

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 4
April 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Gerhard Thews †

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Vorsicht vor Verfälschungen

97

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Max Schmauß und Thomas Messer, Augsburg

Ziprasidon

Ein neues atypisches Neuroleptikum

99

Übersicht

Thomas Schlunk, Tübingen

Parenterale Schmerztherapie

107

Consensus

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion

Zusammenfassung der unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft erarbeiteten Empfehlungen

113

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

Subgruppenanalyse der MIRACL-Studie: Atorvastatin reduziert Schlaganfallrate bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom
Oxazolidinone: Linezolid-Resistenz noch sehr selten
Prävention: Auch alte Patienten profitieren von CSE-Hemmern
Herzwirksame Glykoside: Erhöht Digoxin die Sterblichkeit bei Frauen?
Fibrinolyse: Heparin plus Alteplase bei submassiver Lungenembolie
Schlaganfallprävention: Behandlung von Patienten mit offenem Foramen ovale

120

Aus Forschung und Entwicklung

Biowissenschaft: Das Forschungsgebiet der Ektonucleotidasen

124

Therapiehinweise

Carbapeneme: Verträglichkeit von Ertapenem
Phosphodiesterase-Hemmer: Tadalafil – neue Option bei erektiler Dysfunktion
Arteriosklerose: Plaque-Desaktivierung durch ACE-Hemmer

126

Impressum

128

Beilage

Arzneimitteltherapie express Nr. 63 „Voriconazol“

Vorsicht vor Verfälschungen

Werbung wirbt mit Schlagzeilen, Werbung übertreibt – das ist bekannt und akzeptiert. Werbung für Arzneimittel bedient sich zum Nachweis ihres Wahrheitsgehalts häufig Veröffentlichungen in renommierten Fachzeitschriften. Die Frage ist, ob die Inhalte dieser Veröffentlichungen dann auch richtig wiedergegeben sind. Dieser Frage ist nun eine spanische Arbeitsgruppe nachgegangen. Sie analysierte alle Anzeigen für Antihypertonika und Lipidsenker, die im Jahr 1997 in sechs spanischen Medizin-Zeitschriften veröffentlicht wurden und die mindestens ein Literaturzitat als Beleg für die Werbeaussage enthielten. Insgesamt wurden 125 Aussagen gefunden, für die eine renommierte Quelle angegeben war, und zwar

- 76% zur Wirksamkeit
- 19,2% zur Verträglichkeit
- 4,0% zur guten Handhabung
- 0,8% zu den Kosten

Von den 125 Quellen waren 23 (18,4%) nicht zugänglich, zum Beispiel weil die Daten gar nicht veröffentlicht waren (die „berüchtigten“ Data on File). Die verbleibenden 102 Quellen und die dazu gehörenden Aussagen konnten einer genaueren Beurteilung unterzogen werden.

Am häufigsten wurden „Circulation“ (17,6%, die Zeitschrift der American Heart Association), „The New England Journal of Medicine“ (14,4%) und „The Lancet“ (8,8%) zitiert. 84 der 102 Quellen (82,3%) waren randomisierte klinische Studien. Das wichtigste Ergebnis der Analyse: In 44,1% der Fälle war die Aussage in der Anzeige nicht durch die Quelle gestützt, und zwar war dies häufiger bei Werbung für Antihypertonika der Fall (68,6%) als bei Werbung für Lipidsenker (19,6%). Fast die Hälfte der „Falsch-Aussagen“ empfahl das Arzneimittel für eine andere Patientengruppe, als in der Studie untersucht worden war. Eine relativ hohe Zahl von „Falsch-Aussagen“ beruhte auch darauf, dass Studienergebnisse mit Hochrisiko-Patienten als gültig für alle Patienten verallgemeinert wurden. In vier Fällen wurden Aussagen

für Patientengruppen wie Diabetiker oder ältere Patienten getroffen, die in den Studien ausgeschlossen waren. In einem Fall wurde Ergebnisse einer In-vitro-Studie und aus Tierexperimenten so dargestellt, als ob es sich um klinische Befunde handelte.

In neun Fällen wurden falsche Statements abgegeben, beispielsweise „Der einzige Angiotensin-II-Antagonist mit Daten zur Reduktion der Mortalität“ unter Bezug auf eine Studie, in der die Gesamtsterblichkeit nur ein sekundärer Endpunkt war; dieser Endpunkt war in der Verum-Gruppe und in der Vergleichsgruppe nicht signifikant unterschiedlich.

In sechs Fällen hatte die Werbeaussage keinerlei Bezug zur Quelle, die ihr angeblich zugrunde liegen sollte.

Anzeigen haben selbstverständlich eine andere Aufgabe als redaktionelle Texte oder Fachveröffentlichungen. Allerdings lassen sich auch immer wieder Beispiele dafür finden, dass bei Vorträgen vor Ärzten und/oder Fachjournalisten oder auch in Fachtexten wissenschaftliche Publikationen als Beleg für Aussagen verwendet werden, deren konstruierter Zusammenhang einer genaueren Überprüfung nicht stand hält.

Noch als eher harmlos mag man es einordnen, wenn in einem Vortrag eine Studie aus dem Jahr 1998 als Beleg dafür präsentiert wird, dass Leitlinien zur Thromboseprophylaxe wenig befolgt werden, diese Leitlinien allerdings erst in den Jahren 2000/2001 publiziert wurden. Diese Form der „Nachlässigkeit“ wird relativ häufig bei mündlichen Präsentationen beobachtet. Die Zuhörer werden oft mit einer Vielzahl von Studiendaten „zugeschüttet“, wer merkt da schon, dass zum Beispiel wenig Wert auf die Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte gelegt wird ... Ein Ärgernis ist in den letzten Jahren auch der Missbrauch von so genannten Konsensus-Publikationen geworden, ein Begriff, der allzu oft für mehr oder weniger direktes Pharma-Marketing

verwendet wird. Dies gilt beispielsweise für einen Konsensus zum sicheren Umgang mit Critical-Dose-Pharmaka, der auf Initiative eines „Bundesverbandes für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz – Info Gesundheit e. V.“ (BGV) in Bonn erarbeitet wurde. Dieser BGV gibt auf seiner Internet-Seite an, dass er keine öffentlichen Mittel in Anspruch nimmt. „Das ermöglicht ein rasches, unabhängiges und unbürokratisches Handeln. Unsere Arbeit wird vielmehr ausschließlich durch Spenden und Drittmittel im Rahmen von Kooperationen finanziert. Projektbezogene Kooperationen erfolgen z. B. mit Institutionen, Verbänden, Krankenkassen, Standesorganisationen, Medien, Unternehmen.“

Bei der Durchsicht des Konsensus-Papiers wird nach wenigen Augenblicken klar, dass dieses eine weitere mehr oder weniger verkappte Pharma-Marketing-Aktion ist. Die Beispielpreparate der Broschüre sind Ciclosporin und Carbamazepin. Auch in diesem Papier sind Publikationsdaten in Zusammenhänge gestellt worden, die beim Leser eine falsche Schlussfolgerung provozieren. Verwendet wird unter anderem eine Abbildung aus dem Newsletter der Collaborative Transplant vom 1. März 2001 (<http://www.ctstransplant.org/public/literature/newsletters/2001/gif/2001-1.html>), die zeigt, dass bei Nierentransplantationen weniger Transplantate von Patienten, die Ciclosporin-Generika nehmen, überleben als Transplantate bei Patienten, die das Original-Präparat verwenden. Im „Konsensus“ ist wie in der Original-Vorlage angegeben, dass die Daten aus den Jahren 1998 bis 2000 stammen.

Nicht angegeben ist aber im „Konsensus“, dass es sich – so der Urheber dieser Abbildung auf unsere Nachfrage – lediglich um eine Sammlung von Fällen handelt, die sozusagen „ohne System“ gemeldet wurden. Es handelt sich weder um eine retrospektive noch um eine prospektive Studie. Diese Daten erlauben also keinerlei Aussagen.

Nicht angegeben wird, dass in der Originalpräparat-Gruppe die Daten von 16 801 Patienten, in der Generika-Gruppe jedoch nur von 397 Patienten berücksichtigt sind. Auch fehlt die Angabe, um welches generische Präparat es sich handelte, denn auch zwischen verschiedenen Generika können Qualitätsunterschiede bestehen, die bei Critical-Dose-Drugs eine besondere Bedeutung haben. Nicht angegeben wird, dass im Erhebungszeitraum dieser Daten in Deutschland noch gar kein Ciclosporin-Generikum im Handel verfügbar war. Eindeutig soll diese Abbildung aber den Eindruck vermitteln, dass die Überlebenschancen der Nieren mit Generika allgemein geringer sind ...

Ärgerlich an diesem Papier ist vor allem, dass unter dem Deckmantel des Verbraucherschutzes und der „Expertenmeinung“ Ängste geschürt werden und damit Pharma-Marketing betrieben wird. Allerdings: der Adressatenkreis des Papiers bleibt unklar. Der Laie wird wenig von den mit Fachausdrücken durchsetzten Texten verstehen, das Wenige aber vermutlich falsch. Für Ärzte und Apotheker ist das Papier vermutlich nicht gedacht, denn dann hätte man doch eine fundiertere Aufmachung gewählt? Gefährlich dürfte es werden, wenn der „Konsensus“ von Journalisten im guten Glauben an den „Verbraucherschutz“ als Basis für weitere Beiträge eingesetzt wird.

Vorsicht vor Verfälschungen – dies gilt für eindeutig gekennzeichnete Werbung, aber leider auch für nicht so eindeutig als Werbung erkennbare Präsentationen.

Susanne Heinzl

sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Quellen

- Villanueva P, Peiró S, Libro J, Pereiró I. Accuracy of pharmaceutical advertisement in medical journals. *Lancet* 2003; 361:27-32.
- Fletcher RH. Adverts in medical journals: caveat lector. *Lancet* 2003;361:10-1.
- Petersen KU, Abendroth D, Calabrese P, Oberender P. Postulate zum Umgang mit Pharmaka kritischer Dosierung: ein Konsensus. MedCom Publishing GmbH, Bonn 2002.

Ziprasidon

Ein neues atypisches Neuroleptikum

Max Schmauß und Thomas Messer, Augsburg

Ziprasidon (Zeldox®) ist ein atypisches Neuroleptikum, das in Deutschland vor kurzem die Zulassung zur Behandlung von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis erhalten hat. Das Benzisothiazolyl-piperazin zeichnet sich durch starke Affinität zu zentralen 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren aus. Ziprasidon ist darüber hinaus ein 5-HT_{1A}-Agonist sowie ein 5-HT_{1D}- und 5-HT_{2C}-Antagonist und hemmt die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme. Es besitzt aber kaum antiadrenerge, antihistaminerge oder anticholinerge Eigenschaften. Die Wirksamkeit von Ziprasidon auf Positiv- und Negativsymptomatik sowie depressive Symptome in der Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener und schizoaffektiver Psychosen ist in mehreren randomisierten Doppelblindstudien gut belegt. Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen wurden nur wenig häufiger als in der Placebo-Gruppe und deutlich seltener als bei Haloperidol beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil der Substanz zeichnet sich im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika durch fehlende Gewichtszunahme aus. Ein weiterer Vorteil von Ziprasidon ist die Möglichkeit, eine volle Dosis zu Beginn einer antipsychotischen Behandlung zu verabreichen. Günstig ist ferner eine intramuskuläre Applikationsform für den Einsatz bei erregten Patienten.

Arzneimitteltherapie 2003;21:99-106.

Atypische Neuroleptika haben in den letzten Jahren eine bedeutende Rolle in der Behandlung schizophrener Erkrankungen eingenommen, da sie gegenüber den klassischen Neuroleptika deutliche Vorteile besitzen. Unter dem Begriff „atypische Neuroleptika“ werden antipsychotisch wirksame Medikamente subsumiert, die im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika bei gleicher antipsychotischer Wirksamkeit eine bessere extrapyramidal-motorische Verträglichkeit aufweisen. Als ein zusätzliches Definitionskriterium gilt darüber hinaus eine im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika bessere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik [27]. Neben Clozapin und Zotepin sind zur Zeit in Deutschland Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon verfügbar. Trotz all dieser Substanzen ist die derzeitige Behandlung schizophrener Erkrankungen noch nicht optimal. Sedierende oder anticholinerge Effekte, Prolactin-abhängige Nebenwirkungen, orthostatische Dysregulationen, eine Gewichtszunahme und Potenzstörungen können auch bei der Verordnung atypischer Neuroleptika ein Problem darstellen. Es besteht also weiterhin Bedarf an der Entwicklung neuer Neuroleptika bzw. Antipsychotika.

Pharmakodynamik

Ziprasidon ist ein Benzisothiazolyl-piperazin (Abb. 1) mit einer deutlich stärkeren Affinität zu Serotonin(5-HT)_{2A}- als zu Dopamin(D)₂-Rezeptoren [17, 27, 50]. Da Ziprasidon einen sehr hohen 5-HT_{2A}/D₂-Affinitätsquotienten aufweist, kann erwartet werden, dass unter der Therapie mit dieser Substanz kaum extrapyramidal-motorische Ne-

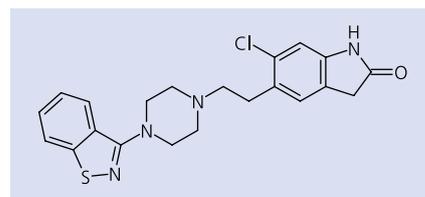


Abb. 1. Ziprasidon

benwirkungen auftreten [10, 12]. Neben der Blockade der 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren wirkt Ziprasidon auch in bedeutsamem Ausmaß als Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren und als Antagonist an 5-HT_{2C}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren. Zusammen mit der ebenfalls vorhandenen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung lassen sich auch gewisse antidepressive und anxiolytische Eigenschaften dieser antipsychotischen Substanz erklären [38, 47]. Ziprasidon besitzt nur relativ geringe anticholinerge und antihistaminerge Eigenschaften [44]. Im Vergleich zu einigen anderen Antipsychotika weist es eine eher niedrige Alpha₁- und Alpha₂-Rezeptorblockade auf [44, 50]. Ziprasidon hat keine signifikanten Effekte auf GABA-, Opiat- und beta-adrenerge Rezeptoren [44, 50].

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ziprasidon sind bisher sowohl an gesunden Probanden wie an schizophrenen Patienten untersucht worden. Die Einnahme zusammen mit der Nahrung verdoppelt die Bioverfügbarkeit

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Max Schmauß, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Dr.-Mack-Str. 1, 86156 Augsburg, E-Mail: m.schmauss@bkh-augsburg.de

[13], sie liegt dann bei etwa 60 % [44]. Die maximale Plasmakonzentration ist 6 bis 8 Stunden nach Einnahme erreicht, die *Halbwertszeit* liegt bei etwa 5 bis 10 Stunden, sodass eine zweimal tägliche Gabe ausreichend ist. Ein *Steady State* lässt sich nach etwa ein bis drei Tagen feststellen [18]. Dosis und Plasmaspiegel korrelieren im Bereich von 40 bis 160 mg/Tag nahezu linear [44].

Ziprasidon weist eine *starke Proteinbindung* von über 99 % auf. Es wird extensiv metabolisiert, sodass nur etwa 1 % unverändert über Urin oder Fäzes ausgeschieden wird. Die Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv. Es wurden vier verschiedene Abbauege von Ziprasidon identifiziert. Das für den Abbau hauptsächlich verantwortliche Enzym in der Leber ist *Cytochrom P450-3A4*.

Nach einer Studie von Tensfeldt et al. 1997 [45] sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ziprasidon nicht altersabhängig, sodass nach diesen Befunden bei gesunden *älteren Menschen* keine Dosisanpassung erfolgen muss. Zwei weitere Studien zeigten auch keine klinisch relevante Beeinflussung wichtiger pharmakokinetischer Parameter bei leicht bis mittelgradiger *Nieren- oder Leberinsuffizienz* [4, 13]. Auch in diesen Fällen sollte daher keine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte Ziprasidon dagegen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Interaktionen

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka wurde sowohl in vitro als auch in vivo untersucht. Ziprasidon wird in der Leber vorwiegend durch das Enzym Aldehydoxidase und zu einem geringen Teil über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Arzneimittelinteraktionen sind somit bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren zu erwarten.

