlauf zeigen, können die Transaminasenaktivitäten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vom 1,5- bis 50-fachen der Norm variieren.

Ein weiteres wichtiges Kennzeichen der Autoimmunhepatitis ist die Hypergammaglobulinämie, die ihre Ursache in einer Proliferation von B-Zellen vom polyklonalen Typ hat. Diese Hypergammaglobulinämie ist gekennzeichnet durch die Zunahme der Immunglobuline vom Typ IgG, während die anderen Immunglobulinsubtypen meist im Normbereich liegen [11].

Der Nachweis von Autoantikörpern stellt für die Autoimmunhepatitis neben der Histologie den wichtigsten diagnostischen Marker dar. Diese finden sich allerdings nur bei rund 75 % der tatsächlich erkrankten Patienten, aber häufig auch bei anderen Erkrankungen und sind somit nicht spezifisch. Auf der Grundlage dieser Autoantikörper lassen sich zwei Subtypen der Autoimmunhepatitis unterscheiden [3] (Tab. 1). Als Autoimmunhepatitis Typ 1 bezeichnet man die klassische (früher: „lupoide“) Verlaufsform, welche mit etwa 80 % der Fälle die häufigere Form der Erkrankung darstellt. Sie ist in etwa der Hälfte aller Fälle mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen assoziiert [12]. Charakteristisch ist der serologische Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), Antikörpern gegen glatte Muskulatur (ASMA) und gegen lösliches Leberantigen (SLA/LP). Dieser Subtyp ist oft mit HLA-DR3 und HLA-DR4 assoziiert.

Die mit etwa 20 % der Fälle vorkommende Autoimmunhepatitis Typ 2 hingegen ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Antikörpern gegen Leber-Nieren-Mikrosomen 1 (LKM-1), die gegen das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2D6 gerichtet sind [13]. Eine Assoziation mit extrahepatischen Immunerkrankungen ist bei diesem Subtyp häufiger als bei der Autoimmunhepatitis Typ 1, außerdem finden sich häufiger fulminante Verläufe der Erkrankung. Die AIH Typ 2 tritt häufig schon im Kindesalter auf, und etwa 70 % der Patienten zeigen bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose. Die Prognose ist damit ungünstiger als bei der Autoimmunhepatitis Typ 1 [14, 15].

Die Diagnostik sollte bei klinischem Verdacht durch eine Leberbiopsie komplettiert werden. Im Rahmen einer Autoimmunhepatitis zeigt sich typischerweise das Bild einer periportalten Grenzzonenhepatitis („interface hepatitis“) mit lymphoplasmazytärer Infiltration und gegebenenfalls vereinzelten Mottenfraßnekrosen. Des Weiteren kann durch die Histologie das Ausmaß der Leberfibrosierung beurteilt werden.

Diagnosescores

Eine Bestätigung der Diagnose kann bei klinischer Unsicherheit durch einen AIH-Score erfolgen. Die „International Autoimmune Hepatitis Group“ hat im Jahre 1999 Kriterien für Klinik, Labor und Histologie aufgestellt sowie Therapieempfehlungen definiert, welche die Diagnose und Behandlung einer Autoimmunhepatitis erleichtern [16]. Diese Kriterien gelten sowohl beim Kind wie auch beim Erwachsenen (Tab. 2).

Da dieser AIH-Score primär für Forschungszwecke konzipiert wurde, ist er in der klinischen Anwendung meist relativ aufwendig. Vor diesem Hintergrund wurde kürzlich ein neuer, vereinfachter Score evaluiert [17] (Tab. 3). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 350 Autoimmunhepatitis-Patienten aus elf verschiedenen Zentren wurde ein Scoresystem vorgeschlagen, welches nur vier Parameter beinhaltet, die in das Punktesystem eingehen: (1) Der Nachweis spezifischer Autoantikörper; (2) die Erhöhung der Immunglobuline im Serum; (3) ein passender histologischer Befund sowie (4) das Fehlen einer viralen Hepatitis. Unter Verwendung zweier „Cut-off“-Punkte (6 und 7 Punkte) konnte eine Autoimmunhepatitis mit einer Sensitivität von 95 % (vs. 100 % beim AIH-Score von Alvarez) und einer Spezifität von 90 % (vs. 73 % beim AIH-Score von Alvarez) nachgewiesen werden (Abb. 3).

Therapieoptionen der Autoimmunhepatitis

Die beiden wichtigen therapeutischen Ziele in der Behandlung einer Autoimmunhepatitis sind das Erreichen einer Remission sowie die Verhinderung eines Rezidivs [14]. Dies kann bei den meisten Patienten durch eine immunsuppressive Therapie erreicht werden (Abb. 4).

Die „American Association for the Study of Liver Diseases“ (AASLD) hat Empfehlungen zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer Autoimmunhepatitis herausgegeben [18]. Demnach sollten behandelt werden:

- Patienten mit einer Erhöhung der Transaminasenaktivität über das 10-fache des oberen Normbereichs
- Patienten mit einer Erhöhung der Transaminasenaktivität über das 5-fache des oberen Normbereichs in Kombination mit einer Erhöhung der Immunglobuline um mindestens das 2-fache des oberen Normbereichs
- Patienten mit histologischem Nachweis einer periportalen Hepatitis, Brücken- und Mottenfraßnekrosen
- alle Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, unabhängig von der Höhe der Transaminasen.

Bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, sollte in Abhängigkeit von der Klinik und im Rahmen einer individuellen Entscheidungsfindung die Indikation zur Einleitung der immunsuppressiven Therapie evaluiert werden. Eine bereits bestehende Leberzirrhose stellt hierbei keine Kontraindikation gegen eine Therapie dar.

Therapeutische Strategien

Die Initialtherapie zur Induktion einer Remission kann entweder durch eine Prednisolon-Monotherapie (z. B. Decor-

Tab. 2. AIH-Diagnosescore [adaptiert nach 16]

Parameter	Punktwert	
Geschlecht		
Weiblich	+2	
Männlich	0	
Klinische Chemie		
(Verhältnis AP/Transaminasen)		
> 3,0	-2	
1,5-3,0	0	
< 1,5	+2	
Serumglobuline, γ-Globuline, IgG		
(Vielfaches des oberen Normbereiches)		
> 2,0	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
Autoantikörper (Titer in der Immunfluoreszenz)		
ANA, ASMA oder LKM-1		
> 1 : 80	+3	
1 : 80	+2	
1 : 40	+1	
< 1 : 40	0	
AMA		
Positiv	-4	
Negativ	0	
Virushepatitismarker		
Negativ	+3	
Positiv	-3	
Andere Genesen		
Hepatotoxische Medikamente/Drogen		
Ja	-4	
Nein	+1	
Alkohol		
< 25 g/d	+2	
> 60 g/d	-2	
Genetische Faktoren: HLA-DR3/DR4 positiv	+1	
Andere Autoimmunerkrankungen	+2	
Ansprechen auf Therapie		
Komplett	+2	
Rückfall	+3	
Histologie der Leberbiopsie		
Interface-Hepatitis	+3	
Lymphoplasmazelluläre Infiltrate	+1	
Rosettenphänomen der Leberzellen	+1	
Keine der genannten Veränderungen	-5	
Gallenwegsveränderungen	-3	
Andere Veränderungen	-3	
Seropositivität für andere Autoantikörper	+2	
	Vor Behandlung (Gesamtpunktzahl)	Nach Behandlung (Gesamtpunktzahl)
Wahrscheinliche AIH	10-15	12-17
Gesicherte AIH	> 15	> 17

AIH: Autoimmunhepatitis; AP: alkalische Phosphatase; ANA: antinukleäre Antikörper; ASMA: Antikörper gegen glatte Muskelzellen; LKM-1: Leber-Nieren-Mikrosomen-1; AMA: antimitochondriale Antikörper; HLA: humanes Leukozytenantigen

tin H) oder eine Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin (Azathioprin: z. B. Imurek®) eingeleitet werden

Tab. 3: Vereinfachter AIH-Diagnosescore [adaptiert nach 17]

Parameter	Punktwert
Autoantikörper (max. 2 Punkte erreichbar)	
ANA oder ASMA $\geq 1:40$	1
ANA oder ASMA $\geq 1:80$	2
oder LKM $\geq 1:40$	2
oder SLA positiv	2
Immunglobuline, IgG	
> oberer Normbereich	1
> 1,1-fach oberer Normbereich	2
Normbereich	0
Histologie der Leberbiopsie	
Mit AIH kompatibel (chron. Hepatitis, lymphozytäre Entzündung, ohne typische Zeichen)	1
Typisch für AIH (Grenzzonehepatitis, periportal, lymphoplasmazytäre Entzündung)	2
Fehlen einer viralen Hepatitis	2
Gesamtpunktzahl	
Wahrscheinliche AIH	≥ 6 Punkte
Gesicherte AIH	≥ 7 Punkte

AIH: Autoimmunhepatitis; ANA: antinukleäre Antikörper; ASMA: Antikörper gegen Aktin glatter Muskelzellen; LKM: Leber-Nieren-Mikrosomen; SLA: lösliches Leberprotein

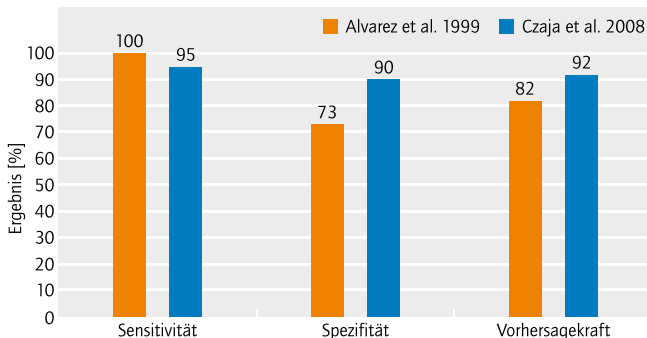


Abb. 3. Diagnostische Aussagekraft von Scoringssystemen der Autoimmunhepatitis. Der für die klinische Anwendung vereinfachte, neue Score nach Czaja [17], welcher nur noch vier Parameter beinhaltet (Erhöhung spezifischer Autoantikörper, Erhöhung der Gammaglobuline, spezifische Histologie, Fehlen einer viralen Hepatitis), zeigt im Vergleich zum alten, durch Alvarez et al. etablierten Diagnosescore von 1999 [16] eine höhere Spezifität mit 90 % versus 73 % bei einer etwas reduzierten Sensitivität von 95 % versus 100 %.

[19]. Im klinischen Alltag wird die Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin bevorzugt, weil dadurch Glucocorticoide und damit glucocorticoidspezifische Nebenwirkungen reduziert werden können, und somit auch eine bessere Compliance der Patienten erreicht werden kann. Bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch sollte eher eine Prednisolon-Monotherapie erwogen werden, wobei bei gut auf Azathioprin eingestellten Patientinnen mit einer AIH keine erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen oder kindlichen Missbildungen beschrieben wurden [8]. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für glucocorticoidspezifische Nebenwirkungen (Osteoporose, Diabetes mellitus,

arterielle Hypertonie) sollte die Kombinationstherapie in jedem Fall vorgezogen werden [18].

Bei der Monotherapie wird mit 40 bis 60 mg Prednisolon peroral täglich für zwei Wochen begonnen, gefolgt von einer Dosisreduktion um 10 mg pro Woche, bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 5 bis 10 mg peroral täglich, sofern eine biochemische Remission erreicht wurde. Nach Erreichen der Remission kann als Erhaltungstherapie auch überlappend eine Azathioprin-Monotherapie mit 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht/Tag eingeleitet werden [19].

Alternativ kann auch durch eine Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin die Induktion der Remission angestrebt werden. Diese beginnt mit 40 bis 60 mg Prednisolon peroral täglich über zwei Wochen und schrittweiser, wöchentlicher Dosisreduktion bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 2,5 bis 10 mg täglich. Azathioprin sollte 2(–4) Wochen nach Therapieeinleitung mit einer Dosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Erhaltungstherapie dieser Kombinationstherapie erfolgt mit Azathioprin 1 mg/kg/Tag und 2,5 bis 10 mg Prednisolon peroral täglich. Eine Remission kann nach einjähriger Kombinationstherapie auch mit Azathioprin allein erhalten werden. So konnten über 80 % der Patienten in einer Studie mit 2 mg/kg/Tag Azathioprin dauerhaft in Remission gehalten werden [20]. Ziel der Behandlung ist eine vollständige biochemische sowie histologische Remission der chronischen Hepatitis, die bei etwa 85 bis 90 % der behandelten Patienten erreicht wird [21, 22]. Die Rezidivrate beträgt etwa sechs Monate nach Ausschleichen der Therapie allerdings 50 % und nach drei Jahren bereits etwa 70 %, weswegen häufig eine lebenslange Behandlung notwendig wird [22]. Wünschenswert wäre vor einer möglichen Beendigung der Therapie eine Leberpunktion, da eine vollständige histologische Remission mit einem geringeren Rezidivrisiko einhergeht.

Budesonid als alternative „First-Line“-Therapieoption zu Prednisolon

Zur potenziellen Reduktion glucocorticoidspezifischer Nebenwirkungen bei häufig langjähriger immunsuppressiver Therapie wurde das Glucocorticoid Budesonid (z. B. Budenofalk®) als mögliche Alternative zu Prednisolon untersucht. Budesonid besitzt im Vergleich zu Prednisolon einen deutlich höheren hepatischen „First-Pass-Effekt“, so dass es nach

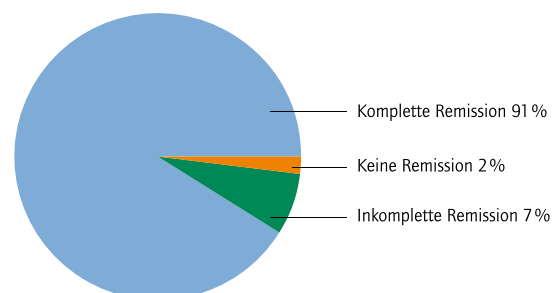


Abb. 4. Remission unter immunsuppressiver Therapie [mod. nach 21]. Unter einer immunsuppressiven Therapie kommt es bei etwa 91 % der AIH-Patienten zu einer kompletten Remission der Erkrankung. Rund 7 % erreichen nur eine unvollständige Remission und etwa 2 % der Patienten sprechen auf eine immunsuppressive Therapie nicht adäquat an.

oralen Aufnahme zu etwa 90 % bereits in der Leber metabolisiert wird und somit nur sehr wenig aktive Substanz in die systemische Zirkulation gelangt [23]. Unklar war jedoch, ob dadurch die Wirkung dieses Glucocorticoids in der Leber noch ausreichend sein würde. In einer kleinen Pilotstudie mit 12 Patienten mit der Erstdiagnose einer Autoimmunhepatitis konnte durch 3-mal 3 mg Budesonid täglich nach 12 Wochen bei über 80 % der Patienten eine komplette oder zumindest teilweise Remission erreicht werden [24]. Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse wurde dann eine europaweite, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie mit 203 AIH-Patienten im Alter von 10 bis 70 Jahren durchgeführt, um den Effekt und die Nebenwirkungen von Budesonid im Vergleich zu Prednisolon genauer zu untersuchen [25, 26]. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer neu diagnostizierten Autoimmunhepatitis ohne Zeichen einer Leberzirrhose. Verglichen wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Budesonid (3-mal 3 mg/Tag) in Kombination mit Azathioprin (1–2 mg/kg/Tag) mit Prednisolon (40 mg/Tag), ebenfalls in Kombination mit Azathioprin. Die erste, doppelblinde, randomisierte Phase der Studie dauerte sechs Monate, gefolgt von einer optionalen offenen Phase, in der alle Patienten mit Budesonid behandelt werden konnten. In der Budesonid-Gruppe erhielten die Patienten 9 mg/Tag Budesonid bis zum Erreichen der biochemischen Remission, dann wurde auf 6 mg/Tag reduziert. In der Prednisolon-Gruppe wurde in den ersten vier Wochen mit 40 mg/Tag Prednisolon therapiert und anschließend eine langsame Dosisreduktion bis auf 10 mg/Tag vorgenommen. Bei früherem Erreichen der biochemischen Remission konnte bereits in der dritten Woche mit der Dosisreduktion begonnen werden.

Primärer Endpunkt war die biochemische Remission ohne eine der vordefinierten glucocorticoidspezifischen Nebenwirkungen (Mondgesicht, Akne, Stiernacken, Hirsutismus, Striae, Diabetes mellitus, Glaukom). Diesen Endpunkt erreichten 47 % der Patienten in der Budesonid-Gruppe im Vergleich zu 18 % in der Prednisolon-Gruppe, ein hochsignifikanter Unterschied [25]. Insgesamt zeigten in den ersten sechs Monaten 52 % der mit Prednisolon, aber nur 28 % der mit Budesonid behandelten Patienten glucocorticoidspezifische Nebenwirkungen. Eine vollständige Normalisierung der Transaminasen konnte im selben Zeitraum bei 60 % in der Budesonid-Gruppe und 39 % der Prednisolon-Gruppe erreicht werden, ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Nach 12 Monaten befanden sich 96 % der mit Budesonid und Azathioprin behandelten Patienten in einer Remission [26]. Somit scheint Budesonid eine alternative „First-Line“-Therapie der Autoimmunhepatitis mit weniger glucocorticoidspezifischen Nebenwirkungen bei besserer Wirksamkeit im Vergleich zu Prednisolon zu sein. Nach vollständiger Publikation der Studie ist daher mit einem Wechsel in den Therapieempfehlungen zu rechnen.

Therapierefraktäre Autoimmunhepatitis

Etwa 10 bis 15 % der Patienten mit Autoimmunhepatitis sprechen auf die Standardbehandlung nicht oder nur unzureichend an. In solchen therapierefraktären Fällen können alternativ Immunsuppressiva aus der Transplantationsme-

dizin eingesetzt werden, die allerdings mit einem höheren Nebenwirkungsspektrum assoziiert sind. Hierzu zählen insbesondere Ciclosporin (z. B. Sandimmun®), Tacrolimus (z. B. Prograf®) und Mycophenolatmofetil (CellCept®) [27–30].

Bei Kindern mit einer therapierefraktären AIH stellt die Behandlung mit Ciclosporin eine mögliche therapeutische Option dar, wobei ein Zielspiegel von 200 bis 250 ng/ml erreicht werden sollte. In einer diesbezüglichen Studie wurden 32 Kinder mit beiden Subtypen einer Autoimmunhepatitis über 48 Monate behandelt, wobei eine signifikante histologische Remission unter Ciclosporin nachgewiesen werden konnte [31].

Basierend auf einer unzureichenden Datenlage und Studien mit nur geringen Fallzahlen sollte der Einsatz dieser Immunsuppressiva nur bei therapierefraktärer Autoimmunhepatitis in Erwägung gezogen werden, wobei insbesondere aufgrund der Nebenwirkungen stets eine individuelle Indikationsstellung erfolgen sollte.

Lebertransplantation

Die Hauptindikationen für eine Lebertransplantation stellen eine progrediente Leberinsuffizienz sowie die therapierefraktäre Autoimmunhepatitis dar. Aufgrund der guten Prognose der AIH bei rechtzeitiger Therapie macht sie nur einen Anteil von weniger als 5 % aller Lebertransplantationen aus und ist durch eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 % gekennzeichnet [32–34]. Ein Rezidiv der Autoimmunhepatitis wird in etwa 10 bis 30 % der Fälle beobachtet, wobei bei diesen Patienten eine erneute oder eine Dosiserhöhung der bestehenden Glucocorticoid-Therapie die Progression zu verzögern scheinen [35].

Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis (AIH) is an important differential diagnosis of chronic hepatitis and often associated with other autoimmune disorders. AIH predominantly affects women at any age. Typical laboratory findings include elevated transaminases and γ -globulins, mostly autoantibodies and interface hepatitis on histology. Immunosuppressive therapy is the treatment of choice and can achieve remissions in nearly 90 % of patients without cirrhosis at diagnosis, which translates in an almost normal life expectancy. Budesonide is a new therapeutic option for autoimmune hepatitis in comparison to the standard therapy with prednisolone with less steroid-associated adverse effects and a better efficacy. Patients not responding to the standard medication can alternatively be treated on an individual basis with other immunosuppressants, e.g. ciclosporine, tacrolimus or mycophenolate mofetil.

Keywords: Autoantibodies, azathioprine, budesonide, prednisolone, survival

Literatur

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
2. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575–83.
3. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43:S132–44.
4. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;18:127–39.
5. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727–37.
6. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140–7.
7. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–7.

8. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556–60.
9. Werner M, Björnsson E, Prytz H, Lindgren S, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986–91.
10. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3301–5.
11. Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926–30.
12. Sherlock S. Liver disease in women. Alcohol, autoimmunity, and gallstones. *West J Med* 1988;149:683–6.
13. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, Clerc FF, et al. Identification and analysis of cytochrome P450-2D6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1). *Eur J Immunol* 1993;23:1105–11.
14. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502–17.
15. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–87.
16. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.
17. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540–8.
18. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97.
19. Beuers U, Wiedmann KH, Kleber G, Fleig WE. [Therapy of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Consensus of the German Society of Digestive System and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1997;35:1041–9.
20. Pariente EA. [Azathioprine maintains remission in autoimmune hepatitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:328–30.
21. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, et al. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001;39:339–41, 344–8.
22. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–5.
23. Zandieh I, Krygier D, Wong V, Howard J, et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008;22:388–92.
24. Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–34.
25. Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369.
26. Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, et al. Budesonide 3 mg bid in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis – final results of a large multicenter international trial. *Hepatology* 2008;48:376–7A.
27. Larsen FS, Vainer B, Efsen M, Bjerring PN, et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232–6.
28. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, et al. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–4.
29. Alvarez F, Ciccia M, Canero-Velasco C, Ramonet M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222–7.
30. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063–70.
31. Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, et al. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209–17.
32. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–21.
33. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693–700.
34. Ratzliff V, Samuel D, Sebach M, Farges O, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131–41.
35. Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009;22:144–52.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Sanierung von MRSA-positiven Patienten

Nils-Olaf Hübner, Kathrin Wander, Sylvia Ryll und Axel Kramer, Greifswald*

Die Zunahme von mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Stämmen besiedelten oder infizierten Patienten ist eines der großen klinischen und epidemiologischen Probleme weltweit. Neben der konsequenten Prävention von Übertragungen ist die Sanierung von MRSA-Trägern die entscheidende Maßnahme zur Eindämmung des Problems. Hierfür stehen eine breite Palette hoch wirksamer, gut verträglicher und relativ kostengünstiger Antiseptika und Desinfektionsmittel sowie ein immer umfangreicheres Wissen über Kolonisierungswege und kritische Punkte bei der Sanierung zur Verfügung. Trotzdem wurde in der Vergangenheit der Versuch einer nachhaltigen Sanierung als wenig erfolgversprechend angesehen. Dies zeigt, dass eine erfolgreiche und nachhaltige Sanierung nur gelingen kann, wenn die antiseptische Behandlung in ein fundiertes Gesamtkonzept eingebettet ist.

Basierend auf der aktuellen Literatur und den Erfahrungen der Autoren, soll dieser Artikel helfen, individuelle, sichere, effektive und erfolgreiche Sanierungsregime für den ambulanten und stationären Bereich zu entwickeln und durchzuführen.

Arzneimitteltherapie 2009;27:171–7.

Sinn und Zweck der Sanierung von MRSA-Trägern

Die Zunahme von mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Stämmen besiedelten oder infizierten Patienten ist eines der großen klinischen und epidemiologischen Probleme weltweit [29, 85]. MRSA besitzt besondere Bedeutung als Verursacher eines breiten Spektrums pyogener und invasiver Infektionen, Pneumonien, Endokarditiden und Sepsen. Der Verlauf ist häufig schwerer als bei Infektionen mit Methicillin-sensiblen *Staphylococcus-aureus*(MSSA)-Stämmen [15, 77].

Die Hauptursachen liegen wahrscheinlich in der nicht greifenden antibiotischen Initialtherapie, durch die wertvolle

Zeit verloren geht, und in den Eigenschaften der verfügbaren noch wirksamen Antibiotika. Eine Besiedelung mit MRSA erhöht das Risiko einer konsekutiven MRSA-Infektion mindestens um das 4fache [71]. Besonders Patienten mit chronischen Erkrankungen, insbesondere chronischen Wunden, und mit häufigem Aufenthalt in gesundheitlichen Einrichtungen, alte Menschen, aber auch Früh- und Neugeborene sind gefährdet [6, 21, 53, 63, 76].

Der konsequente Schutz von Patienten vor MRSA und die Sanierung von Trägern ist daher eine ethische Notwendigkeit.

Die lange Zeit vorherrschende (Wunsch-)Vorstellung, dass MRSA-Stämme nur in Krankenhäusern übertragen werden, musste spätestens mit dem Aufkommen der community-acquired MRSA (CA-MRSA) aufgegeben werden. Heute wissen wir, dass MRSA-Stämme auch bei sozialen Kontakten und außerhalb von stationären Einrichtungen übertragen werden. Der „Normalbürger“ wird nur normalerweise nicht mikrobiologisch untersucht. Eine (zunächst) symptomfreie Besiedelung ist also nicht nur ein Problem für den Einzelnen, sondern ein gesellschaftliches Problem, welches nur im Moment eben vor allem in den Krankenhäusern auffällig und dort gezählt wird [8, 83, 93].

Gefährdung durch MRSA

Wichtige Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) sind:

- Postoperative Wundinfektionen
- Nosokomiale Pneumonie
- Gelenkinfektionen
- Weichteilinfektionen
- Osteomyelitis
- Protheseninfektionen
- Intraabdominelle Infektionen
- Wundinfektionen

Mittlerweile liegt der Anteil an MRSA an den deutschlandweit durch Staphylokokken verursachten Infektionen bei 22–25%. In Deutschland wird die Zahl der stationären MRSA-Fälle für 2006 auf 143 637 geschätzt [67].

*Modifizierter Nachdruck aus *Med Monatsschr Pharm* 2009;32:87–94.

Dr. med. Nils-Olaf Hübner, Sylvia Ryll, Prof. Dr. med. Axel Kramer, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Walter-Rathenau-Straße 49a, 17489 Greifswald, E-Mail: nhuebner@uni-greifswald.de
Kathrin Wander, Universitätsklinikum Greifswald, Universitätsapotheke, Jahnstr. 20, 17489 Greifswald

Die konsequente Sanierung von MRSA-Trägern ist neben einer rationalen, zurückhaltenden Anwendung von Antibiotika demzufolge die entscheidende Maßnahme zur Eindämmung des Problems und nützt nicht nur dem Einzelnen, sondern hat einen gesellschaftlichen Wohlfahrtseffekt. Obwohl eine breite Palette hoch wirksamer, gut verträglicher und relativ kostengünstiger Antiseptika und Desinfektionsmittel sowie ein immer umfangreicheres Wissen über Kolonisierungswege und kritische Punkte bei der Sanierung zur Verfügung stehen, wurden die Resultate von Sanierungsversuchen von MRSA-Trägern in der Vergangenheit häufig als erfolglos bewertet. Dies zeigt, dass eine erfolgreiche und nachhaltige Sanierung nur gelingen kann, wenn die antiseptische Behandlung in ein fundiertes Gesamtkonzept eingebettet ist.

Dieser Artikel zeigt, wie die Sanierung von MRSA-Patienten sicher, effektiv und erfolgreich durchgeführt werden kann, und ist als Hilfestellung für die stationäre und ambulante MRSA-Sanierung gedacht.

Prädilektionsstellen für die Kolonisierung mit MRSA

Die natürlichen Reservoirs für *Staphylococcus aureus* beim Menschen sind vor allem Nase (v. a. das Vestibulum nasi), Stirn, Achseln, Schweißbrinnen, Leiste und Fußsohlen, wobei die Nase das wichtigste Reservoir darstellt [47, 94]. All diesen Orten ist gemein, dass feuchtes, salziges Milieu vorherrscht. Daneben sind häufig auch der Rachen und seltener der Darm (insbesondere bei multimorbiden Patienten) besiedelt [5, 10]. Kunststoffmaterial wie Trachealkanülen, Blasenkatheter, Nephrostomata, nasogastrale und PEG-Sonden sowie Gefäßkatheter werden von *Staphylococcus aureus* unter Bildung von Biofilmen besiedelt, die antimikrobiellen Therapien schwer zugänglich sind. Wunden können sowohl kolonisiert als auch infiziert werden.

Ausgehend von den Reservoirs, an denen der Erreger nicht nur als Kontaminationsflora anheftet, sondern sich vermehrt, also kolonisiert (daher sind „Dekolonisierung“ oder „Sanierung“ dem Begriff der Dekontamination vorzuziehen), wird er durch den Patienten selbst (Nasebohren, Schnäuzen [infektiöses Aerosol]), über Hände, Kleidung, Bettwäsche (Hautschuppen) und andere Gegenstände, aber auch über kontaminierte Kosmetika über den Körper und in die Umgebung verteilt. Daher haben Sanierungsschemata, die nur einzelne Reservoirs einbeziehen, eine geringe Erfolgswahrscheinlichkeit [16, 19, 26, 35, 48].

Indikationen zur Sanierung

Eine erfolgreiche MRSA-Sanierung beginnt immer damit, die richtige Indikation dafür zu stellen. Grundsätzlich besteht bei Nachweis von MRSA immer die Indikation zur Sanierung, es sei denn, es gibt wichtige Gründe dagegen. Hierbei ist vor allem die Wahrscheinlichkeit des Sanierungserfolgs entscheidend. Nicht indizierte Sanierungen oder Sanierungen, bei denen primär keine Erfolgsaussicht besteht, führen nur zur Frustration des Patienten und des Therapeuten (Tab. 1).

Tab. 1. Kontraindikationen für einen Sanierungsversuch

Patient lehnt Sanierung ab
Vorliegen von Reservoirs, die sich einer antimikrobiellen Therapie entziehen (z. B. nicht sanierbare chronische Wunden im Abdomen oder Thorax, große Tumorkhöhlen)
Kolonisierte, nicht entfernbare Geräte (z. B. Trachealkanüle nach frischer Dilatationstracheotomie)
Zu erwartende sofortige Rekolonisation von nicht sanierbaren externen Quellen
Unverträglichkeit gegen zu verwendende Antiseptika
Durchführung der Maßnahmen nicht kontrollierbar, Patient nicht compliant/kooperationsfähig
Der Patient ist moribund

Wichtig ist insbesondere die Frage, ob genug Zeit für die Sanierung zur Verfügung steht. (Wie lange ist der Patient stationär? Kann die Sanierung ambulant weitergeführt werden? Ist der Patient compliant und fähig, die Maßnahmen zu Hause umzusetzen?)