In-vivo-Studien an gesunden Probanden zeigten jedoch keine klinisch relevanten Anstiege von Ziprasidon bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors (z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazo-

don) oder -Substrats oder bei Gabe eines CYP2D6-Substrats [4]. Es wurden darüber hinaus keine klinisch signifikanten Interaktionen zwischen Ziprasidon und Lithiumsalzen, oralen Kontrazeptiva oder Cimetidin berichtet [29, 48]. Insofern kann bei Ziprasidon von einem geringen Interaktionspotential ausgegangen werden. Überdies wird es im Gegensatz zu Clozapin und Olanzapin nicht über CYP1A2 abgebaut. Dies bedeutet, dass das bei schizophrenen Patienten weit verbreitete Rauchen – ein CYP1A2-Induktor – vermutlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ziprasidon ausübt.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Ziprasidon in der Behandlung der schizophrenen Positiv- und Negativsymptomatik wurde in mehreren multizentrischen Phase-II- und (zum Teil Plazebo-kontrollierten) Phase-III-Doppelblindstudien untersucht [42]. Es liegen mehrere Akut- und Langzeitbehandlungsstudien vor, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Die in diese Studien eingeschlossenen Patienten waren im Mittel mäßig bis deutlich und meist chronisch erkrankt. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass die Studien zur Negativsymptomatik *prospektiv* durchgeführt wurden, in diese Untersuchungen wurden also schizophrene Patienten mit *primärer Negativsymptomatik* aufgenommen.

Akutstudien

In zwei Studien wurde die Wirksamkeit von Ziprasidon im Vergleich zu *Plazebo* in der Akutbehandlung untersucht. Keck et al. [22] verglichen 1998 Ziprasidon 40 mg/Tag (n = 44) und 120 mg/Tag (n = 47) mit Plazebo (n = 48) bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose über vier Wochen. Ziprasidon (120 mg/Tag) war in der Reduktion des BPRS-Summscores [33, 49], des BPRS-Anergia- und Depressions-Subscores [33, 49] und des CGI [31] – verglichen mit Plazebo – signifikant wirksamer. Auch waren in der Gruppe der mit 120 mg/Tag Ziprasidon behandelten Patienten signifikant mehr Therapieresponder (48,8 % [BPRS], + 33,3 % [CGI]) als in der Plazebo-Gruppe (25,5 % [BPRS], 12,8 % [CGI]). Während die Ziprasidon-Dosis von 40 mg/Tag in dieser Studie für die Akutbehandlung nicht signifikant besser als Plazebo war, waren 120 mg Ziprasidon/Tag bezüglich des therapeutischen Effekts Plazebo signifikant überlegen (Abb. 2).

In der Studie von Daniel et al. 1999 [9] wurde ebenfalls die Wirkung von Ziprasidon mit der von Plazebo bei insgesamt 312 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen untersucht. Allerdings wurden hierbei mit 80 mg/Tag und 160 mg/Tag etwas höhere Ziprasidon-Dosen als in der Studie von Keck et al. 1998 [22] gewählt. Beide Dosierungen waren Pla-

Tab. 1. Ziprasidon bei schizophrenen und schizoaffektiven Psychosen (Doppelblindstudien)

Autoren	Patienten	Dauer	Wirksamkeit	EPS
Kurzzeitstudien				
Keck et al. 1998	139	4 Wo	Ziprasidon > Plazebo	Ziprasidon = Plazebo
Daniel et al. 1999	312	6 Wo	Ziprasidon > Plazebo	Ziprasidon = Plazebo
Goff et al. 1998	90	4 Wo	Ziprasidon = Haloperidol	Ziprasidon < Haloperidol
Simpson et al. 2001	269	6 Wo	Ziprasidon = Olanzapin	Ziprasidon = Olanzapin
Olie et al. 2002	123	12 Wo	Ziprasidon = Amisulprid	Ziprasidon = Amisulprid
Langzeitstudien				
Arato et al. 1999	294	52 Wo	Ziprasidon > Plazebo	Ziprasidon > Plazebo
Hirsch et al. 1999	301	28 Wo	Ziprasidon = Haloperidol	Ziprasidon < Haloperidol
Simpson et al. 2002	133	26 Wo	Ziprasidon = Olanzapin	Ziprasidon = Olanzapin

> wirkt besser; < weniger EPS (extrapyramidale Störungen)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Skalen zur Wirksamkeitsevaluation

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CGI: Clinical Global Impression

GAF: Global Assessment of Functioning

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

zebo in der Reduktion des PANSS-Gesamtscores [21] sowie des PANSS-Positiv- und Negativscores [21] signifikant überlegen. In Bezug auf die Responder-Raten (definiert als Besserung im CGI in „viel“ oder „sehr viel“ oder eine Abnahme des PANSS-Gesamtscores von über 30 % vom Ausgangswert) und der Besserung der depressiven Symptome anhand des MADRS-Scores [28] war Ziprasidon lediglich in der 160-mg-Dosis Plazebo statistisch signifikant überlegen, bei 80 mg/Tag zeigte sich nur eine tendenzielle Überlegenheit. Die Überlegenheit beider Ziprasidon-Dosierungen manifestierte sich bereits nach einer Behandlungswoche.

Goff et al. [16] verglichen 1998 in einer Dosisfindungsstudie die Wirksamkeit von 4, 10, 40 oder 160 mg Ziprasidon täglich mit der von 15 mg/Tag Haloperidol bei schizophrenen und schizoaffectiven Patienten. In dieser Studie mit zum Teil sehr niedrigen Ziprasidon-Dosen korrelierte die Wirksamkeit von Ziprasidon teilweise mit dessen Dosis. 160 mg/Tag Ziprasidon und 15 mg/Tag Haloperidol waren bezüglich BPRS und CGI gleich wirksam und den niedrigeren Ziprasidon-Dosierungen überlegen (statistisch signifikant allerdings nur gegenüber der 4-mg-Dosierung).

Zwei weitere Studien zur Wirksamkeit von Ziprasidon in der Akuttherapie schizophrener Erkrankungen sind bisher erst als Abstracts veröffentlicht [40, 32]. In der Studie von Simpson et al. 2001 [40] wurden 269 Patienten mit schizophrenen oder schizoaffectiven Störungen über sechs Wochen entweder mit 80 bis 120 mg/Tag Ziprasidon oder 5 bis 15 mg/Tag Olanzapin behandelt. Anhand der eingesetzten Bewertungskriterien BPRS, CGI und PANSS ließen

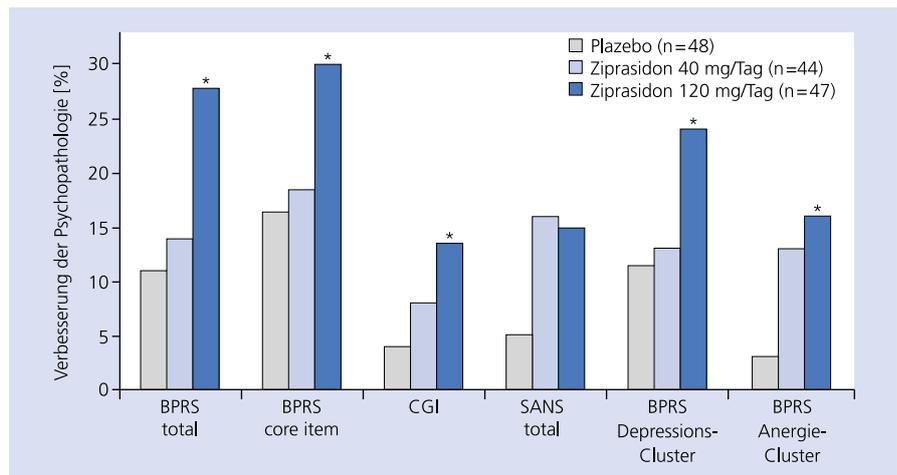


Abb. 2. Prozentuale Verbesserung der Psychopathologie während der 28-tägigen Studiendauer bei Behandlung mit Ziprasidon 40 mg/Tag bzw. 120 mg/Tag oder Plazebo. * $p \leq 0,05$ [21]

sich in allen Wirksamkeitskriterien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen feststellen.

In der Studie von Olie et al. 2002 [32] wurden 123 Patienten mit einer primären Negativsymptomatik bei schizophrener Erkrankung über 12 Wochen entweder mit 80 bis 160 mg/Tag Ziprasidon oder 100 bis 200 mg/Tag Amisulprid behandelt. Auch in dieser Studie fanden sich anhand der eingesetzten Beurteilungsskalen PANSS-Gesamtscore, PANSS-Negativ-Subscore, GAF, CGI und BPRS in allen Beurteilungskriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Langzeitstudien

In einer Studie von Arato et al. 1999 [3] wurden 294 unter neuroleptischer Medikation stabile, aber nicht voll gebesserte chronisch schizophrene Patienten mit geringer Positiv-, aber ausgeprägter Negativsymptomatik auf Plazebo oder auf 40, 80 oder 160 mg Ziprasidon pro Tag umgestellt und über maximal 365 Tage beobachtet. Bei dieser Studie handelt es sich bezüglich der Verum-Medikation um eine „Switch-Studie“ und bezüglich der Plazebo-Gabe um eine „Absetz-Studie“ im Vergleich zur Vorbehandlung. Die eingesetzten Messinstrumente entsprachen im Wesentlichen denen der Akutstudien: PANSS, CGI und GAF wurden zur Erfassung der Psychopathologie, des Schwere-

grads der Erkrankung sowie zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus verwendet. Die Ergebnisse machen deutlich, dass Ziprasidon in den eingesetzten Dosierungen ein wirksames Antipsychotikum in der Erhaltungstherapie schizophrener Erkrankungen darstellt (Abb. 3). Alle Ziprasidon-Dosierungen verhinderten – in ähnlichem Ausmaß – deutlich mehr Rückfälle als Plazebo (35 bis 40 % Rückfälle unter der Gabe von Ziprasidon vs. rund 70 % unter Plazebo-Applikation) und führten zu einer kontinuierlichen – Plazebo überlegenen – Besserung von Positivsymptomen, vor allem aber von Negativsymptomen.

Zur Wirksamkeit von Ziprasidon in der Langzeittherapie schizophrener und schizoaffectiver Erkrankungen sind zwei Studien bisher ebenfalls erst als Abstract veröffentlicht [20, 41]. In der Studie von Hirsch et al. 1999 [20] wurden 301 schizophrene Patienten über 28 Wochen entweder mit 80 bis 160 mg/Tag Ziprasidon oder mit 5 bis 15 mg/Tag Haloperidol behandelt. Die Bewertungskriterien in dieser Untersuchung waren PANSS, BPRS und CGI. Ziprasidon und Haloperidol zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit, bei Negativsymptomen wurde eine höhere Ansprechrate unter Ziprasidon-Behandlung festgestellt.

Die Studie von Simpson et al. 2002 [41] ist die Verlängerungsstudie der unter den Akutstudien dargestellten Doppelblindstudie [40] (80 bis 160 mg/

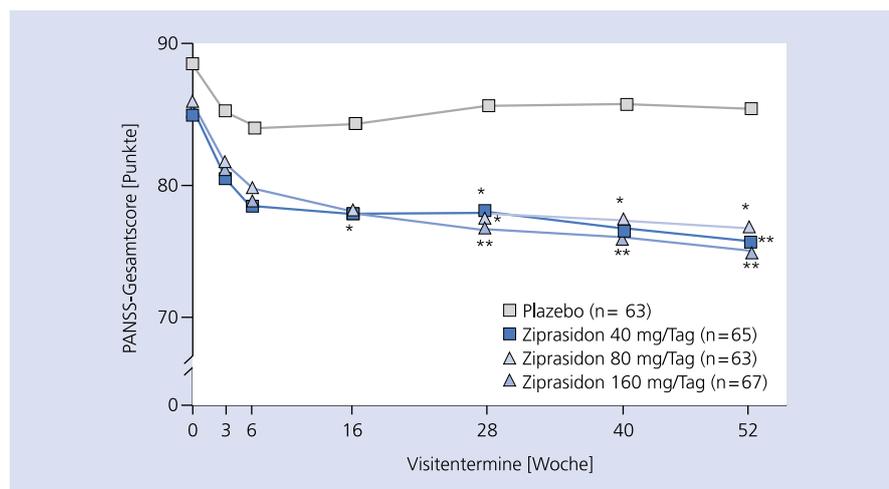


Abb. 3. Veränderung des PANSS-Gesamtscores während der 52-wöchigen Therapie mit 40, 80 oder 160 mg/Tag Ziprasidon oder Placebo; p-Wert vs. Placebo, Veränderung seit Zeitpunkt 0: * p<0,05, ** p<0,01 [2]

Tag Ziprasidon versus 5 bis 10 mg/Tag Olanzapin) über sechs Monate bei 133 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose. Anhand der eingesetzten Bewertungskriterien BPRS, CGI und Häufigkeit der Rezidivraten wurden zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Intramuskuläre Applikationsform

Ziprasidon steht neben Clozapin und Olanzapin als weiteres atypisches Neuroleptikum in einer intramuskulären Darreichungsform zur Verfügung. Nach der Injektion wird nach 30 bis 40 Minuten die maximale Plasmakonzentration erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa drei Stunden, die Bioverfügbarkeit liegt annähernd bei 100 % [26].

In zwei Dosisfindungsstudien [34, 35] zeigte sich die i.m. Darreichungsform von Ziprasidon in einer Dosierung von 10 und 20 mg gegenüber Placebo und in zwei weiteren Dosisfindungsstudien [11, 24] gegenüber einer niedrigen Dosierung von 2 mg Ziprasidon in der Behandlung agitierter psychotischer Patienten signifikant überlegen. Die Wirkung trat bereits innerhalb von 30 Minuten nach Injektion auf.

In zwei offenen Multicenterstudien wurde Ziprasidon i.m. mit Haloperidol i.m. verglichen und zeigte sich sowohl in der klinischen Wirkung als auch in Bezug auf extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen überlegen [7] beziehungs-

weise gleich wirksam bei günstigerem Nebenwirkungsprofil [43].

Ein möglicher Nachteil von Ziprasidon i.m. könnte in häufiger auftretenden Schmerzen an der Einstichstelle (9 % bei Ziprasidon vs. 1 % bei Haloperidol) bestehen [25].

Unerwünschte Wirkungen

Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen

Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, traten in den Einzelstudien unter Ziprasidon-Therapie nicht signifikant mehr extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) auf als unter Placebo-Gabe. Dieser Befund wird durch eine Auswertung von Tandon et al. 1997 [44] unterstützt, die die Daten von verschiedenen Placebo-kontrollierten, vier bis sechs Wochen dauernden Studien zusammenfassten. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo (Tab. 2). *Dystonien* traten unter Ziprasidon-Therapie bei 4 %, unter Placebo-Gabe bei 2 % der Patienten auf.

Ein weiteres (indirektes) Maß für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen ist die Notwendigkeit einer *Antiparkinson-Medikation*. Hier erhielten nur geringfügig mehr mit Ziprasidon (22,4 %) als mit Placebo (18,3 %) behandelte Patienten eine Antiparkinson-Medikation. Diese Zahlen sind deutlich niedriger als bei Studien mit Haloperidol, unter dem in mittleren Dosierungen et-

wa 50 % der Patienten eine Antiparkinson-Medikation benötigen. Auch in der EPMS-Skala von Simpson und Angus 1970 [39], der tardive Dyskinesien erfassenden Skala AIMS (Abnormal Involuntary Movements Scale) [30] und der Akathisie-Skala von Barnes 1989 [5] fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Ziprasidon und Placebo. Dass sich die Mittelwerte der Simpson-Angus-Skala und der Barnes-Akathisie-Skala unter Ziprasidon-Gabe im Mittel sogar zurückbildeten, dürfte durch Überhangeffekte der Medikation vor Studienbeginn zu erklären sein.

In der Akutstudie von Goff et al. 1998 [16], die Ziprasidon mit Haloperidol verglichen, zeigte sich nur eine tendenzielle Überlegenheit von Ziprasidon in Bezug auf die EPMS-Symptomatik.