Weitere typische Gegenanzeigen sind die zu vermutende fehlende Sanierbarkeit, insbesondere bei Vorliegen von Reservoirs, die sich einer antimikrobiellen Therapie entziehen. Hierbei ist zu prüfen, ob durch eine geeignete Therapie der Grundkrankheit die Sanierbarkeit verbessert werden kann. Ist das nicht der Fall, muss entschieden werden, ob man trotzdem einen Sanierungsversuch (wegen zwingender Gründe) unternimmt. Mangelnde Einsichtsfähigkeit und Compliance sind weitere Faktoren, die den Erfolg einer Sanierung ernsthaft gefährden.

Letztlich ist die Entscheidung zur Sanierung immer für den Einzelfall zu treffen und bedarf der Erfahrung des Therapeuten. Eine Ablehnung der Sanierung durch den Patienten ist bei guter Aufklärung selten.

Sanierungsstrategie

Die Sanierung hat das Ziel die MRSA-Stämme zu vermindern und schließlich zu eradizieren. Sie basiert auf der *antiseptischen Waschung* von Haut und Haaren, der *Desinfektion der Patientenumgebung* zur Verhinderung der Reinokulation und gegebenenfalls der Herdsanierung durch antibiotische und/oder operative Therapie. Als therapeutische Maßnahme ist eine MRSA-Sanierung, gegebenenfalls in Verbindung mit interventioneller Herdsanierung, ärztlich anzuweisen und nach den Regeln der Kunst durchzuführen. Sie verläuft in Zyklen mit definiertem Anfang und Ende. Alle Körperoberflächen, auf denen eine Kolonisierung vorliegt oder vermutet wird, werden parallel für mehrere Tage antiseptisch behandelt.

Ein Zyklus besteht immer aus der gleichzeitigen und konsequenten Umsetzung folgender Maßnahmen:

- Antiseptische Behandlung aller Reservoirs (v. a. Nase, Rachen, Haut und Haare, gegebenenfalls Wunden)
- Verhinderung der Rekolonisation durch Desinfektion der unbelebten Umgebung (Flächen/Geräte) und belebten Umgebung (Mitmenschen/Haustiere)
- Flankierende Maßnahmen

Tab. 2. Auswahl von Antiseptika und Desinfektionsmitteln

Ort	Wirkstoff	Applikation	Bewertung
Nase	Mupirocin (z. B. Turixin®, Infectopyoderm®)	2–3 x täglich	Mittel der Wahl
	Octenidin 0,05 % Rezeptur nach Herstellerangabe	2–3 x täglich	Mittel der Wahl
	Povidon-Iod 1,25 % (z. B. Betaisodona®)	2–3 x täglich	Alternative
Mund/Rachen	Octenidin (Octenidol)	2–3 x täglich	Mittel der Wahl
	Polihexanid (z. B. Prontoral®)	2–3 x täglich	Mittel der Wahl
Intakte Haut/Schleimhaut	Octenidin (Octeniderm)	1–3 x täglich	Mittel der Wahl
	Polihexanid (z. B. Actolind, Prontoderm)	1–3 x täglich	Mittel der Wahl
Chronische Wunde	Polihexanid (z. B. Prontosan, Serasept)	1 x täglich	Mittel der Wahl
	Octenidin (Octenisept, Octenilin)	1 x täglich	2. Wahl
	Povidon-Iod (Mercuchrom Jod)	1–3 x täglich	Alternative
Hände	Alkoholische Präparate	Regelmäßig bei Bedarf	Mittel der Wahl
Oberflächen	Alkoholische Präparate	Mind. 1–3 x täglich	Mittel der Wahl

Der Zyklus endet mit der Überprüfung des Sanierungserfolgs. Eine Sanierung kann nur gelingen, wenn alle Reservoirs für MRSA gleichzeitig saniert und beseitigt werden. Da *Staphylococcus aureus*-Stämme auf unbelebten Oberflächen über Monate lebens- und infektiösfähig bleiben können, ist die konsequente Beseitigung aller Rekolonisierungsmöglichkeiten für den Erfolg essenziell [27, 61, 62].

Praktisches Vorgehen

Nach der Anordnung der Sanierung wird die antiseptische Behandlung in festen Zyklen zu sieben Tagen durchgeführt [95]. Die Anwendung der Antiseptika erfolgt nach Herstellerangaben. Häufige Schemata sind die tägliche Behandlung der Haut und Haare (Waschen/Duschen), zwei- bis dreimaliges tägliches Mundspülen und ebenso die häufige Applikation in die Nase (Tab. 2).

Um eine Rekolonisierung zu verhindern, muss ein täglicher Wäschewechsel unter Vermeidung einer Kontamination mit der alten Wäsche erfolgen. Die Benutzung privater Pflegeartikel durch den Patienten (z. B. Deos, Cremes) muss auf ein Minimum beschränkt werden, Kontaktflächen und Gegenstände sind täglich zu desinfizieren. Kosmetika und Pflegeartikel, die wahrscheinlich mit MRSA kontaminiert sind und nicht aufbereitet werden können, müssen entsorgt werden (z. B. Cremetiegel). Chronische Wunden (z. B. *Ulcus decubitus*, *Ulcus cruris*) sind antiseptisch zu behandeln. Der Sanierungserfolg wird durch mikrobiologische Bewertung von Abstrichen der Prädispositionsstellen als Direkt- und Anreicherungskultur überprüft.

Antiseptische Sanierung

Während des Sanierungszyklus sind Nase (insbesondere die Nasenvorhöfe und die Region um die Nasenspitze), Haut und Haare (Ganzkörperwaschung) sowie der Rachen antiseptisch zu behandeln.

In Deutschland steht eine Reihe von antiseptischen Präparaten mit nachgewiesener MRSA-Wirksamkeit zur Verfü-

gung. Die wachsende Anzahl an Handelspräparaten basiert auf einer überschaubaren Anzahl antiseptischer Wirkstoffe, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Chlorhexidin

Bei dem immer noch häufig eingesetzten Chlorhexidin handelt es sich um ein chloriertes Biguanid. Es wird seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts in der Medizin eingesetzt. Chlorhexidin hat zwar prinzipiell ein breites antimikrobielles Spektrum, seine Verwendung ist jedoch aufgrund einer Reihe von gravierenden Nachteilen zunehmend in Frage zu stellen, insbesondere nachdem besser verträgliche Alternativen zur Verfügung stehen. Laborexperimentelle Befunde und Daten von klinischen Studien lassen die Wirksamkeit Chlorhexidin-haltiger Hautantiseptika und -desinfektionsmittel gegen MRSA zweifelhaft erscheinen [30, 37, 44, 88]. Für die MRSA-Sanierung ist besonders ungünstig, dass die Wirksamkeit gegenüber Methicillin-resistenten Stämmen niedriger ist als die gegenüber Methicillin-sensiblen Stämmen [7, 44, 45]. Für die Sanierung bedeutet dies, dass durch Chlorhexidin gerade die nichtresistente Flora bevorzugt unterdrückt wird, wodurch die ökologische Nische für MRSA weiter geöffnet wird. Resistenzen gegen Chlorhexidin und Kreuzresistenzen gegen Antibiotika, zum Teil plasmidkodiert und damit übertragbar, wurden von verschiedenen Autoren beschrieben. Hinzu kommen das starke irritative Potenzial am Hornhautepithel schon bei Konzentrationen von 0,1 % mit der Folge teilweise bleibender Schäden und die (bei Neugeborenen nachgewiesene) systemische Resorption aus Waschlösungen. Zudem existieren Hinweise auf oto- und neurotoxische Wirkungen. Die mehrmalige Anwendung in einer Konzentration von 4 %, wie sie zur MRSA-Sanierung üblich ist, ist daher als toxikologisch bedenklich anzusehen [51, 87].

Die Wirksamkeit von Sanierungen mit Chlorhexidin wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, wobei die Ursachen in den unterschiedlichen Schemata, Kontrollen und Patientenkollektiven begründet sein dürften. Als Beispiel sollen zwei kürzlich publizierte Studien dienen: In

einer prospektiven Kohortenstudie untersuchten Buehlmann et al. ein Sanierungsschema mit nasal verabreichtem Mupirocin, Mundspülungen und Körperwäsche mit Chlorhexidin und einer vaginalen Sanierung mit einer Kombination aus Chlorhexidin, Povidon-Iod und Octenidin. Die Patienten erhielten zusätzlich orale Gaben von Vancomycin oder Co-trimoxazol oder weitere individuell angepasste Antibiotika. Mit diesem massiven Einsatz von Antiseptika und Antibiotika wurde eine Sanierungsrate von 87% erzielt [12]. Dagegen schnitt in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (n=114) Chlorhexidin, bei dem üblicherweise zu fordernden Verzicht auf zusätzliche Antibiose, bei der MRSA-Dekolonisierung nicht besser ab als Placebo. In der Verum-Gruppe wurden signifikant mehr Hautprobleme berichtet [91].

Polihexanid

Auch Polihexanid gehört zur Klasse der Biguanide. Im Unterschied zu Chlorhexidin enthält es kein Chlor. Polihexanid wird nicht von Haut, Schleimhäuten und Wunden resorbiert. Für den klinischen Einsatz werden den Polihexanid-haltigen Präparaten zusätzlich oberflächenaktive Substanzen zur Verbesserung der Benetzbarkeit und Verträglichkeit beigelegt. Blut und Eiweiß behindern die Wirkung von Polihexanid nicht, Mucin und Chondroitinsulfat heben sie jedoch schon in geringen Konzentrationen auf. Daher ist ein Einsatz in der Nase wenig Erfolg versprechend. Polihexanid besitzt eine sehr geringe Toxizität und ist sehr gut verträglich (Ausnahmen: verträglich sind nur Konzentrationen $\leq 0,005\%$ am Knorpel und $\leq 0,025\%$ am Peritoneum). Die therapeutische Breite ist ungefähr 200fach größer als bei Chlorhexidin. Es führt nicht zu Verfärbungen an den Zähnen und zerfällt nicht in toxische Produkte. Polihexanid erzielt sehr gute Ergebnisse in der Wundbehandlung und ist seit Jahren Standardtherapie der Acanthamoebenkeratitis und Bestandteil diverser Kontaktlinsenpflegeprodukte. Im Gegensatz zu Chlorhexidin gibt es keine Hinweise auf eine mangelhafte Wirksamkeit gegen MRSA in vitro oder in vivo [51].

Zur MRSA-Sanierung stehen unterschiedlich zusammengesetzte Fertigpräparate zur Anwendung auf Haut, Schleimhaut, Wunde und als Mundspülung zur Verfügung. Eine interne Pilotstudie zur Evaluierung der klinischen Effektivität einer Sanierung ausschließlich mit Polihexanid-haltigen Präparaten (inklusive der Sanierung der Nase) zeigte eine Sanierungsrate von 37% nach einmaliger Sanierung über sieben Tage (Harbarth et al. 2006, persönliche Mitteilung). Dieses Ergebnis ist vielversprechend, bedenkt man, dass ein Sanierungsschema mit Chlorhexidin/Mupirocin oder Chlorhexidin/Placebo am selben Haus lediglich Erfolgsraten von 25% und 18% aufwies [34].

Octenidin

Octenidin, ein Pyridin, ist ein weiterer hoch wirksamer antimikrobieller Wirkstoff. Neben den bekannten Produkten zur Haut/Schleimhaut- und Wund-Antiseptik stehen Zubereitungen als Mundwasser, Waschlotion und Wundgel zur MRSA-Sanierung zur Verfügung.

Für Octenidin sind keine toxisch resorptiven Risiken bekannt. Bei Anwendung auf Wunden und auf Schleimhaut

ist keine Resorption nachweisbar. Eine dermale Applikation bei Versuchstieren ergab keine Hinweise auf neurotoxische Nebenwirkungen. Es gibt keine Anhaltspunkte für karzinogene, mutagene, teratogene, embryotoxische und fertilitätsbeeinträchtigende Eigenschaften. Allergien gegen Octenidin wurden bisher nicht bekannt. Die antiseptische Wirksamkeit und Verträglichkeit sind gut dokumentiert [50].

Die Wirksamkeit von Sanierungsschemata mit Octenidin und Mupirocin konnte in zwei prospektiven, allerdings nicht Placebo-kontrollierten Studien belegt werden [70, 79]. Zur Eradikation der nasalen Besiedelung existiert eine Herstellungsanleitung des pharmazeutischen Unternehmers für eine Nasensalbe aus Wirkstoffkonzentrat (Octenidindihydrochlorid-Nasensalbe 0,2%, Schülke & Mayr, Norderstedt). Da das Wirkstoffkonzentrat für die Salbe in Zukunft nicht mehr vertrieben wird, kommt als Alternative der Einsatz von Octenidin-Gel, als Octenilin®-Wundgel mit 0,05% Octenidin-Gehalt als Fertigpräparat verfügbar, in Frage. Es ist zur Anwendung auf chronischen Wunden entwickelt worden und auf hohe Gewebeverträglichkeit optimiert. Die Anwendung in der Nase wird zurzeit erprobt.

Povidon-Iod (PVP-Iod)

Obwohl Iod hervorragend gegen MRSA wirksam ist, stehen der großflächigen und auch der lokal begrenzten wiederholten Anwendung von PVP-Iod zur Waschung bei der MRSA-Sanierung zwingende Gründe entgegen: Neben der im Verhältnis zur antimikrobiellen Wirkung relativ hohen Zytotoxizität sind das vor allem das Risiko der systemischen Iod-Resorption und das Allergisierungspotenzial.

PVP-Iod-haltige Zubereitungen (1,25%–10%) finden aber immer noch Verwendung zur antiseptischen Augen-, Wund- und Mundspülung sowie zur Behandlung der Nase und Vagina, wobei eigene Erfahrungen eine ungenügende Akzeptanz der Patienten (insbesondere bei nasaler Anwendung) zeigen. Da mittlerweile Substanzen mit deutlich günstigeren Eigenschaften (und z.B. besserem Geschmack für Mundspüllösungen) verfügbar sind, ist zu erwarten, dass PVP-Iod zur MRSA-Sanierung in Zukunft entbehrlich wird.

Mupirocin

Mupirocin (Pseudomonensäure A) ist seit seiner Zulassung Anfang der 1990er Jahre zum am besten untersuchten und am häufigsten zur MRSA-Sanierung eingesetzten Wirkstoff geworden [6, 12, 32–34, 65, 68–70, 78, 79, 88, 89, 91]. Im Gegensatz zu den oben genannten Antiseptika ist Mupirocin ein lokales Antibiotikum, das vor allem zur Sanierung der Nase, teilweise aber auch fahrlässig zur Ganzkörperbehandlung eingesetzt wird. Fahrlässig deshalb, weil gegen Mupirocin als Antibiotikum mit spezifischem Wirkungsmechanismus bereits eine zunehmende Anzahl von Resistenzen besteht, die diese sonst wertvolle Substanz unwirksam werden lassen [3, 9, 13, 14, 24, 42, 52, 60, 73, 80, 81, 92]. Zur Sanierung der Nase ist die Datenlage für Mupirocin am umfangreichsten und günstigsten. Für die Behandlung von Kindern ist es das einzig untersuchte topisch in der Nase anzuwendende Präparat [2, 20, 31, 36, 40, 41, 75]. Die Einführung von Alternativen lässt hoffen, dass diese sonst

meist gut verträgliche und wirksame Substanz in Zukunft in Reserve bleiben kann.

Maresome®

Bei Maresome® handelt es sich um ein Präparat aus marinen Mikroorganismen, die in einer Salbenzubereitung in mikro- und nanopartikulärer Form verarbeitet und kommerziell als Kosmetikum erhältlich sind. Maresome® hat nur eine schwache antimikrobielle Wirkung, zeigte aber in Studien eine Hemmung der Anheftung von Staphylococcus-aureus- und MRSA-Stämmen an Körperoberflächen. Maresome® könnte damit vor allem einen Beitrag zur Verhinderung einer (Re-)Kolonisierung mit MRSA leisten [56].

Weitere topisch applizierbare antimikrobielle Zubereitungen

Der Vollständigkeit halber soll nicht unerwähnt bleiben, dass neben den genannten Antiseptika und Mupirocin weitere Produkte, die beispielsweise als Kosmetika zugelassen sind, zur MRSA-Sanierung angeboten werden. Hierzu gehören Zubereitungen aus Knoblauch oder Allicin, die als Salbe auf die Haut aufgetragen werden, oder auch Mischungen ätherischer Öle zur Anwendung auf der Haut oder in der Mundhöhle. Obwohl für einige Substanzen, beispielsweise Teebaumöl, eine Anti-MRSA-Wirkung belegt ist, ist aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Produkte, der eingeschränkten Datenlage und der weitgehend fehlenden Untersuchung von Interaktionen eine Bewertung der einzelnen Produkte schwierig [11, 17, 25, 58, 59, 66, 82].

Umfelddesinfektion

Wie bereits ausgeführt, ist die Dekontamination oder Desinfektion des Umfelds für den Erfolg essenziell. Zu unterscheiden sind *unbelebtes und belebtes Umfeld*.

Eine Liste von Gegenständen und Flächen, die wichtige Erregerreservoirs darstellen, gibt **Tabelle 3** wieder. Wird die Sanierung ambulant durchgeführt oder ist zu vermuten, dass die Wohnung des Patienten kontaminiert ist, sollte der Patient eine Anleitung mit einer Aufstellung von *Gegenständen und Flächen* bekommen, die er zu desinfizieren hat. Hierfür sind alkoholische Schnelldesinfektionsmittel optimal. *Textilien*, insbesondere Handtücher, Unterwäsche und Bettzeug sollten täglich gewechselt und gewaschen werden (bei min. 60 °C oder unter Verwendung von desinfizierenden Zusätzen) [61].

Ist zu vermuten, dass in engem Kontakt mit dem Patienten lebende *Personen* (Mitbewohner, Lebenspartner, Kinder) ebenfalls kolonisiert sind, wird ein dauerhafter Erfolg nur durch Testung und gleichzeitige Sanierung aller Betroffenen ermöglicht.

Gleiches gilt für im Haushalt lebende *Tiere*. Insbesondere Katzen, Hunde, Pferde und Schweine sind mögliche Reservoirs. Diese sind nach den gleichen Regeln zu testen und zu sanieren [55, 72, 74, 86, 90].

Im Krankenhaus bedeutet Sanierung des lebendigen Umfelds das Screening und die Sanierung von MRSA-positivem Personal und die Isolation von MRSA-Patienten.

Die *Desinfektion* erfolgt am einfachsten mit einem alkoholischen Schnelldesinfektionsmittel. Die Fußbodenwisch-

Tab. 3. Wichtige Kontaktflächen

Alle patientennahen Flächen (mind. 1 m um das Bett) und persönliche Gegenstände, insbesondere:

Nachttisch (alle Kontaktflächen)	Telefon
Bettgalgen und Griffe	Sehhilfen
Jalousiengriffe/-schalter	Lichtschalter und Klingelanlage
Hörgerät und Ohrstöpsel von Walkman und Kopfhörer	Türklinken

Die Flächen und Gegenstände sind min. 3-mal täglich sowie während oder unmittelbar nach der täglichen antiseptischen Waschung zu desinfizieren, um eine Rekolonisation zu verhindern.

Mindestens täglich bzw. nach Benutzung sind zudem zu desinfizieren:

Bettgestell	Arbeitsflächen, Tische
Handläufe	Föhn, Kamm, Haarbürste
Rasierapparat (Sprühdesinfektion) oder Einmalrasierer	Blutdruckgerät, Thermometer, Inhalator etc.
Bedienelemente von Fernseher, Radio	Badeschuhe
Schmuck (ggf. Sprühdesinfektion, z. B. Isopropanol 70%)	

desinfektion erfolgt täglich mit einem beim Verbund für angewandte Hygiene e. V. (VAH) gelisteten Flächendesinfektionsmittel mit möglichst geringer Geruchsbelästigung und Reizwirkung auf Nasen- und Mundschleimhaut.

Flankierende Maßnahmen

Antibiotische Therapie

Eine gezielte, MRSA-wirksame Antibiose kann die antiseptische MRSA-Sanierung immer dann sinnvoll ergänzen, wenn sich einzelne Reservoirs der Antiseptik entziehen, einer Antibiose aber zugänglich sind. Beispiele sind komplizierte, infizierte Wunden (z.B. Abdominalwunden), MRSA-Besiedelung der Lunge oder der Nasennebenhöhlen. Durch die Kombination von Antiseptik und Antibiose lässt sich die Sanierungsrate deutlich erhöhen (s. o.). Ein großflächiger Einsatz MRSA-wirksamer Antibiotika bedeutet jedoch einen erhöhten Selektionsdruck mit der Konsequenz weiterer Resistenzen, deswegen sollte zuvor immer eine genaue Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Da die Kolonisierung mit MRSA in Deutschland nicht als Krankheit definiert ist, muss hier eine genaue Abwägung von Vor- und Nachteilen und Risiken erfolgen und eine gründliche Aufklärung und dokumentierte Einwilligung des Patienten vorliegen. Liegt dagegen eine (systemische) MRSA-Infektion vor, ist eine MRSA-wirksame Antibiose nach einem Resistogramm indiziert [1, 23, 43, 54].

Probiotika

Probiotische Therapien sind in den letzten Jahren für eine Reihe von Erkrankungen in den Fokus der Forschung gerückt. Der Sinn des Einsatzes von Probiotika – speziell von Lactobacillen – bei der MRSA-Sanierung liegt zum einen in der Nutzung der Wirkung der Lactobacillus-Bacteriocine gegen Staphylokokken, zum anderen in der Schließung von ökologischen Nischen zur kompetitiven Hemmung

der MRSA-Kontamination und Kolonisierung [18, 28]. In der internationalen Literatur findet sich eine zunehmende Zahl von Publikationen, die den Wert einer flankierenden Lactobacillen-Applikation bei der Sanierung von Trägern antibiotikaresistenter Erreger belegen. Hierdurch lassen sich besonders anderen Therapien schwer zugängliche Reservoirs wie der Darm oder die Vagina adressieren [22, 46, 57, 64, 84]. Aufgrund von eigenen positiven Erfahrungen der Autoren mit dem Einsatz von *Lactobacillus GG* bei der MRSA-Sanierung von Neugeborenen, der hohen Sicherheit und der geringen Kosten können wir insbesondere bei intestinaler MRSA-Kolonisierung einen Therapieversuch mit *Lactobacillus GG* empfehlen, ohne dass bisher eine ausreichende wissenschaftliche Absicherung der Wirksamkeit aus großen Studien vorliegt [39].

Überprüfung des Sanierungserfolgs

Die Überprüfung des Erfolgs ist integraler Bestandteil jeder Sanierung. Wann, wie und wo kontrolliert werden soll, ist regelmäßig Gegenstand der Diskussion in der Literatur und auf Kongressen. Der Nachweis von MRSA sollte immer durch mehrfache Probenuntersuchung der Prädisloktionsstellen erfolgen. Eine Untersuchung unter laufender antibiotischer (MRSA-wirksamer) Therapie kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen und ist daher nicht sinnvoll. Eigene Erfahrungen und Daten aus der Literatur zeigen, dass eine Probennahme aus der Nase, dem Perineum und gegebenenfalls aus vorhandenen Wunden einem „Komplettabstrich“ gleichwertig ist.

Da durch die Trennung der Sektoren des Gesundheitswesens in Deutschland eine Nachverfolgung von Patienten praktisch nur in Studien möglich ist, können die Autoren nur auf ihre Erfahrungen mit der Sanierung des Personals zurückgreifen, bei denen eine Nachverfolgung regelmäßig gegeben ist. Bewährt hat sich, abweichend von anderen Auffassungen, eine erste Überprüfung des Erfolgs nach fünf Tagen (Ergebnis verfügbar am Tag 7), also noch vor Abschluss des Zyklus. Zum einen sind Patienten häufig nur fünf bis sieben Tage stationär, zum anderen kann bei positivem Ergebnis schon frühzeitig reagiert und wertvolle Zeit gespart werden. Die Proben sollten morgens vor der ersten Applikation der Antiseptika entnommen werden.

Bei negativem Befund erfolgen weitere Überprüfungen am achten und neunten Tag. Sind alle Proben negativ, gilt die Sanierung als abgeschlossen; eventuell durchgeführte Isolationsmaßnahmen werden beendet. Nach vier Wochen erfolgt eine Langzeitkontrolle. Bleibt auch sie negativ, gilt der Patient als nachhaltig erfolgreich saniert.

Ist das Ergebnis des ersten MRSA-Nachweises dagegen positiv, ist nach den Ursachen zu suchen und die Sanierung um fünf Tage auf insgesamt zwölf Tage zu verlängern (Kontrolle am Tag 11, 13 und 14). Ist der erste Abstrich negativ, aber einer der Folgeabstriche (8./9. Tag) positiv, ist die Ursache für die fehlgeschlagene Sanierung zu ermitteln (insbesondere, ob alle Maßnahmen konsequent umgesetzt wurden). Auf dieser Grundlage sind dann folgende Punkte zu entscheiden:

- Unternehmung eines zweiten Sanierungsversuchs,
- Änderung des Sanierungsschemas,

- Verbesserung der Ausgangssituation vor einem neuen Versuch oder
- Einschätzung des Patienten als „nicht sanierbar“ und Verzicht auf einen erneuten Sanierungsversuch.

Problemfälle

Auch bei Einhaltung aller Regeln ist nicht jede Sanierung auf Anhieb erfolgreich. Wenn das nicht schon zu Beginn offen kommuniziert worden ist, kann daraus eine Frustration des Patienten entstehen, besonders, wenn offenbar keine Gründe für den Misserfolg vorliegen. Nach unserer Erfahrung ist eine der häufigsten Ursachen für das Ausbleiben des Sanierungserfolgs eine vergessene Maßnahme, insbesondere eine übersehene Rekontaminationsquelle (z.B. Handtuch, Cremetiegel, Auto, Kopfkissen, Kuscheltier). Dies muss im Gespräch mit den Patienten eruiert werden. Ein weiterer wichtiger Grund sind kolonisierte Angehörige, enge Freunde, Lebenspartner, Mitbewohner etc. Soll eine Sanierung erfolgreich und auf Dauer sein, müssen auch diese mitsaniert werden (s. o.). Das ist zwar aufwendig, aber lohnend.

Weitere, jedoch seltenere Gründe sind kolonisierte Haustiere (Katze, Hund, Schwein, Pferd: Abstriche und ggf. Therapie), Teppichböden/Teppiche (Staubprobe aus dem Staubsaugerbeutel: Reinigung) [4, 19].

Nach Identifizierung und Abstellen des Problems sollte ein weiterer Sanierungsversuch unternommen werden.

Besondere Probleme bereiten Trachealkanülen und Prothesen. Diese sollen, wenn möglich, täglich chemisch desinfiziert oder thermisch aufbereitet werden. Auf Blasenkathe- ter sollte – bei einer Besiedelung in der Leistengegend – für die Zeit der Sanierung verzichtet werden.

Nicht sanierbare Patienten

Bei Patienten, bei denen eine vollständige Sanierung aussichtslos erscheint, sollte keine Sanierung versucht werden, sondern die Kolonisierung mit MRSA möglichst gering gehalten werden, um eine Infektion des Trägers und eine Weiterverbreitung zu verhindern. In dieser Situation sollte insbesondere auch von einer (sinnlosen) antibiotischen Sanierung mit dem Ziel einer MRSA-Eradikation abgesehen werden. Eine inadäquate antimikrobielle Chemotherapie verschlechtert die Chancen einer späteren Sanierung.

Die antiseptische Behandlung von Körperoberflächen und die Desinfektion der Umgebung können individuell – an den speziellen Fall ausgerichtet – weitergeführt werden. Es sollte Ziel der Therapie der Grunderkrankung sein, die Sanierung behindernde Umstände abzustellen. Bis dahin können mehrere nicht sanierbare Patienten gemeinsam isoliert werden (Kohortenisolation).

Ökonomische Betrachtungen

Wie jede Therapie verbraucht eine MRSA-Sanierung Ressourcen. Den Kosten der Sanierung stehen jedoch tangible (monetär bewertbare) und intangible (monetär nicht bewertbare) individuelle und gesamtwirtschaftliche Nutzen- effekte gegenüber. Reine Kosten-Nutzen-Analysen greifen

daher zu kurz. Aktuelle Schätzungen der DAK beziffern allein die tangiblen Kosten von MRSA in Deutschland auf mindestens 600 Millionen Euro jährlich [67]. Eine genauere Wirtschaftlichkeitsanalyse der MRSA-Sanierung unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten würde nicht nur den Rahmen dieses Artikels sprengen, sondern hat unter den aktuellen Bedingungen im deutschen Gesundheitswesen auch nur akademische Bedeutung: Die Auftrennung in Sektoren führt zu Rationalitätenfallen für die einzelnen Akteure, in denen der „schwarze Peter“ immer weitergereicht wird. Daher bleibt im Moment vor allem das ethische, für alle gültige Argument, dass eine (sinnvolle, da für die Mitpatienten wichtige) Isolierung von MRSA-Patienten nur dann vertretbar ist, wenn der Isolierte eine Therapie bzw. Sanierung erhält, um die Isolationszeit so kurz wie möglich zu halten. Eine wochenlange Isolierung von MRSA-Patienten ohne den Versuch der Sanierung ist weder ethisch noch medizinisch zu begründen.

Diskussion

Eine Kolonisierung mit MRSA ist ein signifikanter Risikofaktor für eine MRSA-Infektion, die aufgrund der durch die Resistenz des Erregers bedingten Unwägbarkeiten in der Therapie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. MRSA ist keine schicksalhafte Plage, sondern ein menschengemachtes Problem, das durch eine falsche Philosophie im Umgang mit antimikrobiellen Chemotherapeutika entstanden ist und durch fehlerhaften Antibiotikaeinsatz und Hygienemängel noch immer verstärkt wird. Die alleinige Prävention neuer Kolonisierungen kann bei der derzeitigen Prävalenz die Zunahme an MRSA nur verzögern; aufhalten kann sie nur ein offensives, MRSA-Träger sanierendes Vorgehen in Verbindung mit einem *rationalen Antibiotikaeinsatz* und der Durchsetzung von *Hygienestandards*. Eine Sanierung von Trägern ist auch deshalb ethisch geboten, da andernfalls Träger lebenslang isoliert werden müssten, wenn sie eigentlich am hilfsbedürftigsten sind, nämlich dann, wenn sie stationärer Behandlung bedürfen.