Tab. 2. Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen unter der Therapie mit Ziprasidon im Vergleich zu Placebo. Zusammenfassung mehrerer 4- bis 6-wöchiger Placebo-kontrollierter Studien [nach 44]

Unerwünschtes Ereignis	Ziprasidon (80–160 mg/Tag) n = 702	Placebo n = 273
Symptome		
Akathisie	8 %	7 %
Dystonie	4 %	2,2 %
EPMS	5 %	1 %
Tardive Dyskinesien	0,4 %	0,7 %
EPMS-Skalen		
Simpson-Angus-Skala	n = 686	n = 264
– Zunahme	23,2 %	20,1 %
– Abnahme	34,1 %	27,3 %
– Keine Veränderung	42,7 %	52,7 %
– Mittlere Veränderung ¹	–0,33	–0,34
AIMS	n = 654	n = 249
– Zunahme	20,9 %	16,9 %
– Abnahme	23,4 %	20,9 %
– Keine Veränderung	55,7 %	62,2 %
– Mittlere Veränderung ¹	0,03	0,17
Barnes-Akathisia-Skala	n = 691	n = 267
– Zunahme	15,3 %	15,4 %
– Rückgang	19,1 %	22,5 %
– Keine Veränderung	65,6 %	62,2 %
– Mittlere Veränderung ¹	–0,02	–0,11
Antiparkinson-Zusatzmedikation		
Anticholinergika ²	22,4 %	18,3 %
Betablocker ²	7,1 %	6,2 %

¹ In allen Fällen p > 0,1

² Prozentsatz der Patienten, die diese Medikamente zu irgendeiner Zeit während der Studie nahmen

Gleichzeitig benötigen aber signifikant mehr mit Haloperidol behandelte Patienten eine Antiparkinson-Medikation, und nur in der Haloperidol-Gruppe fand sich ein signifikanter Prolactin-Anstieg. Ferner traten in der Langzeitstudie von Hirsch et al. 1999 [20] signifikant mehr Bewegungsstörungen unter Haloperidol-Therapie als unter Ziprasidon-Behandlung auf.

QT_c-Zeit

In den letzten Jahren wurde für verschiedene Pharmaka eine potentielle Verlängerung der QT_c-Zeit im EKG intensiv diskutiert. Der CPMP-Spezialitätenausschuss der europäischen Zulassungsbehörde EMEA legte entsprechende Grenzwerte für die QT_c-Zeit fest. Während für Männer und Frauen ein QT_c-Intervall von < 430 ms bzw. < 450 ms als Normalbereich angesehen wird, werden geschlechtsunabhängig Werte von > 500 ms als bedenklich eingestuft, da sie in Einzelfällen mit lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen assoziiert sein können.

In den vier- bis sechswöchigen Kurzzeitstudien ließ sich für Ziprasidon kein Unterschied gegenüber Placebo feststellen. Nur 1,2 % der mit Ziprasidon sowie 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten überschritten den mit einem höheren Risiko für gefährliche Rhythmusstörungen assoziierten Wert von 500 ms [44]. In der Langzeitstudie über ein Jahr war die Länge der mittleren QT_c-Intervalle für Ziprasidon in verschiedenen Dosierungen nicht nur vergleichbar mit der Placebo-Gruppe, sondern auch zwischen Beginn und Ende der Studie. Die Veränderungen waren in keiner der vier Behandlungsgruppen klinisch relevant, und kein Patient wies eine Verlängerung des QT_c-Intervalls von > 500 ms während der gesamten Studie auf [3].

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Ziprasidon führte Pfizer auf Aufforderung der Food and Drug Administration (FDA) eine Vergleichsstudie zum Einfluss sechs verschiedener Neuroleptika auf die kardiale Überleitungszeit durch (Tab. 3). Nach Absetzen der vorhergehenden antipsychotischen Medikation und einer fünftägigen Placebo-Pha-

Tab. 3. Sechs Neuroleptika und ihre Wirkung auf das QT_c-Intervall (Bazett-Korrektur) in einer Pfizer-Studie für die Food and Drug Administration [FDA 2000]; KI = Konfidenzintervall

Substanz	QT _c -Intervall [ms]		Veränderung nach Inhibitor-Gabe Ø (95 %-KI)	Inhibitor
	Baseline Ø	Veränderung zum Steady State Ø (95 %-KI)		
Ziprasidon (n = 31)	402,1	20,3 (14,2–26,4)	20,0 (13,2–26,2)	Ketoconazol
Risperidon (n = 20)	396,3	11,6 (7,4–15,8)	3,2 (–4,7–11,1)	Paroxetin
Olanzapin (n = 24)	397,9	6,8 (0,8–12,7)	5,3 (–0,1–10,7)	Fluvoxamin
Quetiapin (n = 27)	398,0	14,5 (9,5–19,5)	19,7 (14,3–25,0)	Ketoconazol
Thioridazin (n = 30)	395,9	35,6 (30,5–40,7)	28,0 (21,6–34,5)	Paroxetin
Haloperidol (n = 20)	394,7	4,7 (–2,0–11,3)	8,9 (1,9–15,9)	Paroxetin/ Ketoconazol

se wurde ein Ausgangs-EKG registriert, anschließend wurden die Patienten randomisiert einer der sechs Neuroleptika-Behandlungen (Ziprasidon, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Thioridazin und Haloperidol) zugeteilt. Die Patienten wurden jeweils mit der in der amerikanischen Fachinformation empfohlenen Tageshöchst-dosis behandelt. Lediglich Thioridazin wurde mit der Hälfte der empfohlenen Tagesdosis verabreicht. Unter Kontrolle der Plasmaspiegel der verschiedenen Substanzen wurden mehrere EKGs aufgenommen. In der letzten Phase der Untersuchung wurde zusätzlich ein Stoffwechsellinhibitor verabreicht und dessen Auswirkung auf das EKG untersucht. Ziprasidon verlängerte hierbei das QT_c-Intervall stärker als Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, aber weniger als Thioridazin [14]. Die Gabe von Ketoconazol zusätzlich zu Ziprasidon führte nicht zu einer weiteren Verlängerung der QT_c-Zeit.

Glasmann und Bigger 2001 [15] führen an, dass Ziprasidon zwar das QT_c-Intervall verlängert, dass es jedoch keine Hinweise gäbe, dass dies zu Torsade de Pointes oder zu einem plötzlichen Herztod führen würde. Insbesondere bei Patienten mit verlängerter QT_c-Zeit ergibt sich jedoch die Notwendigkeit, die kardiale Situation abzuklären, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines Kardiologen [46]. Darüber hinaus sollte bei allen Neuroleptika, die die QT_c-Zeit verlängern, besondere Vorsicht bezüglich einzelner Komedikationen, die

ebenfalls die QT_c-Zeit verlängern, werten [19]. Ein erhöhtes Risiko könnte außerdem bei Bradykardie, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) oder bei familiärem QT-Syndrom bestehen.

Andere unerwünschte Wirkungen

Eine umfassende Analyse von Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit aus Zulassungsstudien zeigt, dass Ziprasidon gut toleriert wurde. Insgesamt traten unter Ziprasidon-Therapie nicht mehr unerwünschte Ereignisse als unter Placebo-Gabe auf. So wurden bei 79,6 % der mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 79 % der Patienten, die Placebo erhielten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert. Die überwiegende Mehrheit der in Zusammenhang mit Ziprasidon aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde nach dem Schweregrad als leicht bis mittel eingestuft und führte selten zum Abbruch der Behandlung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen bei 22 % der Patienten (Placebo 16 %), Schläfrigkeit bei 14 % der Patienten (Placebo 8 %), Schwindel bei 8 % der Patienten (Placebo 6 %) und Dyspepsie ebenfalls bei 8 % (Placebo 7 %). Übelkeit wurde von 10 % der mit Ziprasidon und 7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Übelkeit und dyspeptische Beschwerden dürften am ehesten mit den serotonergen Eigenschaften von Ziprasidon in Einklang zu bringen sein.

Orthostatische Dysregulation und bradykarde Zustände wurden nur sehr selten dokumentiert (1,3 % und 1,6 %; Plazebo 0,4 % und 1,1 %). Auch Obstipation ist – zum Beispiel im Gegensatz zu Clozapin – unter Ziprasidon-Gabe nicht häufiger als unter Plazebo-Behandlung zu beobachten (9 % vs. 8 %), was sich durch seine zu vernachlässigende anticholinerge Wirkung erklären lässt.

Gewichtszunahme ist eine bereits von konventionellen Antipsychotika bekannte Nebenwirkung, die unter einigen der neuen Antipsychotika besonders gravierend zu sein scheint. Bei Ziprasidon ist sie dagegen kaum ein Problem. Im Mittel stieg das Gewicht der Patienten in den vier bis sechs Wochen dauernden Studien nur um 0,5 kg, etwas mehr als unter der Gabe von Plazebo, aber deutlich weniger als unter der Behandlung mit anderen „atypischen“ Präparaten. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in den beschriebenen Langzeitstudien, Umstellungsstudien und in einer Metaanalyse [1]. Als ein Grund hierfür wird die geringe Blockade von Histamin-Rezeptoren durch Ziprasidon angegeben. Auch Störungen der *Sexualfunktion*, die sich ungünstig auf die Compliance auswirken können, wurden in den Studien nur selten beobachtet. Es ist allerdings anzunehmen, dass unerwünschte Ereignisse in den Studien nur durch offene Interviews erfasst wurden und sexuelle Funktionsstörungen hierbei möglicherweise zu selten berichtet werden. Vergleichende Aussagen zu anderen konventionellen und neuen Antipsychotika sind daher nur schwer zu machen.

Laborparameter

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Veränderungen von Laborparametern und der verabreichten Ziprasidon-Dosis. Lediglich Cholesteroll- und Triglycerid-Erhöhungen waren unter Ziprasidon-Therapie statistisch signifikant häufiger als unter Plazebo-Gabe [23], obwohl diese in beiden Gruppen im Mittel vom Ausgangswert zurückgegangen waren.

Bislang sind keine Fälle von Agranulozytose unter der Behandlung mit Ziprasidon beschrieben worden. Bei 0,5 %

der in klinischen Studien behandelten Patienten wurde die Studie aufgrund klinisch asymptomatischer Erhöhung der Serum-Transaminasen und bei einem Patienten wegen einer Leukopenie, die ursächlich nicht auf Ziprasidon zurückgeführt wurde, abgebrochen.

Der mittlere Prolactin-Spiegel war in der Studie von Goff et al. 1998 [16] bei allen Ziprasidon-Dosen geringer als unter Haloperidol-Behandlung. Lediglich 160 mg Ziprasidon/Tag waren mit einem vorübergehenden Prolactin-Anstieg nach der Einnahme assoziiert.

Dosierung

Aufgrund der Halbwertszeit von Ziprasidon von 5 bis 10 Stunden ist zu beachten, dass die Substanz *zweimal täglich* eingenommen werden sollte [18]. Sie sollte ferner möglichst *mit den Mahlzeiten* eingenommen werden, da dann die Bioverfügbarkeit höher ist. Eine langsame Dosissteigerung ist nicht erforderlich. Nach den bisher vorliegenden Studien ist in der *Akutbehandlung* eine Dosis *zwischen 80 und 160 mg/Tag* wirksam. Die Initialdosis von 80 mg – verteilt auf zwei Einzelgaben – kann nach etwa zwei bis drei Tagen auf zweimal 80 mg/Tag erhöht beziehungsweise entsprechend der Psychopathologie angepasst werden. Studien zum Einfluss von Geschlecht, Alter oder Störungen der Leber- und/oder Nierenfunktion auf die Dosierung ergaben keine Hinweise, dass diese Faktoren eine Dosisanpassung erforderlich machen [4, 13].

Es ist möglich, dass in der *Erhaltungstherapie* niedrigere Dosierungen von 40 bis 80 mg/Tag ausreichend sind. In Anbetracht der noch relativ geringen Erfahrungen mit der neuen Substanz müssen weitere Doppelblindstudien, aber auch Anwendungsbeobachtungen und nicht zuletzt die klinische Routine zur Frage der Dosierung allerdings noch weitere Ergebnisse liefern. Wie oben beschrieben, ist ferner nach derzeitigem Wissensstand bei älteren Menschen oder bei leichter bis mittelgradiger Nieren- oder Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

Burton et al. 2000 [8] berichten kasuistisch über einen Patienten, der in suizidaler Absicht mehr als 3000 mg Ziprasidon eingenommen hatte, ohne dass dies zu einer lebensbedrohlichen Symptomatik geführt hatte. Deutlich erhöhte Blutdruckwerte waren innerhalb weniger Stunden gesunken, Labor- oder EKG-Veränderungen wurden nicht festgestellt. Bei anderen Ziprasidon-Überdosierungen (240–4800 mg) waren kardiovaskuläre Ereignisse nicht aufgetreten [36].

Diskussion und Ausblick

Ziprasidon ist ein neuer 5-HT_{2A}/D₂-Rezeptorantagonist, der sich in seinem Rezeptorbindungsprofil deutlich von den anderen derzeit verfügbaren Neuroleptika bzw. Antipsychotika unterscheidet. Präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon eine sinnvolle Ergänzung des bisherigen Spektrums atypischer Neuroleptika darstellen dürfte. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Phase-II- und Phase-III-Studien belegen eine gute Wirksamkeit von Ziprasidon auf produktiv-psychotische Symptomatik im Rahmen schizophrener oder schizoaffectiver Psychosen. Die Wirksamkeit von Ziprasidon war der klassischer Neuroleptika vergleichbar, 160 mg Ziprasidon/Tag waren ebenso wirksam in der Behandlung produktiv-psychotischer Symptomatik wie 15 mg Haloperidol/Tag. Darüber hinaus zeigte Ziprasidon eine gute Wirksamkeit in der Behandlung der Negativsymptomatik sowohl im Rahmen akuter schizophrener Krankheitsepisoden als auch bei Patienten mit primärer Negativsymptomatik. In den bisher vorliegenden Untersuchungen zeigt Ziprasidon eine gute Verträglichkeit insbesondere in Bezug auf extrapyramidal-motorische Symptomatik. Im Unterschied zu klassischen Neuroleptika traten dosisunabhängig unter Behandlung mit Ziprasidon signifikant weniger EPS auf – hier lag die Häufigkeit in mehreren Studien sogar auf Plazebo-Niveau. Die Analyse gepoolter Daten aus Plazebo-kontrollierten Studien ergab aber auch eine sehr geringe Inzidenz klinisch re-

Buchtipp

Neuroleptika. Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen. Von Hans-Jürgen Möller, Walter E. Müller und Borwin Bandelow. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001. XV, 364 Seiten, 86 Abb, 136 Tab.

levanter kardiovaskulärer Nebenwirkungen oder von Laborveränderungen. Wie bei allen Neuroleptika ist ein EKG vor Therapiebeginn sowie ein Verlaufs-EKG nach ein bis zweiwöchiger Behandlung notwendig [6]. Bei vorbestehenden kardialen Problemen – wie etwa einer QT_c-Zeit-Verlängerung – sollte Ziprasidon nicht eingesetzt werden.

Da Ziprasidon aufgrund eines nur geringen Alpha₁-Antagonismus kaum orthostatische Hypotonien oder Reflextachykardien verursacht, ist eine langsame Dosiserhöhung nicht notwendig. Dies ist vor allem in der Akutbehandlung wertvoll, da die Therapie sofort mit einer dem psychopathologischen Befinden adäquaten Dosierung begonnen werden kann. Ziprasidon führt nur zu einer sehr geringen oder zu keiner Gewichtszunahme. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung stellt häufig nicht nur ein gravierendes Problem für die Compliance dar, sondern kann unter Umständen auch zu gesundheitlichen Risiken führen. Im Gegensatz zu den klassischen, aber auch einigen atypischen Neuroleptika scheint unter Ziprasidon-Gabe keine wesentliche Prolactin-Erhöhung aufzutreten.

Atypische Neuroleptika stellen einen bedeutenden medizinischen Fortschritt dar. Aufgrund ihrer Wirksamkeit und guten Verträglichkeit sind sie gegenüber den wesentlich preiswerteren klassischen Neuroleptika wie Haloperidol Mittel der ersten Wahl. Die monatlichen Behandlungskosten liegen abhängig von der Dosis des jeweiligen atypischen Neuroleptikums zwischen 100 und 350 €.

Literatur

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
- Arato M, O'Conner R, Bradbury JE, et al. Ziprasidone in the long-term treatment of negative symptoms and prevention of exacerbation of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1998;13 (Suppl 4):303.
- Arato M, O'Conner R, Bradbury JE, et al. Ziprasidone in the long-term treatment of negative symptoms and prevention of exacerbation of schizophrenia. *Ann Meeting Am Psychiatr Assoc Washington* 1998.
- Aweeka F, Jaysekana D, Horton M, et al. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:34.
- Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672–82.
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 3. Aufl. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
- Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone IM Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:933–41.
- Burton S, Heslop K, Harrison K, et al. Ziprasidone overdose. *Am J Psychiatry* 2000;157:835.
- Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491–505.
- Daniel DG, Copeland LF. Ziprasidone: comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9: 819–28.
- Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001;155:128–34.
- Davis R, Markham A. Ziprasidone. *CNS Drugs* 1997;8:153–9.
- Eversong G, Lasseter KC, Anderson KE, et al. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:21–6.
- FDA briefing document for zeldox capsules (Ziprasidone). Pfizer Inc., New York, 2000.
- Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
- Goff DC, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:296–304.
- Goldstein JM. Preclinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late stage development. *Exp Opin Invest Drugs* 1995;4: 291–8.
- Hamelin BA, Allard S, Laplante L, et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998;18:9–15.
- Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. *Dtsch Arztebl* 2002;99: 1972–9.
- Hirsch S, Power A, Kissling W. A 28-week comparison of flexible-dose ziprasidone with haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *Ann Meeting Am Psychiatr Assoc (APA), Toronto*, 1999.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmeyer JP. The positive and negative syndrome scale (PANSS): Rationale and standardization. *Br J Psychiatry* 1989;155:59–65.
- Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder. A 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998;140:173–84.
- Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, et al. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001;62: 347–9.
- Lesem MD, Zajecka JM, Swift KR, et al. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62: 12–8.
- Lucey JV, Brook S, et al. Intramuscular (IM) ziprasidone: a novel treatment for the short-term management of agitated psychotic patients. *Schizophr Res* 2000;41:B90.
- Miceli J, Preskorn S, Wilner K, et al. Characterization of the intramuscular pharmacokinetics of ziprasidone in schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1998;13:304–5.
- Möller HJ. Aktuelle Bewertung neuer/atypischer Neuroleptika. *Nervenarzt* 2000;71: 329–44.
- Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Muirhead G, Holt P, Oliver S, et al. The effect of ziprasidone on steady-state pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *Eur Psychiatry* 1996;11(Suppl 4):4195.
- National Institutes of Mental Health. Abnormal movements scale. In: Guy W (ed). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, 1976.
- National Institutes of Mental Health. Clinical global impression severity scale. In: Guy W (ed). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, 1976.
- Olie JP, Spina E, Benattia I. Ziprasidone vs. Amisulpride in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a 12-week, double-blind trial. 11th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia. Davos, 2002.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799–812.
- Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. A comparison of rapid-acting intramuscular (IM) ziprasidone 2 mg and 20 mg in patients with psychosis and acute agitation. *Eur Psychiatry* 1998;13:303–4.

35. Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. A comparison of rapid-acting intramuscular ziprasidone 10 mg and 20 mg in patients with psychosis and acute agitation. *Eur Psychiatry* 1998;13:304.
36. Romano S. Cardiovascular safety profile of ziprasidone: Review of clinical development data. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, New Orleans, 2001.
37. Schmidt AW, Lobel LA, Johnson CG, et al. The novel antipsychotic ziprasidone has a unique human receptor binding profile compared with other agents. *Soc Neurosci Abstract* 1998;24:2177.
38. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasidone (CP-88.059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:101–13.
39. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11–9.
40. Simpson GM, Romano SJ, Horne RL, et al. Ziprasidone vs. olanzapine in schizophrenia: Results of a double-blind trial. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, New Orleans, 2001.
41. Simpson GM, Weiden PJ, Pigott T, Romano SJ, et al. Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: 6-month blinded continuation study. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, Philadelphia, 2002.
42. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002;24:21–37.
43. Swift RH, Harrigan EP, van Kammen DP. A comparison of intramuscular (IM) ziprasidone with IM haloperidol. *Eur Psychiatry* 1998;13:304.
44. Tandon R, Harrigan EP, Zorn SH. Ziprasidone: A novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J Ser Res* 1997;4:159–77.
45. Tensfeldt TG, Wilner KD, Baris B, Smolarek TA, et al. Steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy elderly and young volunteers. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, Chicago, 1997.
46. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes. *Lancet* 1999;354:1625–33.
47. Weiden PJ. Ziprasidone: A new atypical antipsychotic. *J Psychiatr Pract* 2001;7:145–53.
48. Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy males. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, New York, 1996.
49. Woerner MG, Mannuzza S, Kane JM. Anchoring the BPRS to improved reliability. *Psychopharmacology Bull* 1988;24:112–7.
50. Zorn SH, Schmidt AW, Lebel AW, et al. The unique receptor binding profile of ziprasidone may contribute to both its antipsychotic efficacy and reduced weight gain. Ann Meeting Am Psychiatr Assoc, Washington, 1998.

AMT – Bücherforum

Erfolgreich wissenschaftlich Arbeiten in der Klinik

Evidence Based Medicine. Von Marcus Müllner. Wien, New York: Springer, 2002. XIII, 238 Seiten, 25 Abbildungen, broschiert 39,80 €.

Studiendesign, Studienanalyse und Studieninterpretation sind Fertigkeiten, die zunehmend gefragt sind, um die täglich anwachsende Flut von Informationen in Form verschiedener klinischer Studien zu verstehen, einzuordnen und kritisch zu beurteilen. Eine spezielle Ausbildung in diesen Fragestellungen wird bislang an deutschsprachigen Universitäten nicht standardmäßig angeboten. In diesem Bereich möchte das Buch von Marcus Müllner als handlicher und praktischer Wegweiser dienen. Es liefert praxisbezogenes Wissen zur Planung, Durchführung und Interpretation von klinischen Studien und vermittelt dem Leser didaktisch eindrucksvoll, wie beispielsweise Studienprotokolle richtig erstellt, welche statistischen Auswertungen wofür verwendet und wie wissenschaftliche Studien anderer Autoren kritisch gelesen oder hinterfragt werden können. Jedes Kapitel beginnt mit einer Zusammenfassung, in der die wichtigsten Punkte dargestellt sind. Wichtige Fragen werden anhand von praxisrelevanten Bei-

spielen ausführlich behandelt. Der Autor versucht in möglichst verständlicher Weise die teilweise komplexen Zusammenhänge darzulegen. Unter anderem finden sich auch Hinweise auf Absätze, die nur für „besonders Interessierte gedacht“ sind und „ohne Weiteres ausgelassen werden“ können. Nichtsdestotrotz erlauben sie eine Vertiefung in die Materie, wenn es erforderlich ist. Müllner geht aber nicht nur auf die verschiedenen Formen der klinischen Studien und die wichtigen Begriffe aus der Statistik ein, er beschreibt auch verständlich, wie mit den Herausgebern wissenschaftlicher Zeitschriften umzugehen ist, wie ein Peer-Review-Prozess abläuft und was bei der Erstellung einer Publikation unbedingt zu beachten ist. Dieses Buch ist allen zu empfehlen, die sich mit klinische Studien und Veröffentlichungen in irgendeiner Form auseinandersetzen.

sh

HMG-CoA Reductase Inhibitors

Von G. Schmitz, J. Torzewski (Eds.). Basel: Birkhäuser Verlag, 2002. 167 Seiten. Kart. 111,21 €

„It is our hope that this book provides the reader not only with information...“ erfährt der erstaunte Leser (was erwartet man sonst?) im Vorwort. Aber keine Sorge,

das Buch ist erheblich besser als sein Vorwort. So allein schon das erste Kapitel, das unter einer harmlosen Überschrift in der für die Mailänder Autoren bekannten brillanten Didaktik eine Fülle komprimierter Fakten über die CSE-Hemmer enthält. Eher zu komprimiert ist das zweite Kapitel in seinem Abschnitt „Structure and pharmacology“ mit nur einer Seite (man hätte gerne mehr erfahren über die klinisch so relevanten Arzneimittel-Wechselwirkungen). Man erfährt viel Aktuelles im Kapitel zu den Sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs, und lernt, dass sie ihre Schlüsselrolle noch suchen. Das von den Herausgebern beigezeichnete Kapitel beschränkt sich erfreulicherweise nur in der Überschrift auf die zellulären Effekte und stellt eine Fundgrube für den ganzen Komplex Atherosklerose dar, wobei Überschneidungen mit dem Kapitel über die pleiotropen Effekte der CSE-Hemmer unvermeidbar sind. Die beiden klinischen Beiträge werden abgerundet durch ein Cost-Effectiveness-Kapitel mit einer Fülle praktisch wertvoller Informationen nach der methodischen Vorgehensweise. Arg knapp ist der Index ausgefallen. Insgesamt ein lohnendes Buch.

Prof. Dr. Peter Schwandt,
München

Parenterale Schmerztherapie

Thomas Schlunk, Tübingen*

Die orale – oder auch transdermale – Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema hat, falls sie möglich und praktikabel ist, gegenüber einer parenteralen Schmerztherapie prinzipiell immer Vorrang, da Letztere den Patienten in höherem Maße abhängig von pflegerischer und ärztlicher Hilfe macht. Es gibt aber bei schwer kranken Tumorpatienten während der Präfinal- und Finalphase zahlreiche Situationen, in denen eine notwendige Schmerztherapie oral nicht (mehr) durchführbar ist. Bei komplexem und labilem Beschwerdebild bietet eine transdermale Fentanyl-Therapie meist keine befriedigende Alternative. Eine optimale Symptomkontrolle erfordert dann eine kontinuierliche parenterale Applikation der notwendigen Medikamente, meist in Form einer Kombination mehrerer Substanzen.

Arzneimitteltherapie 2003;21:107-12.

Indikationen

Die häufigsten Indikationen der parenteralen Schmerztherapie sind:

- Ablehnung oder Aversion gegen eine notwendige orale Medikation
- Anhaltende oder rezidivierende Übelkeit und Erbrechen
- Dysphagie und Schluckstörungen
- Große allgemeine Schwäche
- Somnolenz
- Inoperabler Subileus und Ileus
- Schlechte Resorption im Magen-Darm-Trakt.

Auch eine umfangreiche orale Therapie mit mehreren Analgetika, Antiemetika und Koanalgetika, die beispielsweise im 4-Stunden-Takt verabreicht werden muss, kann schwer kranke und sterbende Patienten sowie deren pflegende Angehörige überfordern und den Auschlag für eine parenterale Therapie geben. Gleiches gilt bei häufigen Schmerzspitzen, die beispielsweise während der Grund- und Behandlungspflege oder in der Nacht auftreten. In diesen Situationen sollten die Pflegenden (auch Laien) jederzeit, vor Pflegemaßnahmen gegebenenfalls auch prophylaktisch, eine rasch wirksame Zusatzmedikation verabreichen können, ohne dass der Kran-

ke – zum Beispiel zur oralen Einnahme von Tropfen oder zum Einführen eines Suppositoriums – aufgeweckt werden muss.

Viele schwer kranke Patienten in derartigen Situationen benötigen – insbesondere wenn sie von Angehörigen zu Hause betreut werden – eine technisch einfache und sichere Alternative zur oralen Schmerztherapie: manchmal nur für einige Stunden, meist über Zeiträume von Tagen bis wenigen Wochen, in Einzelfällen auch monatelang.

Wenn eine orale oder sublinguale Therapie nicht möglich ist, können die Gabe von Suppositorien und wiederholte subkutane Einzelinjektionen allenfalls einen kurzen Zeitraum überbrücken. Letztere überschreiten aber bei häuslicher Pflege normalerweise die Möglichkeiten und die Belastbarkeit der Angehörigen.

Die parenterale Infusion bietet die Vorteile der sicheren Wirksamkeit und der raschen Steuerbarkeit, das heißt ein Plateau der Wirkspiegel und eine optimale Symptomkontrolle werden innerhalb weniger Stunden erreicht. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt ist bei der subkutanen Applikation deutlich kürzer als bei einer enteralen Therapie, wenn auch

etwas länger als bei einer intravenösen Infusion.

Die transdermale Schmerztherapie stellt bei den oben genannten Indikationen keine gleichwertige Alternative für ei-



* Nachdruck aus Zenz M, Donner B. Schmerz bei Tumorerkrankungen. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2002.

Dr. Thomas Schlunk, Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus, Paul-Lechler-Str. 24, 72076 Tübingen.

nen schwer kranken oder sterbenden Patienten dar. Sie ermöglicht lediglich eine nicht invasive kontinuierliche Applikation des Opioidagonisten Fentanyl (Durogesic® Membranpflaster) unter Umgehung des Gastrointestinaltrakts. Die Dosisfindung ist träge und dauert mehrere Tage. Schmerzspitzen müssen und können mit zusätzlichen Morphin-Einzelinjektionen behandelt werden. Wenn die Symptomkontrolle neben dem Opioid ein Nichtopioid, ein Antiemetikum und/oder ein Benzodiazepin erfordert und wenn Schmerzspitzen häufig auftreten, ist Fentanyl transdermal allein nicht ausreichend.

Gültigkeit des WHO-Stufenschemas

Der synergistische, additive Effekt (die Koanalgesie) bei einer Kombination von Nichtopioid und Opioid konnte erwartungsgemäß auch für die parenterale Anwendung überzeugend gezeigt werden [1, 8, 9]. Dennoch werden bei der parenteralen Therapie Opioide oft ohne Nichtopioid eingesetzt. Dies hat folgende Gründe:

- Viele Nichtopioide stehen nicht für eine parenterale Gabe zur Verfügung (z. B. Paracetamol) oder ihre längerfristige parenterale Gabe ist wegen Nebenwirkungen umstritten (z. B. Diclofenac, Ketorolac [Amp. in Deutschland nicht mehr zugelassen], ASS-Lysin).
- Nicht jedes Nichtopioid ist mit jedem Opioid kompatibel, das heißt in einer einzigen Infusion oder Spritze mischbar und stabil. Für die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Diclofenac und Ketorolac empfiehlt Twycross [16] deshalb die separate Gabe über eine zweite Spritzenpumpe.
- Metamizol, das in Deutschland wegen seiner guten gastrointestinalen Verträglichkeit bevorzugt als stark wirksames Nichtopioid für die Tumorschmerztherapie eingesetzt wird, ist in vielen Ländern (u. a. England und USA) nicht verfügbar und wird daher in der angloamerikanischen Fachliteratur meistens ignoriert. Eine parenterale Monotherapie mit Opioiden ist in vielen Situationen, ins-

besondere bei komatösen Patienten, ausreichend. Bei nozizeptiven Tumorschmerzen, insbesondere bei Knochenbeschmerzen, sollte aber nach dem WHO-Stufenschema die Möglichkeit der Kombination mit einem parenteralen Nichtopioid genutzt werden, weil eine Opioid-Monotherapie nozizeptive Schmerzen meist weniger gut kontrolliert und stärkere Nebenwirkungen hat. Das Nichtopioid ermöglicht eine bessere Schmerzkontrolle und zugleich eine deutliche Einsparung des Opioids (und dessen Nebenwirkungen), was insbesondere bei älteren Patienten wichtig sein kann.

Die Kombination Metamizol/Morphin wird im Abschnitt „Subkutan anwendbare Medikamente“ weiter besprochen.

Optimierung durch weitere Pharmaka

Besteht die Indikation zu einer parenteralen Schmerztherapie, so können zugleich weitere Symptome wie Übelkeit/ Erbrechen, Unruhe, Krampfneigung behandelt werden, ohne dass die Therapie-maßnahme für den Kranken dadurch technisch aufwendiger wird. Insbesondere können Antiemetika, Sedativa, Antikonvulsiva und Glucocorticoide mit der Analgetika-Infusion kombiniert werden – Kompatibilität und Stabilität der Injektionslösungen vorausgesetzt.

Dies wird im Folgenden am Beispiel der kontinuierlichen subkutanen Schmerztherapie gezeigt, gilt aber auch für die intravenöse Schmerztherapie.

Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion

Vorteile

Die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie füllt die Lücke zwischen der oralen und der an ein Krankenhaus gebundenen invasiven Schmerztherapie. Im Gegensatz zu invasiven Verfahren kann die praktische Durchführung der subkutanen Analgetika-Infusion komplett an das Pflegepersonal (z. B. einer Sozialstation) delegiert werden. Die kontinuierliche subkutane Infusion bietet bei Schwerkranken zahlreiche Vorteile:

- Konstante Medikamentenzufuhr und damit gleichmäßige Analgesie
- Kein intravenöser Zugang erforderlich (die subkutane Therapie kann daher zu Hause über mehrere Wochen vom Krankenpflegepersonal durchgeführt werden)
- Keine wiederholten Injektionen
- Bequem und verlässlich (ungestörte Nachtruhe, auch für die pflegenden Angehörigen!)
- Erhaltene Mobilität (bei kleiner, batteriebetriebener Pumpe)

Tab. 1. Substanzen zur kontinuierlichen subkutanen Infusion

Substanz*	Konzentration [mg/ml]	Übliche Tagesdosis [mg/24 h]	Volumen pro 24 h [ml/24 h]
Metamizol**	500	3000–4000	6–8
Morphin	20	≥ 10	≥ 0,5
Haloperidol	5	2–10	0,4–2
Metoclopramid	5	20–50	4–10
Midazolam	5	≥ 10	≥ 2
Hydrocodon	15	15–45	1–3
Butylscopolaminiumbromid	20	20–80	1–4

*Die genannten Präparate sind untereinander in beliebigem Verhältnis mischbar und stabil.
 **Metamizol-haltige Medikamentenlösungen verfärben sich innerhalb von 24 Stunden gelblich, was die Wirksamkeit aber nicht beeinträchtigt.