Eine Sanierung kann nur erfolgreich oder erfolglos sein. Daher gibt es therapeutisch nur die Option, zu sanieren oder nicht zu sanieren. Bei Entscheidung zur Sanierung muss immer das gesamte Spektrum an antiseptischer Behandlung von Nase, Mund/Rachen, Haut und weiteren Kolonisierungsstellen und konsequente Umfelddekontamination durchgeführt werden. Die Erfolgswahrscheinlichkeit für eine Eradikation kann durch individuell angepasste flankierende Maßnahmen weiter verstärkt werden. Der Einsatz systemischer Antibiotika bedarf aber besonderer Sorgfalt bei der Indikationsstellung. Die Maßnahmen müssen in ein logisches, einfaches und sicheres Gesamtkonzept eingebettet sein, das dem Patienten und dem therapeutischen Team offen kommuniziert wird. Obwohl eine Fülle von Publikationen zu Sanierungen und Sanierungsschemata

existiert, ist die Ableitung von „evidenzbasierten“ Schemata aufgrund der großen Heterogenität der gewählten Schemata, der eingesetzten Substanzen, Patientenkollektive, Dauer der Nachkontrollen, der äußeren Umstände etc. schwierig. Mit einer gewissen Sicherheit lässt sich daher aktuell nur Folgendes feststellen:

- Der Erfolg einer Sanierung hängt wesentlich davon ab, ob es gelingt, gleichzeitig alle Kolonisierungsstellen zu sanieren und Rekontaminationsquellen zu eradizieren
- Eine Sanierung sollte mindestens fünf, besser sieben Tage dauern; der Erfolg sollte durch drei Abstriche an verschiedenen Tagen überprüft werden
- Die Eradikation ist primär antiseptisch durchzuführen
- Der Einsatz von Mupirocin sollte auf die Nase beschränkt bleiben
- Eine systemische Antibiotika-Gabe sollte nur in Ausnahmefällen unterstützend eingesetzt werden
- Bei konsequenter Umsetzung geeigneter Sanierungsschemata sind mit anderen medizinischen Maßnahmen vergleichbare Therapieerfolge zu erreichen
- Durch aktive „Search and Destroy“-Strategie lässt sich die Prävalenz nicht nur im einzelnen Haus, sondern auch in der Bevölkerung nachhaltig senken

Basierend auf diesen Thesen haben die Autoren versucht, das am Greifswalder Universitätsklinikum seit mehr als zwei Jahren erfolgreiche Konzept zur MRSA-Sanierung vorzustellen [38, 49]. Entscheidend ist, die MRSA-Dekolonisierung als „ökologisches“ Problem zu begreifen: Die Antiseptika unterdrücken die Kolonisierung, aber nur die kompetitive Hemmung durch die normale Hautflora eradiziert den MRSA nachhaltig [18, 28]. Daher sind Substanzen, die die Hautflora stärker unterdrücken als den MRSA, kontraindiziert. Da ausreichend moderne Antiseptika mit guter Verträglichkeit und fehlenden systemischen Risiken verfügbar sind, ist eine MRSA-Sanierung heute deutlich Erfolg versprechender als häufig in der Literatur beschrieben.

Successful decolonisation of MRSA-positive patients

The increasing number of patients colonised or infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the major clinical and epidemiological problems worldwide. Besides the consistent prevention of further spread of resistant strains, decolonisation of MRSA carriers is crucial to curb the problem. Today, a wide range of highly effective, well-tolerated and relatively cost-effective antiseptics and disinfectants as well as a permanently increasing knowledge about colonization routes and critical points in therapy is available. Nevertheless, the prospects for sustainable decolonisation of carriers has been often evaluated as disappointing, in the past. This shows that a successful, sustainable decolonisation can only succeed if the antiseptic treatment is embedded in a sound overall concept. This article is meant to assist in finding safe, effective and successful decolonisation regimes for inpatient and outpatient MRSA-carriers based on current literature and authors' experience.

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie auf unserer Website beim Inhaltsverzeichnis dieses Heftes:
<http://www.arzneimitteltherapie.de> >2009 > Heft 5

Hemmung des RAA-Systems nach Myokardinfarkt?

Ein 68-jähriger Patient mit Zustand nach Myokardinfarkt weist folgende kardiovaskulären Risikofaktoren auf: arterielle Hypertonie, langjähriger Nicotinabusus, Hypercholesterolämie. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist eingeschränkt. Zur Besserung der kardiovaskulären Prognose des Patienten soll das Renin-Angiotensin-System gehemmt werden.

- Welche pharmakologischen Prinzipien sind zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems geeignet?
- Welche großen Vergleichsstudien liegen für den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor?
- Welche Substanzgruppe ist nach aktueller Studienlage zu empfehlen?
- Welche Erkenntnisse erbrachte die ONTARGET-Studie?

Zurzeit stehen drei Substanzgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten zur Verfügung, um die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems zu reduzieren. Dabei handelt es sich zum einen um Inhibitoren des Angiotensin-Konversions-enzym (ACE-Hemmer), die seit 1981 im klinischen Gebrauch sind, die Antagonisten der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren (AT₁-Rezeptorantagonisten; „Sartane“), die seit 1995 verfügbar sind, und um den direkten Renininhibitor Aliskiren, der seit 2007 in Deutschland zugelassen ist.

Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten reduzieren ACE-Hemmer die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität. Da ACE-Hemmer nicht die komplette Angiotensin-II-Produktion inhibieren, könnte die Therapie mit einem AT₁-Rezeptorantagonisten effektiver sein. Andererseits fallen die Wirkungen der ACE-Hemmer, die nicht von Angiotensin II abhängen, weg, beispielsweise die Hemmung des Bradykinin-Abbaus. Um die unterschiedlichen Angriffspunkte und damit die verschiedenen Substanzgruppen bewerten zu können,

sind insbesondere große, prospektive randomisierte Vergleichsstudien aussagefähig. Diese liegen derzeit für den Vergleich von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten vor.

Studien ACE-Hemmer vs. AT₁-Rezeptorantagonist

Captopril vs. Losartan

In zwei Studien wurde der AT₁-Rezeptorantagonist *Losartan* (Lorzaar®) in einer täglichen Dosierung von 50 mg/Tag mit dem ACE-Hemmer *Captopril* (z. B. Lopirin®) in einer Dosierung von dreimal 50 mg/Tag bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt verglichen. In der *ELITE-II-Studie* mit insgesamt 3 152 Patienten, die eine Herzinsuffizienz aufwiesen, war bezüglich der prädefinierten Endpunkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar [1]. Allerdings waren verschiedene Ereignisraten in der Captopril-Gruppe, wie beispielsweise die Gesamtmortalität (11,7% vs. 10,4% pro Jahr), in der Tendenz günstiger ausgefallen.

In der *OPTIMAAL-Studie* an insgesamt 5 477 Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt war die Gesamtmortalität tendenziell ($p=0,07$), die kardiovaskuläre Mortalität in der ACE-Hemmer-Gruppe signifikant ($p=0,032$) niedriger [2]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass in beiden Studien die Dosis des AT₁-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu 150 mg Captopril pro Tag niedrig gewählt wurde. Weiterhin

?

Welche Strategie zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist am besten geeignet, die Prognose eines Patienten nach Myokardinfarkt zu verbessern

!

Große Doppelblindstudien gibt es nur für den Vergleich von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorantagonisten. Sie zeigen allenfalls geringfügige Wirkungsunterschiede bei allerdings teilweise besserer Verträglichkeit der AT₁-Rezeptorantagonisten. Den Ergebnissen der aktuellen ONTARGET-Studie zufolge ist von der Kombination beider Wirkprinzipien keine verstärkte Wirksamkeit zu erwarten.

wurde der AT₁-Rezeptorantagonist deutlich besser vertragen als der ACE-Hemmer.

Captopril vs. Valsartan

In der *VALIANT-Studie* wurden 14 703 Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt entweder mit *Captopril* (3-mal 50 mg/Tag), dem AT₁-Rezeptorantagonisten *Valsartan* (z. B. Diovan®; 2-mal 160 mg/Tag) oder der Kombination der beiden Substanzen (2-mal 80 mg Valsartan plus 3-mal 50 mg Captopril/Tag) behandelt [3]. Ein Unterschied der beiden Therapieschemata war in Bezug auf Mortalität und verschiedene Morbiditätsendpunkte nicht erkennbar. Allerdings war auch in dieser Studie

ELITE: Evaluation of losartan in the elderly

ONTARGET: Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial

OPTIMAAL: Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan

VALIANT: Valsartan in acute myocardial infarction trial

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

die Verträglichkeit des AT₁-Rezeptorantagonisten deutlich besser als die des ACE-Hemmers.

ONTARGET-Studie: Ramipril vs. Telmisartan

Eine weitere Studie zur Wertigkeit der AT₁-Rezeptorantagonisten bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten verglichen mit ACE-Hemmern ist die ONTARGET-Studie (Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial). Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit des AT₁-Rezeptorantagonisten *Telmisartan* (z.B. Micardis®; 80 mg/Tag) im Vergleich zum ACE-Hemmer *Ramipril* (z.B. Delix®; 10 mg/Tag) zu zeigen und den möglichen Stellenwert einer Kombinationstherapie beider Präparate bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten zu untersuchen [4]. Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, 3-armige (Telmisartan vs. Ramipril vs. Telmisartan plus Ramipril) Multicenterstudie an 733 Zentren in 40 Ländern mit einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 56 Monaten. Nach der Run-in-Phase wurden 25 620 Patienten randomisiert und wie folgt behandelt:

- 8576 Patienten mit 5 mg Ramipril pro Tag
- 8542 Patienten mit 80 mg Telmisartan pro Tag
- 8502 Patienten mit einer Kombination aus 80 mg Telmisartan und 5 mg Ramipril pro Tag.

Nach zwei Wochen wurde die Ramipril-Dosis auf 10 mg/Tag erhöht. Eingeschlossen wurden Patienten mit kardialen, zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus mit bestehenden Endorganschäden. Ausschlusskriterien waren symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie und erhöhte Creatinin-Serumkonzentration. Die kombinierten primären Endpunkte bestanden aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskulär bedingter

Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, neu aufgetretene Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Demenz, Nephropathie, Revaskularisationen sowie Tod, Angina pectoris, transitorisch ischämische Attacke, Linksherzhypertrophie, mikrovaskuläre Veränderungen und Malignome. Kardiovaskuläre Erkrankungen hatten 85% aller Studienteilnehmer, 27% waren Frauen, 69% hatten eine Hypertonie und 38% einen Diabetes mellitus. Ein Großteil der Patienten erhielt zusätzlich CSE-Hemmer („Statine“), Betablocker, Antikoagulanzen, Calciumantagonisten oder Diuretika.

Die Einnahme mindestens eines der Studienmedikamente beendeten 24% der Ramipril-, 21% der Telmisartan- und 30% der Kombinationstherapie-Patienten vorzeitig; von den Kombinationspatienten setzten 23% beide Präparate vorzeitig ab. Bei den Telmisartan-Patienten kam es, verglichen mit den Ramipril-Patienten, seltener zu Husten (1,1 vs. 4,2%) und Angioödem, dafür häufiger zu Hypotonien (2,7 vs. 1,7%). Die Patienten mit der Kombinationstherapie wiesen verglichen mit den Ramipril-Patienten, häufiger Hypotonien, Synkopen und Nierenfunktionsstörungen auf.

Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 1412 der 8576 Ramipril-Patienten (16,5%),

1423 der 8542 Telmisartan-Patienten (16,7%) und

1386 der 8502 Kombinationstherapie-Patienten (16,3%; n.s.).

Der sekundäre Endpunkt – kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall – ereignete sich bei 1210 Ramipril-Patienten (14,1%), bei 1190 Telmisartan-Patienten (13,9%) und bei 1200 Patienten mit Kombinationstherapie (14,1%; n.s.).

Im Jahre 2000 hatte die HOPE-Studie [5] an einer ähnlichen Patientenpopulation unter der Gabe von 10 mg Ramipril/Tag eine deutliche Reduktion von Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall dokumentiert. Die Ergebnisse von ONTARGET zeigen, dass sich eine identische kardiovaskuläre Prävention, wie

sie in HOPE für Ramipril (10 mg/Tag) dokumentiert wurde, auch mit dem AT₁-Rezeptorantagonisten *Telmisartan* (80 mg/Tag) erreichen lässt. Auch in ONTARGET war die Verträglichkeit des AT₁-Rezeptorantagonisten der des ACE-Hemmers deutlich überlegen, obwohl protokollbedingt Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit vorab ausgeschlossen waren. Allerdings traten hypotensive Symptome häufiger bei den mit Telmisartan behandelten Patienten auf (2,6% vs. 1,7%; p<0,001) [4].

Fazit

Zusammengefasst ist die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos sinnvoll. Aus der bisherigen Studienlage ist abzuleiten, dass bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (wie im vorliegenden Fall) ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten gleich effektiv sind. Dabei weisen aber die AT₁-Rezeptorantagonisten bezüglich Husten und Angioödem eine bessere Verträglichkeit auf.

Literatur

1. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril a mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–7.
2. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effect of losartan and captopril a mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–60.
3. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
4. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.

Aus Forschung & Entwicklung

Arteriosklerose

Keine signifikante Besserung der kardiovaskulären Prognose mit Succinobucol

Das Antioxidans Succinobucol (AGI-1067), ein Bernsteinsäureester von Probucol, bewirkte bei Patienten mit vorangegangenen Koronarsyndrom keine signifikante Besserung der kardiovaskulären Prognose.

Hintergrund

Oxidativer Stress und entzündliche Prozesse sind wichtige Faktoren bei der Pathologie der Arteriosklerose. Succinobucol, ein biotransformationsstabiler Ester des Lipidsenkers Probucol, wirkt in vitro antioxidativ und antiinflammatorisch. In verschiedenen Tiermodellen wurde eine Verlangsamung der Arteriosklerose-Pathogenese nachgewiesen. Beim Menschen konnte dies bislang nicht signifikant gezeigt werden. Im Rahmen der ARISE-Studie (Aggressive reduction of inflammation stops events) sollte der Einfluss von

Succinobucol auf die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit kürzlich vorangegangenen und konventionell behandeltem akutem Koronarsyndrom untersucht werden.

Studiendesign und -ziel

14 bis 365 Tage nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris) erhielten 6144 Patienten randomisiert und doppelblind täglich einmal 300 mg Succinobucol (n=3078) oder Placebo (n=3066). Eine bereits bestehende Medikation, z. B. Antihyperten-

siva oder Lipidsenker, wurde beibehalten. Einschlusskriterien waren ein Lebensalter von mindestens 18 Jahren und Diabetes mellitus, ein Lebensalter von mindestens 60 Jahren oder ein Lebensalter von mindestens 55 Jahren zusammen mit entweder niedrigem HDL-Cholesterol, Arteriosklerose an einem anderen Organ als dem Herzen, vorangegangenen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Auswurfleistung < 40 %. Ausschlusskriterien waren unter anderem kürzlich vorangegangene Revaskularisierung, mäßig bis schwere symptomatische Herzinsuffizienz und ein systolischer Blutdruck über 180 mm Hg.

Kombinierter primärer Endpunkt der Studie war der Zeitpunkt des ersten Auftretens folgender Ereignisse: kardiovaskulär bedingter Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung.

Die drei sekundären Endpunkte waren der primäre Endpunkt unter Berücksichtigung aller Todesfälle und der primäre Endpunkt ausgenommen der koronaren Revaskularisierung bzw. zusätzlich der instabilen Angina pectoris. Tertiäre Endpunkte waren unter anderem das Auftreten von Vorhofflimmern, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und die Blutzuckereinstellung. Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte mittels Intention-to-treat-Analyse.

Ergebnisse

Die Studie des Montreal Heart Instituts (Kanada) begann im Juli 2003 und endete im August 2006, nachdem die zuvor festgelegte Anzahl von 990 Fällen, in denen der primäre Endpunkt auftrat, erreicht war. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Alle randomisierten Patienten wurden in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Für Succinobucol konnte kein Einfluss auf den primären Endpunkt nachgewiesen werden (Tab. 1). Nur der sekundäre Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod, Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nicht-

Tab. 1. Zielparameter der ARISE-Studie, in der Patienten mit vorausgegangenem akutem Koronarsyndrom mit täglich 300 mg Succinobucol oder Placebo behandelt wurden

Zielparameter	Succinobucol (n=3078)	Placebo (n=3066)	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Kombinierter primärer Endpunkt ¹⁾	530	529	1,00 (0,89–1,13)	0,955
Sekundäre Endpunkte:				
Kardiovaskulär bedingter Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall	207	252	0,81 (0,68–0,98)	0,029
Primärer Endpunkt ohne koronare Revaskularisierung	295	334	0,88 (0,75–1,03)	0,099
Primärer Endpunkt mit Tod aufgrund aller Ursachen	560	554	1,01 (0,90–1,14)	0,834
Tertiäre/Explorative Endpunkte (Auswahl):				
Erstmaliges Auftreten von Diabetes mellitus* (tertiärer Endpunkt)	30	82	0,37 (0,24–0,56)	< 0,0001
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern ‡	107	55	1,87 (1,67–2,09)	0,0002

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

¹⁾Kardiovaskulär bedingter Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisierung

*Es wurden 1 923 Patienten in der Succinobucol-Gruppe und 1 950 Patienten in der Placebo-Gruppe ausgewertet; ‡ es wurden 2 818 Patienten in der Succinobucol-Gruppe und 2 787 Patienten der Placebo-Gruppe ausgewertet

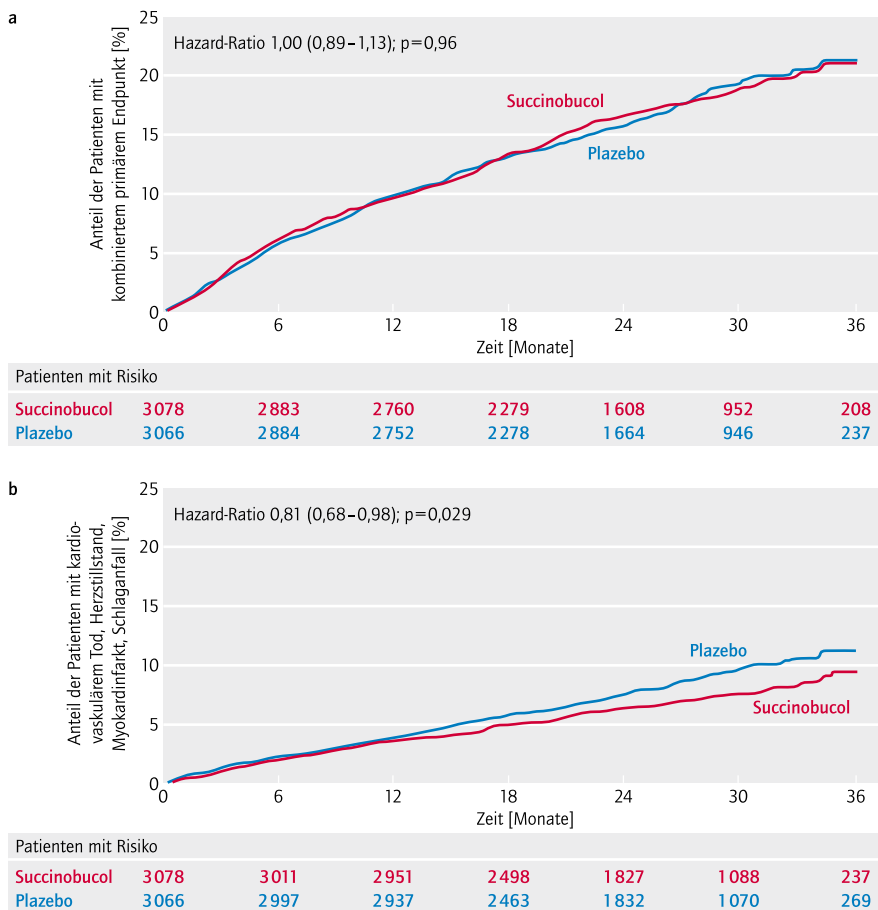


Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten primären Endpunkt (erstes Auftreten von kardiovaskulär bedingtem Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris oder koronare Revascularisierung) (a) und den sekundären Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod, Wiederbelebung nach Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall (b)

tödlicher Schlaganfall wurde nach Gabe von Succinobucol signifikant seltener erreicht als nach Gabe von Placebo (Abb. 1). Auch traten in der Verum-Gruppe seltener tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle auf (144 vs. 171 und 21 vs. 33). Erstmaliges Vorhofflimmern wurde dagegen unter Einnahme von Succinobucol öfter diagnostiziert und es gab häufigere Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (107 vs. 83). Erstmaliges Auftreten von Diabetes mellitus kam mit 1,6% versus 4,2% in der Succinobucol-Gruppe signifikant seltener vor.

In beiden Behandlungsgruppen traten vergleichbar viele Nebenwirkungen auf, jedoch wurde die Behandlung mit Succinobucol öfter deswegen abgebrochen. Es kam hier auch öfter zu schwerwiegenden Ereignissen wie Blutungen und Anämien (32 vs. 18 bzw. 37 vs. 10). Im Vergleich zu Placebo bewirkte Succinobucol einen Anstieg des

LDL-Cholesterols und des systolischen Blutdrucks sowie eine Reduktion des HDL-Cholesterols und des HbA_{1c}-Werts ($p < 0,0001$ für alle).

Schubförmig remittierende multiple Sklerose

Erste klinische Erfolge mit oralem Dimethylfumarat (BG-12)

Orales Dimethylfumarat (BG-12) in einer Dosis von dreimal 240 mg täglich reduziert bei Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose die Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Abnahme neuer Läsionen im MRT.

Zu den derzeit zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) zugelassenen Basistherapeutika gehören Interferon beta (z.B. Avonex®) und Glatirameracetat (Copaxone®). Für die Zweitlinientherapie stehen Natalizumab (Tysabri®) und Mitoxantron (Ralenova®) zur Verfügung. Krankheitsaktivität und -progress werden durch die Basisthe-

Diskussion

Im primären Endpunkt zeigte sich für Succinobucol kein signifikant besseres Ergebnis als für Placebo. Das Gleiche gilt für zwei der sekundären Endpunkte. Ein Zusammenhang von Succinobucol und der Reduktion von mit Arteriosklerose assoziierten klinischen Ergebnissen konnte jedoch in einem der drei sekundären Endpunkte gezeigt werden.

Die Reduktion der unter Succinobucol aufgetretenen neuen Fällen von Diabetes mellitus stützt als Nebenbefund die Ergebnisse verschiedener präklinischer Studien. Möglicherweise schützt die Substanz aufgrund ihrer antioxidativen und antiinflammatorischen Wirkung die B-Zellen des Pankreas vor Schädigungen. Als Ursache für das nahezu doppelt so häufige Auftreten von Vorhofflimmern unter Einnahme von Succinobucol im Vergleich zu Placebo wird die Erhöhung des systolischen Blutdrucks diskutiert. Die Lipidwerte wurden durch Succinobucol ebenfalls negativ beeinflusst, was insbesondere für Patienten mit Arteriosklerose als ungünstig anzusehen ist. Ob Succinobucol die Prognose von Patienten mit Arteriosklerose maßgeblich verbessern kann, bleibt somit fraglich.

Quelle

Tardif JC, et al. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;371:1761-8.

Dr. Monika Neubeck, Kaiserslautern

rapeutika nur mäßig gebremst, die wirksameren Second-Line-Therapeutika haben teilweise schwere Nebenwirkungen. Alle bisher für die Behandlung der schubförmig remittierenden MS zugelassenen Medikamente müssen i. m., s. c. oder i. v. appliziert werden. An der Erforschung oral einzunehmender Medikamente wird intensiv

geforscht, wobei sich die Substanzen Cladribin, Fingolimod, Teriflunomid und Laquinimod bereits in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden.

Mit oralem Dimethylfumarat (BG-12) wird zurzeit ein weiteres vielversprechendes orales MS-Therapeutikum entwickelt. Präklinische Versuche haben gezeigt, dass Dimethylfumarat und sein wichtigster Metabolit Monomethylfumarat den Transkriptionsfaktor Nrf2 (Nuclear-factor-E2-related factor-2) aktivieren können, der eine wichtige Funktion in der Antwort auf oxidativen Stress sowie in der Immunhomöostase hat. Durch Aktivierung von Nrf2 wird das Absterben von Neuronen aufgrund von oxidativem Stress verhindert sowie die Integrität von Blut-Hirn-Schranke und Myelinscheiden geschützt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Dimethylfumarat über die Blockade des nukleären Faktors κB die Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen hemmt, die wahrscheinlich an der MS-Entzündungsreaktion beteiligt sind. Diese Daten deuten darauf hin, dass Dimethylfumarat sowohl neuroprotektiv als auch antiinflammatorisch wirksam ist.

Orale Fumarsäure (Fumaderm®) wird aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften bereits seit Längerem in der Behandlung von Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis eingesetzt. In einer Pilotstudie mit Patienten mit schubförmig remittierender MS reduzierten sich unter der Einnahme von BG-12 Anzahl und Volumen von Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT (siehe Kasten) verglichen mit den Ausgangswerten. In einer Phase-IIb-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von drei verschiedenen BG-

12-Dosierungen im Vergleich zu Placebo untersucht.

Methodik

In die multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie waren 257 Patienten (18 bis 55 Jahre) mit schubförmig remittierender MS einbezogen. Randomisiert erhielten sie orales Dimethylfumarat über 24 Wochen in den Dosierschemata 120 mg einmal täglich (n=64), 120 mg dreimal täglich (n=64) oder 240 mg dreimal täglich (n=64) oder Placebo (n=65). In der nochmals 24 Wochen andauernden Extensionsphase zur Überprüfung der Sicherheit erhielten die mit Placebo behandelten Patienten 240 mg BG-12 dreimal täglich, bei den anderen Patienten wurde die während der ersten 24 Wochen verabreichte Dosis beibehalten. Primärer Studienendpunkt war die Gesamtzahl der in den Wochen 12, 16, 20 und 24 festgestellten neuen Gadolinium-anreichernden (GdE) Läsionen.

Ergebnisse

Unter der Behandlung mit dreimal täglich 240 mg Dimethylfumarat war die mittlere Gesamtzahl neuer GdE-Läsionen in den Studienwochen 12 bis 24 um 69 % geringer als unter Placebo (1,4 vs. 4,5, $p < 0,0001$) (Abb. 1). Unter dieser Dosierung reduzierte sich während der ersten 24 Wochen sowohl die Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen ($p = 0,0006$) als auch die Anzahl neuer T1-hypointenser Läsionen im Vergleich zu Placebo ($p = 0,014$) (siehe Kasten). Unter den beiden niedrigeren Dimethylfumarat-Dosierungen ließen sich im Vergleich zu Placebo im MRT keine signifikanten Unterschiede feststellen.

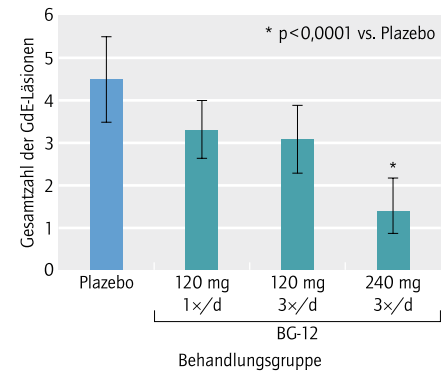


Abb. 1. Mittlere Gesamtzahl der in den Wochen 12, 16, 20 und 24 festgestellten neuen Gadolinium-anreichernden (GdE) Läsionen

Die aus den ersten 24 Studienwochen errechnete jährliche Rückfallrate war unter dreimal täglich 240 mg Dimethylfumarat um 32 % niedriger als unter Placebo (0,44 vs. 0,65), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,272$). Die Zahl der rückfallfreien Patienten war in beiden Gruppen ähnlich.

Zu den in der Patientengruppe mit der höchsten Dimethylfumarat-Dosierung im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant häufiger auftretenden Nebenwirkungen gehörten Oberbauchschmerzen ($p = 0,029$), Bauchschmerzen ($p = 0,013$), Hitzewallungen ($p = 0,013$) und Flushing (=Hautrötungen, $p < 0,0001$). Die Hautrötung trat typischerweise 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme auf und blieb über etwa 90 Minuten bestehen. Die Häufigkeit dieser Episoden ging im Verlauf der Behandlung zurück. Dosisabhängige Nebenwirkungen unter Verum waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Hitzegefühl. Kumulative Toxizitäten wurden nicht festgestellt.

Diskussion

Unter der dreimal täglichen Gabe von 240 mg Dimethylfumarat war die kernspintomographisch festgestellte Krankheitsaktivität in den Wochen 12 bis 24 gegenüber Placebo deutlich reduziert. Das verminderte Neuauftreten Gadolinium-anreichernder Läsionen lässt auf einen antiinflammatorischen Effekt sowie eine Schutzwirkung gegenüber einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke schließen, was klinisch in einer Reduktion der Schubrate resultiert.