- Füllung der Injektionsspritze meist nur einmal täglich oder seltener
- Weniger Übelkeit und Erbrechen [16]: Gründe dafür sind die konstanten Wirkspiegel der verabreichten Substanzen und die Möglichkeit, geeignete Antiemetika parenteral zu applizieren, die bei manifester Übelkeit nicht oral verabreicht werden können.
- Eine individuelle Medikationskombination ermöglicht die gleichzeitige Kontrolle der Symptome Schmerz, Atemnot, Husten, Schluckauf, Übelkeit/Erbrechen und Unruhe.
- Pumpen, bei denen der Patient oder die Angehörigen vom Arzt definierte Zusatzdosen auslösen können, bedeuten bei akuten Schmerzspitzen Selbstständigkeit oder zumindest geringere Abhängigkeit von Arzt und Pflegepersonal.

Subkutan anwendbare Medikamente

Tabelle 1 zeigt die sieben wichtigsten Substanzen für die kontinuierliche subkutane Infusion; in Kombination ermöglichen sie fast immer eine sehr gute Symptomkontrolle.

Metamizol. Metamizol ist indiziert und überzeugend wirksam bei Nozizeptorschmerzen. Diese können ohne Nicht-opioid oft nicht befriedigend kontrolliert werden (Beispiele: schmerzhafte Knochenmetastasen, abdominale Schmerzen). Um eine entzündliche Infiltration der Subkutis möglichst zu vermeiden, verwenden wir bei subkutaner Gabe meistens Metamizol-Dosierungen von etwa 3 g/24 h (6 ml/24 h). Bei intravenöser Infusion (siehe Abschnitt „Intravenöse Schmerztherapie“) sind Dosierungen bis 6 g/24 h (12 ml/24 h) möglich.

Morphin. Morphin ist als reiner Agonist zu Recht das Standard-Opioid. Eine orale (oder rektale) Vorbehandlung mit Morphin wird wie folgt umgerechnet: Orale (oder rektale) Tagesdosis : 2 = subkutane Tagesdosis. Bei Vortherapie mit einem anderen Opioid errechnet man zuerst die äquianalgetische orale Morphin-Tagesdosis und dividiert diese dann durch 2.

Haloperidol. Haloperidol ist das Standard-Antiemetikum bei zentral bedingter Übelkeit. Man beginnt üblicherweise mit einer Tagesdosis zwischen 2 und 5 mg. Nur selten benötigt ein Patient mehr als 10 mg (2 ml) Haloperidol/24 h. In Extremfällen kann man bis zu 20 mg (4 ml)/24 h geben. Große Unruhe, Alpträume und auch eine Akathisie können als unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, auch schon bei niedriger Dosierung.

Metoclopramid. Metoclopramid eignet sich als prokinetisches Antiemetikum bei Magenentleerungsstörung. Bei inoperablem Ileus ist Metoclopramid kontraindiziert.

Midazolam. Midazolam dient als wasserlösliches Benzodiazepin zur Sedierung: Bezogen auf mg wirkt Midazolam doppelt so stark sedierend wie Diazepam. Midazolam ist wegen seiner kurzen Halbwertszeit (1,5 bis 2,5 Stunden) gut steuerbar. Wenn eine Sedierung zusätzlich zu einer laufenden Schmerztherapie, zum Beispiel wegen starker Unruhe, erforderlich wird oder wenn eine Anxiolyse erwünscht ist, beginnt man oft mit 10 mg (2 ml) Midazolam/24 h. Erst wenn der Effekt dieser Dosierung bei dem Patienten individuell beurteilt werden kann, darf die Tagesdosis weiter gesteigert werden. Manchmal werden 20 mg (4 ml)/24 h und mehr benötigt. Midazolam s. c. kann auch eine oral nicht mehr durchführbare antikonvulsive Therapie ersetzen, sodass auf die intravenöse Infusion eines Antikonvulsivums verzichtet werden kann.

Hydrocodon. Hydrocodon eignet sich als starkes Antitussivum zur Linderung von quälendem Hustenreiz, und zwar als Agonist auch in Kombination mit anderen Opioidagonisten. Seine antitussive Wirkung ist stärker als die von Morphin (in äquianalgetischer Dosierung). Einzelne Patienten benötigen Hydrocodon-Tagesdosen bis 60 mg (4 ml)/24 h und höher.

Butylscopolamin. Butylscopolaminbromid kann als Spasmolytikum zur Linderung schmerzhafter Krämpfe im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen, ableitenden Harnwegen sowie des weiblichen Genitale eingesetzt werden, zum Beispiel in palliativer Indikation bei inoperablem Ileus. Eine Kombination mit Metoclopramid ist pharmakologisch unsinnig.

In Einzelfällen ist die Gabe eines *Glucocorticoids* in Verbindung mit einer parenteralen Schmerztherapie indiziert und sinnvoll. Weil Dexamethason bei der Mischung mit anderen Medikamenten leicht ausfällt, wird stattdessen *Prednisolon* verwendet. Der Inhalt der Solu-Decortin®-H-Trockenampullen kann direkt in Metamizol-Injektionslösung gelöst werden. 25 mg Prednisolon entsprechen 4 mg Dexamethason.

Auswahl einer geeigneten Pumpe

Wichtige Kriterien für die Wahl einer Pumpe (die in Deutschland dem Medizinproduktegesetz MPG, Gruppe 2 B, unterliegt) sind:

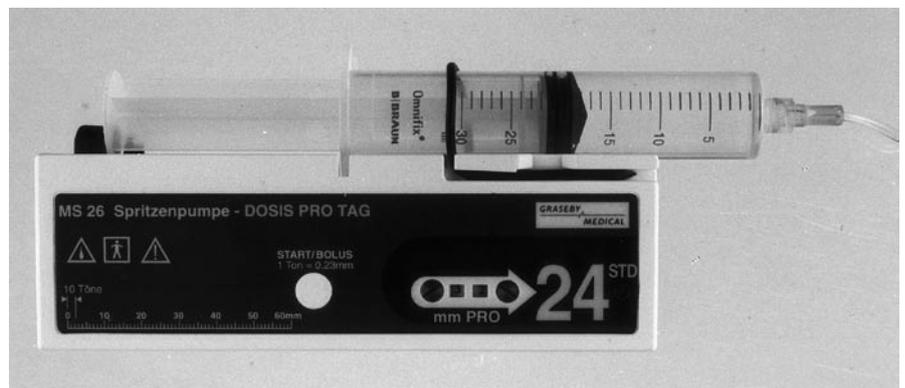


Abb. 1. Injektionsspritzenpumpe Graseby-MS-26. Für die kontinuierliche parenterale Schmerztherapie ist der Spritzenantrieb Graseby-MS-26 in Verbindung mit 30-ml-Omnifix-Spritzen (Luer-Lock) (B. Braun Melsungen) empfehlenswert.

- Einfache Bedienung: Die Einweisung kooperierender Krankenpflegepersonen und Ärzte, die die häusliche Betreuung des Patienten übernehmen, sollte nicht länger als 15 Minuten dauern
 - Möglichkeit zur Gabe definierter Zusatzgaben (andernfalls müssen Schmerzspitzen durch subkutane Einzelinjektionen kupiert werden)
 - Kosten der Pumpe und der benötigten Einmalmaterialien
 - Pumpsysteme mit vorgegebener (oder nur in großen Schritten verstellbarer) Flussrate sind für eine Schmerztherapie wenig geeignet, weil sie eine engmaschige und individuelle Anpassung der Dosierung an das aktuelle Schmerzniveau erschweren.
 - Wenn das Füllen von Medikamentenkassetten an eine Apotheke delegiert werden muss, leidet darunter die Flexibilität der individuellen Therapie. Das Gleiche gilt für große Medikamentenkassetten, deren Inhalt für viele Tage reicht.
- An der Klinik des Autors und im Tübinger Projekt „Häusliche Betreuung Schwerverkranker“ wird seit zehn Jahren die in England verbreitete Graseby-MS-26-Spritzenpumpe (Abb. 1) verwendet; sie kann wegen des günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses und der geringen Kosten für Einmalmaterialien

Fallbeispiel

Ein 58-jähriger Mann mit ossär metastasierendem Prostatakarzinom, der zu Hause von seiner Ehefrau und weiteren Angehörigen gepflegt wird, leidet unter starken Knochenschmerzen und tumorbedingten Kopfschmerzen. Seine bisherige orale Therapie lautet: Diclofenac 3-mal 50 mg; Retard-Morphin 3-mal 90 mg; Metoclopramid 3-mal 10 mg; Ranitidin 1-mal 300 mg. Aufstoßen, Brechreiz und Erbrechen erschweren und gefährden eine verlässliche orale Schmerztherapie, kurzfristige Schmerzspitzen sind nicht beherrschbar. Es wird daher eine kontinuierliche subkutane Schmerztherapie zunächst mit vergleichbarer Morphin-Dosierung (140 mg s. c./ Tag entsprechen 280 mg oral/Tag) begonnen. Zur Behandlung der Schmerzspitzen werden Zusatzgaben (etwa 10 % der Tagesdosis) definiert. Tabelle 2 zeigt die erste Verordnung für die Graseby-MS-26-Spritzenpumpe.

Mit dieser subkutanen Therapie kann der Patient in den Nächten endlich wieder schlafen, ist im Liegen schmerzfrei und hat nur noch beim Aufstehen Schmerzen. Die Übelkeit sistiert: Der Kranke kann nach einem Tag wieder essen und Astronautenkost zu sich nehmen. Weil täglich bis zu 6 Zusatzgaben benötigt werden, wird Morphin am 4. Tag und dann erneut am 5. Tag höher dosiert. Ab dem 6. Tag wird wegen starker Unruhe mit Midazolam kombiniert. Der Zustand des Kranken verschlechtert sich, dementsprechend werden Morphin und Midazolam höher dosiert. Die für den Patienten individuell angepasste fünfte Verordnung (am 9. Tag) ist wiederum in Tabelle 2 aufgeführt.

Der Kranke verstirbt am 15. Tag zu Hause.

empfohlen werden. Das für zu Hause betreute Patienten wichtigste Argument zugunsten dieser einfachen Spritzenpumpe ist die anschauliche Funktionsweise: Auch Pflegepersonen, die die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie noch nicht kennen, und sogar interessierte Laien können die praktische Handhabung dieser Pumpe und die in-

dividuelle Zubereitung der Infusionslösung in der Wohnung des Patienten in kurzer Zeit erlernen.

Berechnung und individuelle Anpassung der kombinierten subkutanen Schmerztherapie

Die Einzelheiten der Verordnung richten sich nach der verwendeten Pumpe (Grö-

Tab. 2. Verordnungsbeispiel für eine kontinuierliche subkutane Schmerztherapie bei einem 58-jährigen Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom (siehe Fallbeispiel)

Anordnungsdatum, Unterschrift	Gültig ab	Substanzen (Ampullen)	Volumen für neue 30-ml-Spritze*	Injiziertes Volumen pro 24 h	Injizierte Dosis pro 24 h	mm pro 24 h
10.7.98 Schlunk	10.7.98	Metamizol	10 ml	7,0 ml	3 500 mg	45*
		+ Morphin (2 %)	10 ml	7,0 ml	140 mg	
		+ Haloperidol	1 ml	0,7 ml	3 mg	
		+ Metoclopramid	4 ml	2,8 ml	14 mg	
		Summe =	25 ml	17,5 ml		
Zusatzdosis = 17 Töne = 1/10 Tagesdosis						
18.7.98 Schlunk	18.7.98	Metamizol	5 ml	6,0 ml	3 000 mg	78*
		+ Morphin (2 %)	15 ml	18,0 ml	360 mg	
		+ Haloperidol	1 ml	1,2 ml	6 mg	
		+ Midazolam	4 ml	4,8 ml	24 mg	
		Summe =	25 ml	30,0 ml		
Zusatzdosis = 30 Töne = 1/10 Tagesdosis						

*Bei der 30-ml-Omnifix-Spritze entspricht 1 ml Volumen 2,6 mm Kolbenhub. Bei der Zusatzdosis entspricht 1 Ton einem Kolbenhub von 0,23 mm und einem Volumen von 0,09 ml (11 Töne = ca. 1 ml).

ße der Spritze oder Medikamentenkassette, Einstellung der Laufgeschwindigkeit, Definition der Zusatzgabe). Bei labiler Symptomatik ist es notwendig, die Therapie engmaschig zu überprüfen und gegebenenfalls zu modifizieren. Folgende Punkte sind zu beachten:

- Welche Tagesdosis jeder einzelnen Komponente soll verabreicht werden (Orientierung an der Vortherapie!)? Die Summe ergibt das Volumen der Tages-therapie (ml/24 h).

- Wenn möglich, wird ein größeres Volumen für die Pumpenfüllung gewählt, damit eine Füllung auch dann für mehr als 24 Stunden ausreicht, wenn mehrere Zusatzgaben benötigt werden. Das Volumen zur Entlüftung des Schlauchs (je nach Durchmesser und Länge bis zu 3 ml) geht verloren.

- Bei der Pumpenfüllung hält man sich möglichst an die verfügbaren Ampullengrößen. Dadurch ergeben sich bei den Tagesdosen häufig Stellen hinter dem Komma.

- Morphin-Injektionslösungen: Es werden möglichst Ampullen mit 20 mg/ml verwendet, um Volumen zu sparen.

- Zur Kupierung von Schmerzspitzen und als Sicherheit bei Schmerzzunahme werden Zusatzgaben definiert. Die Wirkung von Extradosen in der Größenordnung von 10 % der Tagesdosis beginnt nach zehn Minuten und hält für zwei bis vier Stunden an. Die wiederholte Auslösung von Zusatzgaben ist notwendig und sinnvoll, wenn eine Zusatzgabe nicht ausreichend geholfen hat.

- Wenn die Dosierung nicht (mehr) ausreicht oder zu hoch ist, kann man einfach die Laufgeschwindigkeit der Pumpe erhöhen oder vermindern, sofern die Dosisänderung für alle Medikamente sinnvoll oder zumindest vertretbar ist. Will man gezielt eine Komponente steigern oder reduzieren, zum Beispiel Morphin, so muss die Zusammensetzung der Mischspritze geändert werden. Bei instabiler Symptomatik sollte daher die Pumpenfüllung nicht für zu viele Tage berechnet werden, damit die individuelle Medikamentenmischung engmaschig verändert und optimiert werden kann.

- Benötigt ein mit Fentanyl-Membranpflaster behandelter Patient in der Finalphase eine parenterale Schmerztherapie und Symptomkontrolle, dann ist es oft sinnvoll, die transdermale Fentanyltherapie in der alten Dosierung weiterzuführen und den ansteigenden Opioidbedarf in Form von Morphin (parenteral in einer Mischinfusion) zu ergänzen. Beispiel: Bisherige Opioidtherapie: Durogesic® 150 µg/h. Äquianalgetische Morphindosis: 360 mg oral/24 h oder 180 mg subkutan/24 h. Um die Opioiddosierung um $\frac{1}{3}$ zu steigern, erhält dieser Patient zusätzlich zu seinem Fentanylpflaster Morphin 60 mg/24 h in einer subkutanen Mischinfusion. Später erforderlichenfalls weitere Dosissteigerungen von Morphin in der Infusion.

Praktische Tipps zur subkutanen Infusion

Die Beachtung der nachfolgend aufgeführten Punkte erleichtert die praktische Durchführung der subkutanen Infusion:

- Dünne, lange Butterfly-Kanülen (25 G, 19 mm) eignen sich am besten. Sie werden in flachem Winkel (etwa 10°) in die Haut eingestochen (Nadel vorher abbiegen, damit die Butterfly-Flügel eben auf der Haut liegen und gut fixiert werden können). Günstige Infusionsorte sind die Bauchhaut, bei bettlägerigen Patienten auch die Oberschenkel. Die Infusionsstelle soll nicht durch die Kleidung (z. B. Gürtel) eingeeengt oder gerieben werden. Man befestigt die Flügel und etwa 10 cm vom Schlauch der Butterfly-Kanüle mit Fixomull oder Ähnlichem auf der Haut und schützt die Einstichstelle zum Beispiel mit einer Mullkompresse.