Das verminderte Auftreten T1-hypointenser Läsionen unter Dimethylfu-

Magnetresonanztomographische Darstellung unterschiedlich alter MS-Läsionen

Durch die unterschiedliche „Gewichtung“ der MRT-Aufnahmen und die zusätzliche Applikation des Kontrastmittels Gadolinium können MS-Läsionen während der verschiedenen Stadien ihrer Pathogenese sichtbar gemacht und somit bezüglich ihres Alters eingeordnet werden: Erstes Stadium in der Pathogenese der MS-Läsionen sind Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Diese können – noch bevor sich die darauf folgende Entzündungsreaktion im T2-gewichteten Scan zeigt – mittels Gadolinium sichtbar gemacht werden. Allerdings reichert ein Großteil der Läsionen lediglich in den ersten 4 bis 6 Wochen Gadolinium an. Die für frische Läsionen typische Entzündungsreaktion ist im T2-gewichteten Bild durch eine hohe Signalintensität, in der T1-Gewichtung durch eine schwache Signalabsenkung gekennzeichnet. Eine Größenzunahme einer Läsion im T2-gewichteten Bild lässt auf eine Zunahme der Entzündungsreaktion schließen. Umgekehrt weisen alte, vernarbte Herde (→ irreversible Demyelinisierung und Axonverlust) eine stärker ausgeprägte Signalabsenkung im T1-gewichteten Scan und eine schwächere Signalanhebung im T2-gewichteten Bild auf. Nach Applikation von Gadolinium lassen sich im T1-gewichteten Bild neue von alten Läsionen unterscheiden.

marat gegenüber Placebo kann als Zeichen für eine geringere Zerstörung der Gewebe- bzw. Axonmatrix gedeutet werden. Auch die Rückfallrate ging unter dreimal 240 mg Dimethylfumarat gegenüber Placebo zurück, wobei allerdings die Power der Studie für diesen Endpunkt zu klein war. In der Patientengruppe mit der höchsten

Verum-Dosierung war die Abbruchrate mit 25% relativ hoch. – Derzeit laufen bereits Phase-III-Studien, um den Stellenwert von Dimethylfumarat in der MS-Therapie weiter zu konkretisieren. Möglicherweise stehen in etwa vier bis fünf Jahren sogar mehrere potente orale Therapeutika für die First-Line-Therapie der MS zur Verfügung.

Quellen

- Kappos L, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463–72.
- Sorensen PS, Sellebjerg F. Oral fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1447–8

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Therapiehinweise

Koronare Herzerkrankung

Kein erhöhtes Risiko durch Arzneimittel-freisetzende Stents bei Diabetikern

Nachdem in Studien bei Diabetikern ein erhöhtes Sterberisiko nach Implantation Sirolimus-freisetzender Stents im Vergleich zu Metall-Stents beobachtet wurde, kamen Bedenken zur Sicherheit der Arzneimittel-freisetzenden Stents auf. Eine große aktuelle Metaanalyse konnte nun zeigen, dass kein erhöhtes Sterberisiko besteht, wenn nach der Stent-Implantation eine mindestens 6 Monate andauernde thrombozytenfunktionshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel durchgeführt wird.

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung. Ist eine Stent-Implantation nötig, haben sie im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine Restenose. Daher sollten Arzneimittel-freisetzende Stents, die zu einer signifikanten Senkung der Restenose-rate führen, insbesondere für Diabetiker einen Fortschritt bedeuten.

In den vergangenen Jahren sind jedoch Bedenken zur Sicherheit Arzneimittel-freisetzender Stents aufgetreten, nachdem in Studien eine erhöhte Sterblichkeit (unter anderem bedingt durch vermehrte Myokardinfarkte) bei Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents gegenüber gewöhnlichen Metall-Stents speziell bei Diabetikern beobachtet wurde: In einer Metaanalyse von vier älteren randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Sirolimus-freisetzende Stents mit einfachen Metall-Stents verglichen wurden, ergab sich in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus (n=428) eine signifikant erhöhte Letalität (Hazard-Ratio 2,90; 95%-Konfidenz-

intervall: 1,38–6,10). Das entspricht einer „number needed to harm“ von 4 innerhalb eines 4-Jahreszeitraums. Zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit Sirolimus-freisetzender, Paclitaxel-freisetzender und Metall-Stents wurde nun eine wesentlich größere Metaanalyse durchgeführt.

Studiendesign

Insgesamt wurden 35 klinische Studien zur Stent-Implantation, an denen 3852 Diabetiker und 10947 Nicht-Dia-

betiker teilgenommen hatten, in die Metaanalyse einbezogen.

Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die Revaskularisationsrate (target lesion revascularisation, TLR).

Ergebnisse

In 8 der 35 Studien betrug die Dauer der Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel weniger als 6 Monate. In diesen 8 Studien wurden Sirolimus-freisetzende Stents mit Metall-Stents verglichen: Die kurze Dauer der Thrombozytenfunktionshemmung war bei den Diabetikern mit einer erhöhten Mortalität beim Einsatz Sirolimus-freisetzender Stents assoziiert.

Unter Einbeziehung aller 35 Studien in die Analyse waren die Ergebnisse zur Mortalität bei den Diabetikern sehr inkonsistent. Bei Beschränkung der Analyse auf diejenigen Studien, in denen eine duale Thrombozytenfunktionshemmung über mindestens 6 Monate durchgeführt wurde, waren die Ergebnisse deutlich konsistenter und die Hazard-Ratios für Tod nach Stent-Implan-

Tab. 1. Tod nach Stent-Implantation in Abhängigkeit vom eingesetzten Stent

Art des implantierten Stents	Hazard-Ratio	95 %-Konfidenzintervall
Diabetiker (≥ 6 Monate Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel nach Stent-Einlage)		
Sirolimus-freisetzender Stent vs. Metall-Stent	0,88	0,55–1,30
Paclitaxel-freisetzender Stent vs. Metall-Stent	0,91	0,60–1,38
Sirolimus-freisetzender Stent vs. Paclitaxel-freisetzender Stent	0,95	0,63–1,43
Nicht-Diabetiker		
Sirolimus-freisetzender Stent vs. Metall-Stent	1,05	0,69–1,73
Paclitaxel-freisetzender Stent vs. Metall-Stent	0,89	0,66–1,18
Sirolimus-freisetzender Stent vs. Paclitaxel-freisetzender Stent	1,23	0,82–1,69

tation lagen bei den Diabetikern in Abhängigkeit von der Art des implantierten Stents zwischen 0,88 und 0,95 (Tab. 1). Die Ergebnisse zur Mortalität der Nicht-Diabetiker waren unabhängig von der Dauer der Thrombozytenfunktionshemmung (Hazard-Ratio zwischen 0,89 und 1,23, s. Tab. 1).

Die Revaskularisationsrate (TLR) konnte mit beiden Arzneimittel-freisetzenden Stents sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern signifikant gesenkt werden. Die Beschränkung der Analyse auf Studien mit mindestens 6 Monate andauernder Thrombozytenfunktionshemmung hatte keinen Einfluss auf die Revaskularisationsrate.

Fazit

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Arzneimittel-freisetzende Stents für Patienten mit Diabetes mellitus eine wirksame und sichere Therapieform sind, sofern mindestens über 6 Monate eine konsequente Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel durchgeführt wird. Das in früheren Studien mit Sirolimus-freisetzenden Stents erhöhte Sterberisiko sei wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die

duale Thrombozytenfunktionshemmung nur für weniger als 6 Monate erfolgte.

Mögliche Erklärungen für die Notwendigkeit einer längeren Thrombozytenfunktionshemmung seien ein langsamerer Heilungsprozess des Endothels bei Diabetikern, eine bei Diabetikern häufiger bestehende Acetylsalicylsäure-Resistenz und der dadurch bedingte erhöhte Nutzen durch Clopidogrel. Außerdem hätten Diabetiker tendenziell engere Gefäßlumina und längere Läsionen (= Prädiktoren für Stent-Thrombosen).

Ein kürzlich veröffentlichtes Consensus-Statement empfiehlt eine Therapie-dauer von zwölf Monaten nach Stent-Implantation. Diesbezüglich geben die Autoren zu bedenken, dass in der Praxis Faktoren wie mangelnde Compliance, fehlende Nachbeobachtung, eine meist hohe Anzahl einzunehmender Arzneimittel, Allergien und weitere Komorbiditäten sowie die Kosten einer Clopidogrel-Therapie einer lang andauernden dualen Thrombozytenfunktionshemmung im Weg stehen können. Wenn bei einem Patienten einer oder mehrere dieser Faktoren vorliegen, sollten bei der Wahl des Stents Nutzen

und Risiko sorgfältig abgewogen werden.

Ausblick

Zukünftige Studien sollten den Autoren zufolge zum einen die Kosteneffektivität Arzneimittel-freisetzender Stents bei Hochrisikopatienten wie Diabetikern untersuchen. Zum anderen sollte überprüft werden, ob die Einstufung als Diabetiker wie in den bisher durchgeführten Studien tatsächlich anhand der Behandlung (Insulin, orale Antidiabetika) vorgenommen werden sollte oder ob nicht möglicherweise andere Faktoren (z. B. HbA_{1c}-Wert, Mikroalbuminurie oder Ausprägung der Retinopathie) den Erfolg einer Revaskularisierungstherapie beeinflussen und somit bei der Wahl der geeigneten Methode berücksichtigt werden müssten.

Quellen

Stettler C, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337:668–72.

Agostoni P, et al. Drug eluting stents in patients with diabetes – long term aspirin and clopidogrel are key to improving safety. *BMJ* 2008;337:643–4.

Bettina Christine Martini, Legau

Akute Rhinosinusitis

Antibiotika-Gabe nur selten indiziert

Bei akuter Rhinosinusitis konnten keine klinischen Symptome identifiziert werden, die eine antibiotische Therapie eindeutig rechtfertigen. Selbst bei längerdauernden Beschwerden oder hohem Lebensalter sollte Erwachsenen nicht automatisch ein Antibiotikum verordnet werden.

Obwohl die meisten Rhinosinusi-tiden viral bedingt sind, wird in allgemeinärztlichen Praxen in den USA bei etwa 80 % der Patienten mit akuter Rhinosinusitis ein Antibiotikum verordnet, in Europa bei 72 bis 92 %. Da eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Rhinosinusitis in der hausärztlichen Praxis schwierig ist, kommt es insbesondere hier zu einer unnötig häufigen Verschreibung von Antibiotika, auch wenn es sich nicht um eine bakterielle Infektion handelt. In einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie bei akuter Rhinosinusitis untersucht und geprüft, ob allgemeine Anzeichen,

Symptome oder spezifische Patienten-Charakteristika zur Identifizierung der Patienten genutzt werden können, die von einer solchen Behandlung profitieren.

Studiendesign

Neun randomisierte Doppelblind-Studien wurden in der Metaanalyse berücksichtigt. Insgesamt erhielten 2547 erwachsene Patienten mit Rhinosinusitis-artigen Symptomen ein Antibiotikum oder Placebo. Die Patienten mussten mindestens 1-mal die Studienmedikation erhalten haben. Studien, bei denen zusätzlich Abstriche, radiologische Untersuchungen oder

andere Schnelltests durchgeführt wurden, wurden nicht berücksichtigt, da dies nicht den allgemeinärztlichen Gegebenheiten entspricht.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, der zu dem in den einzelnen Studien festgelegten Zeitpunkt zur Erfassung des primären Endpunkts geheilt werden konnte. Die Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung und das Vorhandensein typischer Krankheitszeichen und Symptome wurden über die Number needed to treat (NNT) bestimmt.

Ergebnisse

Das Odds-Ratio für die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie lag bei 1,35 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,15–1,59) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, dass 15 Rhinosinusitis-Patienten mit einem Antibiotikum behandelt werden müssen, damit ein weiterer Patient geheilt werden kann; das bayesianische 95%-Konfidenzintervall („credible interval“; vgl. Arzneimitteltherapie

2008;26:464–5) lag dabei zwischen 7 und 190. Bei Patienten mit höherem Lebensalter oder länger andauernden und stärkeren Beschwerden wurde zwar eine verlängerte Heilungszeit beobachtet, sie profitierten jedoch nicht stärker von der Applikation eines Antibiotikums als andere Patienten.

Eitriges Pharynxsekret war am ehesten ein prognostisches Symptom für die Indikation einer antibiotischen Behandlung. Acht Behandlungsfälle wurden in dieser Subgruppe benötigt, um einen weiteren Patienten zu heilen (95% „credible interval“ 4–47). Weitere Symptome oder allgemeine Krankheitszeichen waren nicht geeignet, um die Patientensubgruppe zu identifizieren, für die eine Antibiotika-Gabe gerechtfertigt ist.

Diskussion

Bei akuter Rhinosinusitis konnten keine Krankheitszeichen oder klinischen Symptome identifiziert werden, die eine antibiotische Therapie eindeutig rechtfertigen. Am ehesten

scheinen Patienten mit eitrigem Pharynxsekret von einer antibiotischen Therapie zu profitieren. Selbst bei Patienten mit länger dauernden, stärkeren Beschwerden ist aufmerksame Zurückhaltung angeraten. Ausnahmen bilden Patienten, bei denen mit ernsthaften Komplikationen zu rechnen ist, beispielsweise Patienten mit hohem Fieber oder heftigen Gesichtsschmerzen. Auch die Gabe eines Antibiotikums nach 7- bis 10-tägigem Abwarten – wie in vielen Leitlinien empfohlen – ist nicht sinnvoll.

Patienten mit länger andauerndem Auftreten von Symptomen, mit einer Verschlimmerung der Symptomatik und Patienten in zunehmendem Alter brauchen zwar länger bis zur Genesung, profitieren aber nicht stärker von der Gabe eines Antibiotikums als andere Patienten.

Die erhaltenen Resultate beziehen sich auf die Behandlung in allgemeinärztlichen Praxen, in denen weder radiologische Untersuchungen noch Abstriche zur Abklärung eingesetzt

werden. Durch den Ausschluss schwer erkrankter, potenziell eher bakteriell infizierter Personen von der Placebo-kontrollierten Untersuchung war die Aussagekraft der Studie eingeschränkt.

Kinder oder immungeschwächte Patienten wurden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Ob diese Gruppen von einer Antibiotikatherapie profitieren, sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Durch eine zurückhaltendere Antibiotika-Verordnung bei der Behandlung akuter Rhinosinustiden in allgemeinärztlichen Praxen könnten Kosten eingespart und Nebenwirkungen vermieden werden. Günstig würde sich eine zurückhaltende Verordnung auch auf die Entwicklung resistenter Erreger auswirken.

Quelle

Young J, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008;371:908–14.

Dr. Monika Neubeck, Kaiserslautern

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Tocilizumab

Erster Interleukin-6-Rezeptorblocker zur Therapie der rheumatoiden Arthritis

Mit Tocilizumab wurde am 16. Januar 2009 von der europäischen Zulassungsbehörde ein Biologikum mit einem neuen Wirkungsmechanismus zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Es ist seit dem 2. Februar 2009 als RoACTEMRA® im Handel verfügbar. Die neue Substanz wurde bei einer Pressekonferenz von Roche Pharma und Chugai Pharma Marketing Ltd. am 11. Februar 2009 in Köln vorgestellt.

Der monoklonale Antikörper Tocilizumab stellt als IL-6-Rezeptorblocker einen neuen Therapieansatz zur Behandlung der RA dar. Das Zytokin Interleukin 6 (IL-6) vermittelt seine zahlreichen Wirkungen im Organismus über membranständige und über lösliche IL-6-Rezeptoren. Tocilizumab bindet spezifisch an beide Rezeptorformen und hemmt so die Signalübertragung und damit die Wirkungen von IL-6.

Wie wirkt Interleukin-6?

Das Zytokin IL-6 ist ein relativ kleines Polypeptid und kann gut in Gewebe und Organe penetrieren. IL-6 schaltet das Immunsystem an und stimuliert T-Zellen, insbesondere TH17-Zellen zur Proliferation, die an Autoimmunkrankheiten beteiligt sind. In der Synovialmembran von Patienten mit RA induziert IL-6 die Bildung von Osteoklasten, die zur Knochenstruktur

tion führen. Zusätzlich begünstigt es durch die Osteoklastenaktivierung die Entstehung einer Osteoporose. IL-6 kann außerdem zur Pannusbildung beitragen, indem es die Bildung von endothelalem Gefäßwachstumsfaktor (VEGF) stimuliert.

IL-6 ist der wichtigste Regulator der Synthese von Akute-Phase-Proteinen, einschließlich C-reaktivem Protein (CRP). In Hepatozyten stimuliert IL-6 die CRP-Bildung dosisabhängig. Ein hoher CRP-Wert ist nicht nur ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die radiologische Langzeit-Progression der RA, sondern auch ein unabhängiger Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko. Bekannt ist, dass Patienten mit RA gleichzeitig häufig unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Auch im Eisenstoffwechsel spielt IL-6 eine Rolle: erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen korrelieren mit einer Anämie bei RA-Patienten. IL-6 löst eine Anämie der

chronischen Entzündung durch eine Induktion der Hepcidin-Produktion in Hepatozyten aus.

Wie wirkt Tocilizumab?

Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA zugelassen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheits-modifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor-(TNF)-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es kann bei diesen Patienten auch als Monotherapie verabreicht werden, wenn sie MTX nicht vertragen oder eine weitere Therapie mit MTX nicht sinnvoll erscheint. Der IL-6-Rezeptorantagonist wird alle vier Wochen in Form einer Infusion in einer Dosierung von 8 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab ist vergleichbar mit dem anderer Biologika, die für die Behandlung der RA zugelassen sind. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten mit regelmäßiger Überprüfung von Leberwerten und Blutbild wird empfohlen.

Umfangreiches klinisches Programm

Das umfangreiche Phase-III-Programm zur klinischen Prüfung von Tocilizumab umfasste fünf randomisierte, kontrollierte Studien, in die weltweit über 4200 Patienten eingeschlossen waren:

- **OPTION** (Tocilizumab pivotal trial in methotrexate inadequate responders) [1]: Randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 623 Patienten mit aktiver, mäßiger bis schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf MTX zum Vergleich von Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX.
- **TOWARD** (Tocilizumab in combination with traditional DMARD therapy) [2]: Randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 1220 Patienten mit aktiver, mäßiger bis schwerer RA zum Vergleich von Tocilizumab + DMARD versus Placebo + DMARD bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs.
- **RADIATE** (Research on Actemra determining efficacy after anti-TNF failure) [3]: Randomisierte doppel-

blinde, Placebo-kontrollierte Studie an 499 Patienten mit aktiver, mäßiger bis schwerer RA mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens einen TNF-Antagonisten zum Vergleich von Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX.

- **AMBITION** (Actemra versus methotrexate double blind investigative trial in monotherapy) [4]: Randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 673 Patienten mit aktiver, mäßiger bis schwerer RA zum Vergleich von Tocilizumab-Monotherapie versus MTX-Monotherapie.
- **LITHE** (Tocilizumab safety and the prevention of structural joint damage trial) [4]: Randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 1196 Patienten mit aktiver, mäßiger bis schwerer RA zum Vergleich von Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX.

Primärer Endpunkt in allen fünf Studien war das ACR-20-Ansprechen nach 24 Wochen. In der LITHE-Studie wurde zusätzlich das radiologische Ansprechen untersucht. Sekundäre Endpunkte waren beispielsweise das ACR-50- sowie ACR-70-Ansprechen, die Zeit bis zum Ansprechen nach den ACR-Kriterien, die Lebensqualität (HAQ, FACIT-F, SF-36), Änderungen des DAS28 im Vergleich zum Ausgangswert, der Prozentsatz der Patienten in Remission nach DAS28 sowie Änderungen der CRP- und Hb-(Hämoglobin-)Werte im Vergleich zum Ausgangswert.

In allen Studien hatten in Woche 24 die Patienten, die mit 8 mg/kg KG Tocilizumab + MTX (oder anderen DMARDs) be-

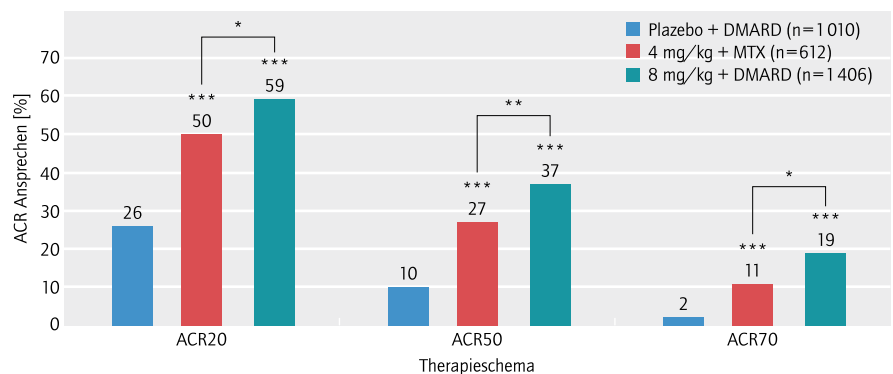
handelt wurden, statistisch signifikant bessere ACR-20-, -50- und -70-Ansprechraten im Vergleich mit MTX- oder Placebo-behandelten Patienten. Bei den Patienten der Tocilizumab-Gruppen konnte das Ansprechen rasch, nämlich schon nach zwei Wochen, gesehen werden.

In drei Studien konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass mit Tocilizumab selbst bei Patienten mit hoch aktiver Erkrankung und mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs noch in 19% der Fälle ein ACR-70- und in 37% der Fälle ein ACR-50-Ansprechen erreicht werden kann (Abb. 1). Die ACR-Ansprechraten waren völlig unabhängig von der Vorbehandlung. Auch wenn die Patienten auf drei oder mehr DMARDs nicht angesprochen hatten, konnte mit Tocilizumab noch bei fast 60% ein ACR-20-Ansprechen erzielt werden. Bisher vorliegende Langzeitdaten über mindestens 96 Monate zeigen, dass die Wirksamkeit des IL-6-Rezeptorblockers anhält.

Ziel ist die Remission

Ziel der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist es jedoch, die Patienten in Remission ($\text{DAS28} < 2,6$) zu bringen, dies ist in diesen drei Studien nach 24 Wochen bei jedem dritten Patienten gelungen, und bei rund 47% der Patienten konnte ein $\text{DAS28} \leq 3,2$ und damit eine erniedrigte Krankheitsaktivität erreicht werden.

In der LITHE-Studie wurde der Einfluss der Tocilizumab-Therapie auf die radiologische Progression nach einem Jahr untersucht. Diese war um 74% und damit deutlich geringer, wenn die Patienten mit dem IL-6-Rezeptorblocker plus MTX im Vergleich zu MTX



* $p < 0,05$ 4 mg vs. 8 mg TCZ ** $p < 0,01$ 4 mg vs. 8 mg TCZ *** $p < 0,0001$, TCZ vs. Placebo + DMARD

Abb. 1. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs: ACR-Ansprechen mit Tocilizumab (TCZ) nach 24 Wochen in der OPTION-, LITHE- und TOWARD-Studie

allein behandelt wurden. Tocilizumab verhinderte signifikant die Entstehung von Erosionen und Knorpelschäden. Das ACR-Ansprechen sowie die Remissionsrate in dieser Studie hatten sich in Woche 52 im Vergleich zur Woche 24 weiter verbessert. In der Tocilizumab-Gruppe konnte in Woche 52 bei annähernd jedem zweiten Patienten (47%) eine Remission erzielt werden.

Wirkt auch in Monotherapie

In der AMBITION-Studie wurden Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und mindestens drei Monate Erkrankungsdauer behandelt. Sie durften bisher nicht mit MTX behandelt worden sein oder MTX in den letzten sechs Monaten bekommen haben. 288 Patienten wurden mit Tocilizumab (8 mg/kg), 284 Patienten mit MTX über 24 Monate behandelt. 40% der Patienten waren weniger als zwei Jahre krank, 70% hatten noch nie MTX erhalten. Tocilizumab besserte die ACR-Ansprechraten signifikant stärker als MTX: Schon nach zwei Wochen Behandlung konnte man bei einem Teil der Patienten sehen,

dass Tocilizumab wirkte. Je früher die Therapie einsetzte, umso eher gelang es, die Patienten in Remission zu bringen. So erreichten 42% der Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter zwei Jahren bei Behandlung mit Tocilizumab einen DAS < 2,6. Auch die Leistungsfähigkeit der Patienten steigerte sich durch einen Rückgang der Fatigue signifikant.

Wann Tocilizumab, wann TNF-Blocker?

Derzeit gibt es noch keine Biomarker, mit deren Hilfe entschieden werden kann, welches die optimale Therapie-strategie für einen RA-Patienten ist. Für die Behandlung mit Tocilizumab kommen vor allem Patienten nach Versagen von DMARDs in Frage, deren Erkrankung rasch progredient verläuft oder die an Anämie, ausgeprägter Leistungseinschränkung oder Fieber als Begleitsymptom leiden.

Quellen

Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester, Berlin, Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, Priv.-Doz. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, Einführungs-

Pressekonferenz „Intelligente Therapie der Rheumatoiden Arthritis. RoACTEMRA® – ein innovatives First-Line-Biologikum“, veranstaltet von Roche Pharma AG und Chugai Pharma Marketing Ltd, Köln, 11. Februar 2009.

1. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
2. Genovese M, McKay J, Nasonov E, Mysler E, et al. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to a range of DMARDs: The TOWARD Study. *Am Coll Rheumatol* 2007;15.
3. Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel A. Tocilizumab significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-TNF therapy failed: The RADIATE study. *EULAR* 2008:OP-0251.
4. Jones G, Gu JR, Lowenstein M, Calvo A, et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *EULAR* 2008:OP-0131.
5. Kremer JM, Fleischmann RM, Am Halland, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE Study. *Am Coll Rheumatol* 2008; (L14).

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Rezidivierendes Ovarialkarzinom

Kombinationstherapie: Trabectedin und liposomales Doxorubicin

Die Zwischenauswertung einer Phase-III-Studie beim rezidivierten Ovarialkarzinom weist auf den Benefit einer neuen Kombinationstherapie hin. So führte die Gabe von Trabectedin (Yondelis®) und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) zu einem längeren progressionsfreien Überleben als die Monotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin. Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. So das Fazit eines Symposiums mit anschließendem Pressegespräch, veranstaltet von PharmaMar im Rahmen der Jahrestagung der DGHO im Oktober 2008 in Wien.

Hintergrund

Das Ovarialkarzinom gehört zu den Problemumoren der gynäkologischen Onkologie. Da keine praktikablen Screeningmethoden bekannt sind, wird der Tumor meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Eine Heilung ist dann nur noch durch eine R0-Resektion möglich, die allerdings lediglich in einem Drittel der Fälle möglich ist. Die Mehrzahl der Patientinnen erleidet trotz einer nach dem chirurgischen Eingriff erfolgten

Chemotherapie (in der Regel sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel [z. B. Taxol®]) ein Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben liegt dann bei drei bis fünf Jahren. Die Prognose verschlechtert sich weiter, wenn bereits unter der Platin-Therapie eine Tumorprogression erfolgt. Man unterscheidet daher zwischen platinrefraktären und platin-sensitiven Ovarialkarzinomen. Ziele der Rezidivtherapie sind neben der Symptomkontrolle ein verlängertes progressionsfreies und ein ver-

längertes Gesamtüberleben. Da im fortgeschrittenen Stadium mit Monotherapie nur wenig befriedigende Ergebnisse erzielt werden, sucht man nach weiteren Therapieschemata. Ein neuer Ansatz ist die kombinierte Gabe von Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin, der in einer Phase-III-Studie untersucht wird.

Trabectedin bindet an die kleine Furche („minor groove“) der DNS und interferiert mit der Bindung anderer Proteine an die DNS. Dadurch werden unterschiedliche Vorgänge getriggert, die sich letztendlich in einer Störung des Zellzyklus niederschlagen. In vitro und in vivo zeigt Trabectedin antiproliferative Wirkungen gegen eine Reihe humaner Tumorzelllinien und gegen verschiedene Tumoren wie Sarkome, Melanome, Mamma-, Lungen- und Ovarialkarzinome.

OVA-301-Studie

In der bislang größten randomisierten, multizentrischen offenen Phase-III-Studie (OVA-301) zur Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms wird die Kombination von Trabectedin mit pegy-

liertem liposomalem Doxorubicin mit einer Monotherapie (nur pegyliertes liposomales Doxorubicin) verglichen. Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Ansprechrate und Sicherheit. An der Studie nahmen 672 vorbehandelte Patientinnen mit platin sensitiven und platinresistenten Tumoren teil. 65% der Probandinnen hatten ein platinfreies Intervall von mehr als sechs Monaten, 35% von weniger als sechs Monaten nach der Erstlinientherapie. Die Studienteilnehmerinnen erhielten randomisiert entweder pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer Dosierung von 30 mg/m² während 60 bis 90 Minuten gefolgt von Trabectedin 1,1 mg/m² über drei Stunden alle drei Wochen oder pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer Dosierung von 50 mg/m² während 60 bis 90 Minuten alle vier Wochen. Eine Zwischenauswertung führte zu folgenden Ergebnissen:

- Die Patientinnen blieben unter der Kombinationstherapie signifikant länger ohne erneute Progression

als unter der Monotherapie (7,3 vs. 5,8 Monate; $p=0,019$). Das Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,79, was einer 21%igen Risikoreduktion entspricht.

- Die Subgruppenanalyse zeigt, dass vor allem platin sensitive Patientinnen profitierten. Sie blieben im Median 9,2 Monate progressionsfrei, entsprechend einer Risikoreduktion um 27% (HR 0,73; $p=0,017$).
- Bei platinresistenten Patientinnen wurde durch die Kombination kein Benefit erzielt.
- Die Rate objektiver Remissionen lag unter der Kombinationstherapie bei 28% gegenüber 19% unter Monotherapie und betrug für platin sensitive Patientinnen 35,3%.
- Überlebensdaten liegen noch nicht vor; eine Überlegenheit der Kombinationstherapie scheint sich abzuzeichnen.
- Art und Umfang von Nebenwirkungen unterschieden sich teilweise in den beiden Gruppen. Schwere Hand-Fuß-Syndrome traten unter der Kombinationstherapie deutlich seltener auf als im Kontrollarm (4%

vs. 18%), was möglicherweise an der niedrigeren Doxorubicin-Dosis im Kombinationsarm liegt. Auch traten in der Kombinationsgruppe weniger Fälle von Mukositis (3% vs. 11%) und Alopezie (2% vs. 4%) auf. Unter der Monotherapie wurden hingegen weniger hämatologische Toxizitäten (2% vs. 6%) sowie weniger Fälle von Übelkeit und Erbrechen (4% vs. 10%) registriert als unter der Kombinationstherapie. In den ersten Therapiezyklen können unter der Kombinationstherapie passager die Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT]) ansteigen.

Quellen

Prof. Dr. Gerhard Gebauer, Heidelberg, Dr. Oumar Camara, Jena; Symposium und Pressegespräch „Trabectedin: Fortschritte in der Therapie von Ovarialkarzinom und Weichteilkarzinom“, veranstaltet von PharmaMar im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Wien, 10. Oktober 2008.

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 101061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 101061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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