- Die Infusionsstelle ist mehrmals täglich genau zu inspizieren. Wenn sich beispielsweise eine deutliche Rötung oder Infiltration zeigt, wird eine neue Butterfly-Kanüle an einer anderen Stelle gelegt. Nur wenn der Infusionsort reizlos ist, darf eine weitere volle Spritze über die gleiche Butterfly-Kanüle appliziert werden.

- Bei Verwendung von Metamizol muss etwa alle 48 Stunden eine neue Butterfly-Kanüle an einer neuen Stelle

gelegt werden, weil sich in der Subkutis als Reaktion auf die hoch konzentrierte Lösung Infiltrate bilden, wenn der Infusionsort über längere Zeit nicht gewechselt wird. Je Infusionsstelle sollen nicht mehr als 7,5 g Metamizol (15 ml der 50%igen Injektionslösung) appliziert werden. Eine Mischung mit anderen Injektionslösungen oder eine zusätzliche Verdünnung mit NaCl-Lösung 0,9 % (sinnvoll bei starker Infiltratbildung) verbessern die Verträglichkeit der subkutanen Metamizol-Infusion, die bei verschiedenen Patienten unterschiedlich ist. Bei Metamizol-freier Infusion kann die Nadel oft eine Woche lang an einer Stelle verbleiben.

- Bei manchen Patienten bilden sich deutliche Infiltrate am Infusionsort. Dann ist es sinnvoll, täglich eine neue Butterfly-Kanüle an einer anderen Stelle zu legen. Zusätzlich bewährt es sich, Hyaluronidase (Hylase® „Dessau“ 150 I. E. in 1 ml NaCl-Lösung 0,9 %) in jede neu gelegte Butterfly-Kanüle vorzuspritzen. Eventuell kann zusätzlich der Inhalt einer Trockenampulle Solu-Decortin® H 10 oder -25 in Metamizol aufgelöst werden, so dass die volle Spritze bei gleichem Volumen zusätzlich 10 oder 25 mg Prednisolon enthält. Hyaluronidase verbessert und beschleunigt die subkutane Verteilung und Resorption der Infusionslösung durch enzymatische Auflockerung der Interzellularbrücken, Prednisolon unterdrückt die Infiltratbildung aufgrund seiner antiphlogistischen Wirkung.

Intravenöse Schmerztherapie

Hat ein Patient einen sicheren (zentral-)venösen Zugang, zum Beispiel einen i. v. Port, so kann eine parenterale Schmerztherapie in ähnlicher Weise, wie für die subkutane Gabe beschrieben, kontinuierlich mit Pumpe über diesen venösen Zugang erfolgen. Die Laufgeschwindigkeit zum Offenhalten eines i. v. Ports sollte 15 ml/24 h nicht unterschreiten.

Periphere Venenkanülen haben für eine Betreuung zu Hause den entscheidenden Nachteil, dass ein zuverlässiger Venenzugang kaum über einen längeren

Zeitraum zu gewährleisten ist. Sie eignen sich daher bei ambulanter Behandlung nur kurzfristig in Sonderfällen, bei denen Probleme mit der subkutanen Infusion auftreten.

Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA)

Bei der Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA) kann der Patient innerhalb bestimmter Grenzen die Intervalle für die Einnahme oder Injektion einer vom Arzt festgelegten Dosis eines Medikaments (oder mehrerer Medikamente) selbst bestimmen. Die PCA wird üblicherweise intravenös mit programmierbaren Spritzenpumpen durchgeführt. Sie bietet große Vorteile für die perioperative Schmerztherapie, wird aber auch bei Tumorpatienten mit Erfolg eingesetzt. Die perioperative PCA arbeitet wegen der schwer voraussagbaren individuellen Schmerzstärke oft ausschließlich mit Bolusgaben, während bei chronischen Tumorschmerzen in der Regel eine kontinuierliche Infusion (Basalrate) mit Bolusgaben kombiniert wird. Voraussetzung für eine PCA sind Kooperationsfähigkeit und -bereitschaft des Patienten.

Die beschriebene kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion bei Patienten in der Präfinal- und Finalphase entspricht prinzipiell auch einer PCA, jedoch mit zwei Besonderheiten:

- Die Basalrate entspricht dem aus der Vortherapie bekannten individuellen Analgetikabedarf, der zur Kontrolle des „Dauerschmerzes in Ruhe“ notwendig ist.
- Die Kontrolle über die zusätzlichen Bolusgaben geht vom Patienten auf die pflegenden Angehörigen oder auf die Krankenpflegepersonen über. Diese lösen die Boli für den Patienten aus, entweder bei erkennbaren Anzeichen von Schmerzspitzen oder

auch prophylaktisch vor Maßnahmen wie Lagern und zum Beispiel Verbandswechsel, die erfahrungsgemäß zu einer Schmerzzunahme führen.

Schlussfolgerungen

Die parenterale Schmerztherapie stellt einen wichtigen Sonderfall der systemischen Pharmakotherapie dar:

- Sie ist indiziert bei schwer kranken Patienten, die nicht (mehr) oral behandelt werden können.
- Sie ermöglicht die kombinierte Gabe von Nichtopioid, Opioid, Antiemetikum und gegebenenfalls Sedativum.
- Sie ist optimal steuerbar und individuell variierbar, so dass auch komplexe Symptomkonstellationen verlässlich innerhalb weniger Stunden beherrschbar sind.
- Sie eignet sich – insbesondere als kontinuierliche subkutane Infusion – zur häuslichen Betreuung schwer kranker und sterbender Menschen.
- Ihre praktische Durchführung kann vollständig an Pflegepersonen delegiert werden.
- Der Zeitraum einer parenteralen Schmerztherapie liegt meist im Bereich von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen.

Literatur

1. Blackwell N, Bangham L, Hughes M, Melzack D, et al. Subcutaneous ketorolac – a new development in pain control. *Palliat Med* 1993; 7:63.
2. Drummond SH, Peterson GM, Galloway JG, Keefe PA. National survey of drug use in palliative care. *Palliat Med* 1996;10:119.
3. Glare P. Problems with opioids in cancer pain: parenteral opioids. *Support Care Cancer* 1997;5:445.
4. Lichter I, Hunt E. Drug combinations in syringe drivers. *N Z Med J* 1995;108:224.
5. Lindley C. Overview of current development in patient-controlled analgesia. *Support Care Cancer* 1994;2:319.
6. Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tu-

mour patients. *Cancer Treat Rev* 1996;22(Suppl A):137.

7. Middleton RK, Lyle JA, Berger DL. Ketorolac continuous infusion: a case report and review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:190.
8. Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer-related pain. *Postgrad Med J* 1994;70:359.
9. O'Hara DA, Fanciullo G, Hubbard L, Manatis T, et al. Evaluation of the safety and efficacy of ketorolac versus morphine by patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1997;17:891.
10. Ripamonti C, Bruera E. Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology (Huntingt.)* 1997;11:373.
11. Schlunk T. Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team. Interdisziplinäres Tumorzentrum des Klinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Hrsg.). 10. Aufl. Tübingen: Gulde-Druck GmbH, 1999.
12. Schlunk T. Schmerztherapie bei Tumorpatienten. In: Bokemeyer C, Lipp HP (Hrsg.). *Praktische Aspekte der supportiven Therapie in Hämatologie und Onkologie*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1998:131–56.
13. Schlunk T, Friess D, Winterhalder D. Kontinuierliche subkutane Schmerztherapie mit peripher und zentral wirkenden Analgetika. *Med Welt* 1994;45:553.
14. Shaw HL. Treatment of intractable cancer pain by electronically controlled parenteral infusion of analgesic drugs. *Cancer* 1993;72(Suppl 11):3416.
15. Storey P, Hill HH Jr, St. Louis RH, Tarver EE. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:33.
16. Twycross RG. *Pain relief in advanced cancer*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
17. Walsh TD, Smyth EMS, Currie K, Glare PA, et al. A pilot study, review of the literature, and dosing guidelines for patient-controlled analgesia using subcutaneous morphin sulphate for chronic cancer pain. *Palliat Med* 1992;6:217.
18. Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusions in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:299.

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion

Zusammenfassung der unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft erarbeiteten Empfehlungen

Die Richtlinien zur Therapie der HIV-Infektion wurden von den maßgeblichen Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) nach der wissenschaftlichen Datenlage aktualisiert.* Nachfolgend sind diese Richtlinien auf dem Stand vom Juli 2002 zusammengefasst. Der vollständige Wortlaut kann auf den Internetseiten des Robert-Koch-Instituts unter http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM abgerufen werden.

Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich dramatisch verbessert. Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zur klinisch relevanten Immunrekonstitution. Die Dauer der Therapie hat sich wegen der guten Wirksamkeit bei unwahrscheinlicher Eradikation des Virus deutlich verlängert. Die bessere Wirksamkeit der heutigen antiretroviralen Kombinationstherapien und ihre Nebenwirkungen haben die Diskussion über den besten Zeitpunkt des Therapiebeginns einer HIV-Infektion angefangen. Der ideale Zeitpunkt für den Therapiebeginn konnte bisher nicht durch klinische Studie definiert werden. Es gibt gute Argumente für einen möglichst frühen wie auch für einen möglichst späten Therapiebeginn, ohne dass eine Evidenz-basierte Entscheidung möglich ist.

Argumente für einen *frühen* Beginn sind:

- HIV ist eine Infektionskrankheit, und bei Infektionskrankheiten wird eine antiinfektiöse Therapie so früh wie möglich eingeleitet
- Bei lange anhaltender Replikation des HI-Virus könnte eine Wiederherstellung des Immunsystems nicht mehr möglich sein

- Lange anhaltende Replikation führt durch Selektionsdruck zu Virusmutationen, deren Hemmung möglicherweise schwieriger ist

Argumente für einen *späten* Therapiebeginn sind:

- Die heutige Therapie folgt komplizierten Einnahmefristen, Einnahmefehler können zur Unwirksamkeit späterer Therapien führen
- Tägliche Medikamenteneinnahme ist eine Belastung, bei asymptomatischen Patienten kann sie zur Minderung der Lebensqualität führen
- Klinische Besserung und Immunrekonstitution werden auch bei Therapiebeginn im fortgeschrittenen Stadium beobachtet
- Bei der HIV-Infektion ist weder eine Eradikation des Erregers noch eine die Therapie überdauernde Kontrolle der Virusreplikation möglich

Einigkeit besteht über das Ziel, die Progression einer asymptomatischen HIV-Infektion so lange wie möglich zu verhindern und eine Therapie zu beginnen, bevor irreversible Schäden am Immunsystem eingetreten sind.

Randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten sind die bevorzugte Basis für Therapieempfehlungen. Wegen der hohen Korrelation zwischen den wichtigsten Surrogatmarkern (HIV-RNS im Plasma, CD4-Lymphozyten) und klinischen Endpunkten werden klini-

sche Studien bei der HIV-Infektion als Surrogatmarkerstudien durchgeführt. Diese Zulassungsbedingungen wurden durch die FDA und EMEA definiert, es

**Die Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion wurden verabschiedet von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) sowie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten (DAGNÄ), Deutschen Cochrane-Gruppe, Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Deutschen STD-Gesellschaft (DSTDG), Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), Kommission für Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutschen AIDS-Hilfe (DAH), dem Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NRZ), Erlangen, und dem Robert-Koch-Institut (RKI)*

Zusammenfassung:

Alexandra Hennemann, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: ahennemann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. Therapieindikationen und -empfehlungen

Klinisch	CD4-Lymphozyten [μl]	HIV-RNS-Kopien [ml]	Therapie
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen	Alle Werte		Eindeutig empfohlen
Asymptomatische Patienten	< 200	Alle Werte	Eindeutig empfohlen
	200–350	Alle Werte	Im Allgemeinen ratsam
	350–500	> 50 000–100 000 Kopien < 50 000 Kopien	Im Allgemeinen ratsam Vertretbar
	> 500	Alle Werte	Vertretbar
Akutes retrovirales Syndrom	Alle Werte	Alle Werte	Vertretbar

werden nur ausnahmsweise Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt. Viele Fragen werden mit randomisierten Studien in der nächsten Zeit nicht bearbeitet werden können, denn Langzeitstudien sind wegen des raschen Wandels in der Therapie schwer durchzuführen.

Allgemeine Therapieprinzipien

Eine Verminderung von Morbidität und Letalität lässt sich bereits durch eine Senkung der Viruskonzentration um etwa 1 bis 2 log-Stufen erzielen. Die Selektion von resistenten Virusmutanten ist anhaltend nur zu vermeiden, wenn die Replikation des HIV möglichst vollständig gehemmt wird. Dies erfordert eine hohe antivirale Aktivität der Arzneimittel-Kombination. Die Tiefe des Nadirs bei der quantitativen HIV-RNS-Messung bestimmt die Dauer der virologischen Wirksamkeit einer Therapie. Kommerzielle Tests detektieren eine HIV-RNS-Kopienzahl von 20 bis 50/ml Plasma zuverlässig. Im Vergleich zur Senkung der Viruskonzentration unter 400 HIV-Genomkopien pro ml Plasma bedeutet eine Reduzierung unter 20 bis 50/ml wahrscheinlich eine länger anhaltende HIV-Suppression und eine langsamere Resistenzentwicklung [7, 8].

Die wichtigste Ursache für eine fehlende Replikationshemmung ist die Resistenz des HIV gegen die eingesetzten Substanzen. Punktmutationen in

den Genabschnitten, die für die reverse Transcriptase oder die virale Protease kodieren, vermitteln eine solche Resistenz [9]. Das Ziel einer initialen antiretroviralen Therapie ist, die Viruskonzentration unter die Nachweisgrenze von 20 bis 50 HIV-RNS-Kopien/ml zu senken. Je nach individueller Situation (z. B. langjährige suboptimale Therapieprogramme, multiple Resistenzen) kann es notwendig werden, weniger strikte, realisierbare Therapieziele zu vereinbaren. Bei der Indikationsstellung zur antiretroviralen Therapie müssen die Vor- und Nachteile im Dialog zwischen Arzt und gut informiertem Patienten abgewogen werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit einer hohen Anzahl an CD4-Zellen (Tab. 1).

Mehrere Studien zeigen, dass die *vorschriftsmäßige regelmäßige Einnahme* der Medikation wesentlich für den Erfolg der antiretroviralen Therapie ist. Die notwendige hohe Compliance muss in Zusammenarbeit von Arzt und Patient erreicht werden.

Behandlungsindikationen

Symptomatische Patienten

Die antiretrovirale Therapie verlangsamt die Progression der HIV-Erkrankung eindrücklich, unabhängig von Immunstatus und Viruskonzentration. Auch HIV-assoziierte Symptome können positiv beeinflusst werden. Deshalb ist für alle symptomatischen Patienten

eine Behandlung nach den initialen Therapieschemata geboten.

Asymptomatische Patienten

Eine Studie, mit deren Hilfe beantwortet werden kann, wann bei asymptomatischen Patienten mit einer Behandlung begonnen werden sollte, gibt es nicht. Aus Kohortenstudien lässt sich ableiten, dass eine Grenze für den Behandlungsbeginn, unter der mit erhöhter Morbidität und Letalität zu rechnen ist, bei einer *CD4-Zellzahl von 200/ μl* liegt. Ein Abfall der CD4-Zellzahl unter diesen Wert sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Asymptomatische Patienten mit <200 CD4+/ μl Blut haben unabhängig vom Ausmaß der Virusreplikation ein deutliches Risiko für eine immunologische und klinische Progression, das durch antiretrovirale Therapie vermindert werden kann. Eine Behandlung ist deshalb sinnvoll.

Die Grenzen der Zahl von CD4-Lymphozyten und der HIV-Konzentration, bei denen eine Therapie begonnen werden sollte, können derzeit nur unscharf formuliert werden und liegen zwischen 200 und 350 CD4+/ μl oder unter 15 bis 20 % Anteil der CD4-Lymphozyten an den Gesamtlymphozyten. Als Parameter für die Dringlichkeit einer Behandlung in diesem Korridor sollte die Höhe der *Viruskonzentration* berücksichtigt werden. Je höher die Viruskonzentration, desto eindeutiger die Behandlungsindikation, insbesondere bei deutlich ansteigenden Werten. Bei stabilem Verlauf der ersten drei Messungen von Viruskonzentration und Helferzellen ist eher ein Abwarten gerechtfertigt als bei drei verschlechterten Werten in Folge.

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl >350/ μl und hoher Viruskonzentration (> 50 000–100 000 RNS-Kopien pro ml) führt die Einleitung einer Therapie zur deutlichen Besserung der Surrogatmarker. Die Indikation ist hier nicht eindeutig, die Therapie wird jedoch empfohlen. Bei *niedriger Viruskonzentration* (<50 000) sind Auswirkungen auf Surrogatmarker weniger deutlich und ein größerer Anteil der Experten ist zurückhaltend mit der Therapieempfehlung.

Tab. 2. Antiretrovirale Stoffklassen, Substanzen und Dosierungen

Substanz/-gruppe (Handelsname)	Wichtigste Nebenwirkungen	Einnahme	Dosis, Darreichungsform
Reverse-Transcriptase-Inhibitoren – Nucleosidanaloga			
Abacavir (Ziagen®)	Hepatische Steatose, selten Laktatazidose, Lipodystrophiesyndrom		2 x 300 mg Tabletten à 300 mg, Saft
Didanosin (Videx®)	Hypersensitivitäts-Syndrom Pankreatitis, Neuropathie	Nüchtern	> 60 kg KG: 1 x 400 mg, < 60 kg KG 1 x 250 mg/2 x 125 mg Kapseln à 400 mg, 250 mg, 125 mg; Pulver
Lamivudin (EpiVir™)	Kopfschmerz		1 x 300 mg oder 2 x 150 mg Tabletten à 300 mg, 150 mg, Lösung
Stavudin (Zerit®)	Neuropathie, Pankreatitis		> 60 kg KG: 2 x 40 mg, < 60kg KG: 2 x 30 mg Kapseln à 40 mg, 30 mg
Zalcitabin (Hivid®)	Neuropathie, orale Ulzera		3 x 0,75 mg Tabletten à 0,75 mg
Zidovudin (Retrovir®)	Neutropenie, Anämie, Myopathie		2 x 250mg Kapseln à 250 mg, Saft
Lamivudin + Zidovudin (Combivir™)	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie		2 x (150 mg + 300 mg) Tabletten à 150 mg/300 mg
Lamivudin + Zidovudin + Abacavir (Trizivir®)	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitäts-Syndrom		2 x 150 mg + 2 x 300 mg + 2 x 300 mg Tabletten à 150 mg/300 mg/300 mg
Reverse-Transcriptase-Inhibitoren – Nucleotidanaloga			
Tenofovir (Viread®)	Durchfall, Übelkeit		1 x 300 mg Tabletten à 300 mg
Protease-Inhibitoren			
Glucoseintoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Lipodystrophiesyndrom			
Amprenavir (Agenerase™)	Diarrhö, Kopfschmerz, Arzneiexanthem	Nüchtern/ fettreduziert	2 x 1 200 mg, Kombination mit Ritonavir: Amprenavir 2 x 600 mg, Ritonavir 2 x 100 mg Kapseln à 150mg, Saft
Indinavir (Crixivan®)	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie	Nüchtern/ fettreduziert	Als Mono-PI 3 x 800 mg, Kombination mit Ritonavir: Indinavir 2 x 400 mg, Ritonavir 2 x 100 mg Kapseln à 400 mg
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®)	Fettstoffwechselstörungen, Übelkeit, Diarrhö	Mit einer Mahlzeit	2 x 400 mg + 2 x 100 mg Kapseln à 133mg/33mg, Lösung
Nelfinavir (Viracept®)	Diarrhö, Übelkeit	Nicht nüchtern	2 x 1 250 mg Tabletten à 250 mg, Pulver
Ritonavir (Norvir™)	Diarrhö, Übelkeit, Hypertriglyzeridämie		2 x 600 mg, Saft: 2 x 7,5 ml Kapseln à 100 mg, Saft
Saquinavir (Invirase®, Fortovase®)	Diarrhö, Übelkeit (meist mild)	Mit protein-/fettreicher Kost	3 x 1 200 mg, Kombination mit Ritonavir: Saquinavir 2 x 1 000 mg, Ritonavir 2 x 100 mg Kapseln à 200 mg
Reverse-Transcriptase-Inhibitoren – Nichtnucleosidisch			
Delavirdin (Rescriptor®)	Arzneiexanthem		3 x 400 mg Tabletten à 200 mg
Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®)	Psychotrope Nebenwirkungen, Arzneiexanthem		1 x 600 mg Kapseln à 200 mg, 600 mg
Nevirapin (Viramune®)	Arzneiexanthem, Hepatotoxizität		14 Tage 1 x 200 mg, dann 2 x 200 mg Tabletten à 200 mg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Basiskombinationen und Kombinationspartner für die Initialtherapie (NNRTI: nicht-nucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren; NRTI: nucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren; HGC: Hard gel capsule, Fortovase®; SGC: Soft gel capsule, Invirase®)

	Nucleosidanaloga	Protease-Inhibitor oder NNRTI oder dritter NRTI
Empfohlene Kombinationen	Basiskombination: Zidovudin + Lamivudin Zidovudin + Didanosin Stavudin + Lamivudin Stavudin + Didanosin [§] Zidovudin + Zalcitabin Zidovudin + Lamivudin	Kombinationspartner: Lopinavir + Ritonavir Nelfinavir Efavirenz Nevirapin** Saquinavir (HGC oder SGC) + Ritonavir Indinavir + Ritonavir [#] Indinavir [§] Ritonavir [§] Saquinavir SGC* Amprenavir* Delavirdin** Abacavir**
Im Allgemeinen abzulehnen[§]	2 NRTI	Ohne Kombination
Eindeutig abzulehnen^{§§}	Kombination ohne PI-Booster wie Ritonavir Zidovudin + Stavudin Zalcitabin + Stavudin Didanosin + Zalcitabin	Saquinavir HGC Jeder Kombinationspartner
[§] Nachteile bei der Verträglichkeit [#] Expositionsabhängige Toxizität [*] Hohe Tablettenzahl ^{**} Wenig Daten bei CD4 < 100/mm ³ und mit Nucleosid-NNRTI-Kombinationen [§] Klinisch wirksam, jedoch kurze Wirkungsdauer ^{§§} Additive Nebenwirkungen, identische Resistenzmechanismen oder kompetitive Phosphorylierung		

Weitere Indikationen

Ein unbekannter Anteil von HIV-Infizierten entwickelt kurz nach der Infektion gefolgt oder begleitet von der Serokonversion ein *akutes retrovirales Syndrom*. Dieses ist gekennzeichnet durch konstitutionelle Symptome, morbilliformes Exanthem, Lymphknotenschwellungen und hohe HIV-RNS-Werte. Daten aus Langzeitstudien zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei diesen Patienten liegen nicht vor. Studien zur Monotherapie mit Zidovudin zeigen, dass zwar die Viruskonzentration rasch gesenkt werden kann, jedoch die Langzeitprognose durch die Monotherapie nicht verbessert wird. Eine Therapie mit Kombinationsregimen ist aber vertretbar. Nach Expertenmeinung ist die Behandlung der akuten

HIV-Infektion insbesondere bei Beginn in der symptomatischen Phase oder in der Serokonversion sinnvoll. Zur Behandlungsdauer erlauben die vorliegenden Studien keine sichere Angabe eines minimal notwendigen oder maximal sinnvollen Zeitraums. In bisherigen Studien wurde vor kontrollierten Therapieunterbrechungen etwa ein Jahr therapiert. Diese Patienten sollten in klinischen Studien oder standardisierten Behandlungsprogrammen behandelt werden.

Initiale Therapieregime

Eine Übersicht über die verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe zeigt Tabelle 2. Bei der Auswahl der Medikamen-

tenkombination sind außer Viruskonzentration und Krankheitsstadium auch die Lebensweise, Komorbidität und andere notwendige Therapien zu berücksichtigen. Für eine Initialtherapie stehen zur Verfügung (Tab. 3):

- Kombination eines geboosteten Protease-Inhibitors (PI) mit zwei nucleosidanalogen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nucleosidanalogen Reverse-Transcriptase-Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Es kann sinnvoll sein, in der Initialtherapie mehr als drei Substanzen (z. B. PI-Boosterung mit Ritonavir) einzusetzen. Einige Experten befürworten die primäre Verwendung von vier Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko [17, 18].

Kombinationen mit Protease-Inhibitoren

Die Wirksamkeit der PI-Kombinationen ist im Gegensatz zu anderen Optionen auch bei weit fortgeschrittenem Immundefekt nachgewiesen. Nachteile der PI sind eine ungünstige Pharmakokinetik, die die häufige Einnahme zahlreicher Tabletten erforderlich macht (kann durch PI-Boosterung aufgehoben werden), sowie die Nebenwirkungen und Interaktionen. Metabolische Störungen wie Lipodystrophie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus werden mit PI-Kombinationen häufiger beobachtet als mit anderen Kombinationen.

Kombinationen mit NNRTI

Für NNRTI in 3facher Kombinationstherapie liegen Daten aus einer Vergleichsstudie über 48 Wochen mit Efavirenz plus 2 NRTI im Vergleich zu Indinavir plus 2 NRTI vor. Die Kombination mit Efavirenz war in allen Analysen, auch bei Patienten mit > 100 000 Kopien/ml Plasma, der Kombination mit Indinavir beim Anteil Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-Konzentration und bei der Verträglichkeit überlegen.

Auch zur Kombination von zwei Nucleosidanaloga und Nevirapin in der Initialtherapie liegen Daten vor, die zeigen, dass der Einsatz dieser Kombination zu ähnlichen Ergebnissen führt wie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der von 2 NRTI und Indinavir. Diese Studien wurden allerdings an Kollektiven mit nicht weit fortgeschrittenem Immundefekt durchgeführt und können nicht auf Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (z. B. CD4 < 100/μl) übertragen werden.

Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind die bessere Pharmakokinetik (Nevirapin 2 x tgl., Efavirenz 1 x tgl.) und die geringere Zahl von Tabletten. Efavirenz und Nevirapin werden über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind deshalb vorhanden. Bei einer Therapieänderung oder -unterbrechung sollten die langen Halbwertszeiten der NNRTI und die Enzyminduktion berücksichtigt werden.

Kombinationen von drei Nucleosidanaloga

Zu 3fach-NRTI-Kombinationen liegt eine Studie mit einer Beobachtungszeit von 48 Wochen vor (Trizivir®: Zidovudin + Lamivudin + Abacavir). Die Langzeitdaten und die schlechteren Ergebnisse bei starker Plasmavirämie (>100 000 HIV-RNS-Kopien/ml) sprechen für eine geringere Aktivität als bei Zwei-Klassen-Kombinationen. Auch für andere Dreifach-Nucleosidanaloga-Kombinationen konnte keine Gleichwertigkeit gezeigt werden. Vorteile der 3fach-NRTI-Kombination sind die einfache Dosierung (minimal 2 x tgl. 1 Kapsel) und geringe Interaktionen. Einige Experten setzen unter bestimmten Voraussetzungen insbesondere Trizivir® als Primärtherapie ein.

Zusammenfassende Bewertung

Die Immunrestitution bei Patienten in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurde unter PI-freien Medikamentenkombinationen bisher nicht in gleichem Ausmaß belegt. Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum sind vorhanden. Als klinisch additiv wirksam zu Nucleosidanaloga-Kombinationen (in Endpunktstudien bis 1996) haben sich bisher nur die Protease-Inhibitoren Indinavir, Ritonavir und Saquinavir erwiesen. Aufgrund dieser Daten sollte bei Patienten mit weit fortgeschrittenem

Immundefekt (< 100 CD4-Zellen/μl) bei Therapiebeginn wenn möglich ein Protease-Inhibitor Bestandteil der Kombination sein.

Therapiealternativen insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und/oder sehr hoher Viruskonzentration stellen Kombinationen von 3 NRTI plus einem NNRTI oder PI oder eine Kombination von Wirkstoffen aus drei Medikamentenklassen dar.

Das Konzept der Anhebung (Boosterung) der Plasmaspiegel von Protease-Inhibitoren durch *Ritonavir* in subtherapeutischer Dosis hat sich etabliert. Die Zugabe von Ritonavir zu Amprenavir, Saquinavir und Indinavir führt zum Anstieg der minimalen Plasmakonzentration im Dosierungsintervall (Talspiegel) und zur Verlängerung der Halbwertszeit bei geringem Anstieg der maximalen Konzentration (Spitzenspiegel).

Zu Nucleosidanaloga-freien Kombinationen liegen für Doppel-PI-Kombinationen und Kombinationen von PI plus NNRTI erste Daten zur Wirksamkeit vor. Wie die Langzeitverträglichkeit solcher Kombinationen ist und in welchem Umfang sich Resistenzen entwickeln, ist noch nicht geklärt.

Verlaufskontrolle, Therapieerfolg und -versagen

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind die quantitative Bestimmung der CD4-Lymphozyten und der HIV-RNS. Sie sollten zur Diagnosestellung und anschließend in 2- bis 3-monatigen Abständen bestimmt werden, und zwar mit dem sensitivsten Test. Einleitung und Umstellungen einer Therapie sind Indikationen für kurzfristige Kontrollen. Bei Patienten unter Therapie, deren HIV-RNS unterhalb der Nachweisgrenze (20–50 Genomkopien/ml) liegt, sollte die Viruskonzentration alle 2 bis 3 Monate kontrolliert werden. Eine signifikante Veränderung der Virusreplikation ist ab einer Änderung um 0,5 bis 0,7 log₁₀ (um den Faktor 3–6) anzunehmen, signifikante Veränderungen der CD4-Werte ab einem Abfall von 30 %

absolut oder 3 % relativ. Messungen, die Anlass zur Neubewertung der Therapie geben, sollten durch eine kurzfristige weitere Blutentnahme kontrolliert werden. In der Regel sind Messungen im Abstand von weniger als 4 Wochen nicht notwendig.

Therapieerfolg und -versagen

Ein Therapieerfolg kann frühestens nach 4 Wochen, oft erst nach 3 Monaten oder in Einzelfällen nach 6 Monaten beurteilt werden. *Sinkt die HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze*, so ist dies als Therapieerfolg zu werten. Ein geringerer Abfall der HIV-RNS als 1 log₁₀ nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze binnen 6 Monaten sollte Anlass sein, additive oder alternative Therapieregime zu erwägen. Ein Therapieversagen kann beruhen auf

- verminderter Absorption,
- beschleunigter Metabolisierung,
- Interaktionen,
- vorbestehender oder sich entwickelnder Resistenz und/oder
- mangelhafter Therapietreue.

Eine relevante Einbuße der Wirksamkeit liegt vor, wenn die HIV-RNS über den Nadir des Abfalls steigt; von einem sekundären Versagen der Therapie ist auszugehen, wenn die HIV-RNS auf einen Wert 1 log₁₀ unterhalb des Ausgangswerts steigt. Bei einem durch Kontrolluntersuchung bestätigten Wiederanstieg der Viruskonzentration in einen niedrig positiven Bereich (bis 1 000 RNS-Kopien/ml) sollte die Therapie dringend intensiviert werden. Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind außerdem ein signifikanter Abfall der CD4-Lymphozyten sowie klinische Progression. Die Bewertung eines Therapieversagens nach der klinischen Progression ist oft schwierig. Eine antiretrovirale Therapie kann virologisch wirksam, das Immunsystem aber bereits so schwer geschädigt sein, dass trotzdem eine opportunistische Erkrankung möglich ist. Außerdem kann die Immunrestitution durch eine antiretrovirale Therapie zur Exazerbation von Erkrankungen führen (Immunrestitutionssyndrom).

Resistenztestung

Resistenz von HI-Viren gegen antiretrovirale Substanzen wurde schon bald nach der Verfügbarkeit erster Medikamente beobachtet und Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion wurde früh nachgewiesen. Für die moderne Kombinationstherapie belegen zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen Resistenz und Therapieversagen. Studien aus den letzten zwei Jahren zeigen ein deutlich besseres Ansprechen für Patienten, die nach Kenntnis des Resistenzstatus behandelt wurden. Dies führte zur Implementierung der Resistenztestung in internationale Richtlinien zur antiretroviralen Therapie.

Resistenztestungen sind zur Therapiesteuerung nach dem ersten oder mehrfachen Therapieversagen erforderlich. Die Blutabnahme sollte bei laufender Therapie erfolgen. Vor Therapiebeginn, insbesondere bei frischer Infektion, ist bei Verdacht auf ein resistentes Virus eine Testung zu empfehlen. Epidemiologische Untersuchungen zur Transmission resistenter Viren bei neu infizierten Patienten sind wünschenswert.

Genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests sind vom Ansatz und ihrer Aussage komplementär. Während *phänotypische Tests* die Empfindlichkeit eines Virus direkt messen, werden bei *genotypischen Tests* Mutationen nachgewiesen, die mit Resistenz gegen einzelne oder mehrere Medikamente assoziiert sind. Die Interpretation genotypischer Resistenzbefunde sollte mit besten verfügbaren Interpretationshilfen unter Berücksichtigung der Vortherapie erfolgen. Eine genotypische Testung ist zur Therapiesteuerung häufig ausreichend. Bei komplexen Salvage-Regimen und neuen antiretroviralen Substanzen ist die phänotypische Testung zu empfehlen.

Drug-Monitoring

In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der antiviralen Wirksamkeit von Protease-Inhibitoren nachgewiesen. Obwohl der Nutzen des therapeutischen Drug-Monitorings noch umstritten ist,

kann die Bestimmung der Plasmaspiegel in bestimmten Situationen hilfreich sein.

Jede Entscheidung über eine Dosismodifikation muss die starke Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch Nahrungseffekte, Krankheitsstadium und Compliance berücksichtigen.

Die Indikation für ein therapeutisches Drug-Monitoring ergibt sich aus den Eigenschaften der Medikamente:

NRTIs müssen intrazellulär durch Phosphorylierung in ihre Wirkform überführt werden. Es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Höhe der Plasmaspiegel. Eine Medikamentenspiegelbestimmung im Plasma oder Serum ist daher nicht sinnvoll.

Protease-Inhibitoren zeichnen sich durch erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der gastrointestinalen Absorption aus. Der Abbau kann durch andere Pharmaka gehemmt oder induziert werden. Daraus ergeben sich komplexe Interaktionsmöglichkeiten.

NNRTI werden besser und gleichmäßiger als die PI gastrointestinal absorbiert. Interaktionen beim metabolischen Abbau spielen eine erhebliche Rolle.

Eine Medikamentenspiegelkontrolle sollte in folgenden therapeutischen Situationen durchgeführt werden:

- Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- Mangelnde Wirksamkeit eines Wirkstoffs oder einer Kombination
- Absorptionsstörungen
- Auftreten toxischer Effekte
- Deutlich eingeschränkte Leberfunktion

Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der *Talspiegel* der wichtigste Parameter, während für die Einschätzung des Toxizitätspotentials der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden muss.

Therapiewechsel und -unterbrechung

Änderungen der Therapie können bei Unwirksamkeit und Nebenwirkungen notwendig werden. Eine klare Defini-

tion des Versagens einer antiretroviralen Therapie kann derzeit nicht gegeben werden. Einige Experten sehen jeden Wiederanstieg der HIV-RNS in den messbaren Bereich als Versagen an, die konservativste Definition geht von einem Wiederanstieg in den Bereich von weniger als 1 log₁₀ unterhalb des Ausgangswerts aus. Das Alternativregime bei einem Therapieversagen sollte einen Wechsel aller nicht mehr aktiven Substanzen beinhalten sowie eine neue Substanzklasse. Im Regelfall sollte die Auswahl der neuen Kombination auf der Grundlage einer Resistenztestung erfolgen. Entscheidungen über Zweit- und Alternativtherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von erfahrenen Ärzten getroffen werden.

Eine Umstellung einer wirksamen Therapie bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen ist möglich. Dies ist die einzige klinische Situation, in der zum Austausch nur eines Medikaments geraten werden kann. Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig (unter Beachtung der Pharmakologie) abzusetzen. Unterbrechungen der antiretroviralen Therapie werden derzeit in mehreren Studien auf ihre Langzeitwirkung untersucht.

Therapiepausen

Unterbrechungen der Therapie können vor allem bei Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten notwendig werden. Ob langfristig ein therapeutischer Nachteil entsteht, ist nicht klar.

Ein relativ neues Konzept zur zeitweisen Unterbrechung der Therapie sind so genannte *strukturierte Therapiepausen*. Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass in der Phase der Immunrestitution durch die antiretrovirale Therapie die zelluläre Immunantwort gegen opportunistische Pathogene messbar besser wird, jedoch nicht die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort. Als Grund wurde eine mangelnde Antigen-Präsenz von HIV nach Absinken der Virämie unter hoch aktiver antiretroviraler Therapie (HAART) vermutet. Um eine Reexposition mit HIV-Antigenen zu erzielen, wurde das Konzept strukturierter Therapiepausen

mit abwechselnd antiretroviraler Therapie und Pausen entwickelt. In der therapiefreien Zeit soll damit eine natürliche Autovakzination erzielt werden. Strukturierte Therapiepausen werden derzeit kontrovers beurteilt.

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass Therapiepausen in unterschiedlichen klinischen Settings mit unterschiedlichen Zielsetzungen differenziert bewertet werden müssen. Derzeit werden Therapiepausen durchgeführt

- Nach sehr frühem Therapiebeginn
- Bei einer akuten HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion zur Verbesserung der endogenen Immunantwort
- Vor einem Therapiewechsel bei intensiv vorbehandelten Patienten zur Reduktion von Resistenzen
- Zur Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen
- Bei toxischen Nebenwirkungen
- Bei dringendem Wunsch des Patienten

Für alle diese Situationen ist die optimale Länge einer Therapiepause nicht bekannt. Ebenfalls ist nicht klar, wann (kritische CD4-Zellzahl und/oder Viruskonzentration) die Therapie wieder aufgenommen werden sollte.

Die Frage, ob Therapiepausen zu einer rascheren Resistenz oder häufigeren Komplikationen führen, wird untersucht, eine abschließende Bewertung ist noch nicht möglich. Therapiepausen sollten daher in kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Keine Informationen über den Wert einer Therapiepause existieren für Patienten, bei denen eine Therapie nach heutiger Einschätzung zu früh begonnen wurde. Die Mehrzahl dieser Patienten hat eine gute Virussuppression und Normalisierung des Immunsystems erreicht. Viele sind jedoch besorgt wegen der potentiellen Langzeittoxizität der Therapie. Eine Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie

@Links zum Thema

<http://www.daignet.de/>
Deutsche AIDS-Gesellschaft

http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/ECKDATEN2002.PDF
Aktuelle Situation in Deutschland, Quelle ist das Robert-Koch-Institut. Das RKI informiert auch über die Therapie in besonderen Situationen, Beratungsangebote und viele hochwertige Links

<http://www.aidshilfe.de>
Deutsche Aidshilfe, Dachverband

<http://www.unaids.org/wac/2002/index.html>
World AIDS Campaign

<http://www.iavi.org>
Informationen zur Forschung an einer Vakzine gegen HIV

kann nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden.

Positive Effekte von Therapiepausen sind bisher vor allem in Pilotstudien bei Patienten mit sehr früher Behandlung bei akuter HIV-Infektion beobachtet worden. Insbesondere wurde bei Behandlung vor dem 60. Tag nach der Exposition bei einigen Patienten Hinweise für eine bessere immunologische Kontrolle der HIV-Infektion nach mehreren Therapiepausen gefunden. Ob dies Folge der Frühbehandlung ist oder ob Therapiepausen zusätzlichen Nutzen haben, ist nicht sicher.

Die Mehrzahl der Studien wurde bei Patienten mit chronischer HIV-Infektion durchgeführt. Bei dieser größten Gruppe sind immunologische oder virologische Vorteile durch Pausen nicht zu erwarten, möglicherweise aber geringere Toxizität und Kosten. In einer der wenigen größeren prospektiven Studien konnte kein immunologischer oder virologischer Vorteil nachgewiesen werden, es wurde jedoch eine Reduktion erhöhter Blutfettwerte registriert.

Bei einer Therapieunterbrechung ist mit einem schnellen Wiederanstieg der Viruskonzentration zu rechnen, der vermutlich eine erhöhte Infektiosität bedeutet. Darüber sollte der Patient aufgeklärt werden. Therapiepausen sollten nicht ohne schwerwiegende Gründe bei Patienten eingesetzt werden, deren Immundefekt zu Beginn der Behandlung weit fortgeschritten war (CD4 < 200/µl) oder die eine hohe Viruskonzentration hatten (> 500 000 Kopien/ml). Hier ist mit einer raschen nachhaltigen Verschlechterung der immunologischen Situation zu rechnen.

Schwangerschaft, Kinder, Post-expositions-Prophylaxe

Es liegen gesonderte Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern, in der Schwangerschaft und zur Postexpositions-Prophylaxe nach HIV-Exposition vor, die unter <http://www.rik.de> abgerufen werden können.

Klinische Studien

Subgruppenanalyse der MIRACL-Studie

Atorvastatin reduziert Schlaganfallrate bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Bei 3 086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde unter Atorvastatin (Sortis®) 80 mg/Tag über 16 Wochen das relative Risiko für Schlaganfälle um 50 % gegenüber Plazebo reduziert. Unter Atorvastatin traten keine hämorrhagischen Schlaganfälle auf, in der Plazebo-Gruppe drei.

In der MIRACL-Studie (Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering) bekamen 3 086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung) innerhalb von 96 Stunden entweder Atorvastatin 80 mg/Tag oder Plazebo. Dabei wurde gezeigt, dass der CSE-Hemmer Atorvastatin die Häufigkeit von Tod und nicht tödlichen ischämischen Ereignissen signifikant reduziert.

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war die *Schlaganfallinzidenz*. In der Atorvastatin-Gruppe traten insgesamt 13 Schlaganfälle auf, in der Plazebo-Gruppe waren es 25 (relatives Risiko 0,49, $p = 0,04$). Davon waren drei in der Atorvastatin-Gruppe und zwei in der Plazebo-Gruppe tödlich (Tab. 1).

In der Vergangenheit brachten epidemiologische Daten den Verdacht auf, dass

sehr niedrige Cholesterolverwerte das Risiko für *hämorrhagischen* Schlaganfall erhöhen. Bisher wurde dies aber in den großen Studien mit CSE-Hemmern nicht beobachtet. In der MIRACL-Studie wurden die LDL-Cholesterolverwerte im Mittel auf 72 mg/dl gesenkt, dabei trat kein hämorrhagischer Schlaganfall auf. Langzeitauswirkungen von Atorvastatin auf die Schlaganfallrate können anhand der MIRACL-Studie (Beobachtungszeitraum 16 Wochen) nicht beurteilt werden.

Die in der MIRACL-Studie klinisch nachgewiesene Wirkung von Atorvastatin wird durch weitere Untersuchungsergebnisse unterstützt: Bei 161 Patienten mit Indikation für eine CSE-Hemmer-Therapie wurden Atorvastatin (Sortis®, 80 mg/Tag) und Pravastatin (z. B. Pravasin®, 40 mg/Tag) verglichen. Dabei senkte Atorvastatin die Chole-

sterol-Werte um 48,5 % und Pravastatin um 27,2 % ($p < 0,001$). Ein primärer Endpunkt der randomisierten Studie war die Veränderung der Intima-Media-Dicke über 12 Monate, die als prognostischer Faktor für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse gilt. Die Messung erfolgt mit Ultraschall. Die mittlere Dicke der Intima-Media der Carotis-Arterien wurde in der Atorvastatin-Gruppe signifikant reduziert ($-0,034$ mm), während in der Pravastatin-Gruppe keine starke Veränderung beobachtet wurde ($+0,025$ mm).

Quelle

Waters DD, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction – a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690-5.

Taylor AJ, et al. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol – a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.

Bettina Polk,
Stuttgart

Oxazolidinone

Linezolid-Resistenz noch sehr selten

Im Jahr 2001 wurden aus Blutkultur-Isolaten von sieben Patienten Linezolid-resistente Erreger nachgewiesen, und zwar zwei *E. faecalis*, drei *E. faecium*, ein *S. epidermidis* und ein *S. oralis*. Der Linezolid-resistente *S.-oralis*-Stamm und der *S.-epidermidis*-Stamm waren gegen Vancomycin, Teicoplanin, Quinopristin/Dalfopristin, Clindamycin und Rifampicin empfindlich.

Enne V, Howe RA, Walsh TR, Mutnick AH, et al. Initial descriptions of linezolid resistance in *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis*: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. 42. ICAAC, San Diego, 27. bis 30. September 2002.

Tab. 1. Anzahl und Art der Schlaganfälle in der MIRACL-Studie

	Plazebo (n = 1548)	Atorvastatin 80 mg/Tag (n = 1538)
Schlaganfälle insgesamt [n]	25	13
Patienten mit Schlaganfall [n]	24 (1,6 %)	12 (0,8 %)
Tödliche Schlaganfälle [n]	2	3
Hämorrhagische Schlaganfälle [n]	3	0
Thromboembolische Schlaganfälle [n]	19	10
Embolische Schlaganfälle [n]	1	0
Unklare Schlaganfälle [n]	2	3

Prävention

Auch alte Patienten profitieren von CSE-Hemmern

Mit der PROSPER-Studie konnte nun gezeigt werden, dass auch Patienten über 70 Jahre aus kardiovaskulärer Sicht von einer CSE-Hemmer-Therapie mit Pravastatin (z. B. Pravasin®) profitieren. Schlaganfallrisiko und kognitive Leistungsfähigkeit konnten dabei nicht verbessert werden.

Zahlreiche große Studien haben gezeigt, dass CSE-Hemmer kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und Letalität bei Menschen mittleren Alters günstig beeinflussen. Dagegen war die Wirksamkeit und auch die Sicherheit bei älteren Patienten (über 70 Jahre) bisher nicht ausreichend untersucht.

In der PROSPER-Studie (The prospective study of pravastatin in the elderly at risk) wurden 5 804 Personen (2 804 Männer und 3 000 Frauen) im Alter zwischen 70 und 82 Jahren und mit einem ausgeprägten Risikoprofil oder einer bereits klinisch manifesten Arteriosklerose randomisiert mit 40 mg Pravastatin oder Placebo über durchschnittlich 3,2 Jahre behandelt. Der Ausgangs-Cholesterolverwert lag zwischen 155 und 350 mg/dl. Primärer Endpunkt war die Kombination von tödlichem und nicht-tödlichem Herzinfarkt und tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall. Außerdem wurden kognitive Leistungsfähigkeit und Lebensqualität untersucht.

Durch Pravastatin konnte der LDL-Cholesterolverwert um 34 % reduziert

werden. Beim primären Endpunkt ergab sich eine relative Gesamtrisikoreduktion von 15 % ($p = 0,014$). Die relative Risikoreduktion für tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkt betrug 19 % ($p = 0,006$) und das relative Risiko eines tödlichen Herzinfarkts wurde sogar um 24 % gesenkt. Das Schlaganfallrisiko wurde aber nicht beeinflusst. Nur die Häufigkeit transientser ischämischer Attacken nahm um relativ 25 % ($p = 0,051$) ab (Tab. 1). Kognitive Funktionen und Lebensqualität konnten durch Pravastatin nicht signifikant beeinflusst werden. Der CSE-Hemmer wurde gut vertragen. Klinisch relevante Interaktionen wurden nicht beobachtet, obwohl die Mehrzahl der behandelten Patienten eine Reihe anderer Medikamente einnahm. Leberenzym erhöhungen und Rhabdomyolysen wurden nicht beobachtet. In der Pravastatin-Gruppe wurden häufiger neue Karzinome diagnostiziert, allerdings in den allermeisten Fällen während des ersten Jahres. Dies spricht dafür, dass die Patienten bereits mit der malignen Erkrankung in die Studie eingeschlossen

ARR und NNT

Für den primären Endpunkt der PROSPER-Studie errechneten wir für die absolute Risikoreduktion (ARR) und die Number needed to treat (NNT) folgende Werte:
ARR = 2,25 %
NNT = 44 (44,48) in 3,2 Jahren

sen wurden. Auch nach den Ergebnissen entsprechender Metaanalysen gibt es keinerlei Hinweise für eine kanzerogene Begleitwirkung von Pravastatin.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei älteren Patienten ab dem 70. Lebensjahr durch die Gabe eines CSE-Hemmers das Risiko eines tödlichen oder nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisses in dem gleichem Ausmaß reduziert werden kann, wie bei Personen mittleren Alters.

Quellen

- Shepherd J. PROSPER: The prospective study of pravastatin in the elderly at risk. 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 18. November 2002.
- Shepherd J, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 1623-30.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Tab. 1. Einige Endpunkte in der PROSPER-Studie

	Placebo (n = 2913)		Pravastatin (n = 2891)		Hazard-Ratio	95 %-KI	p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]			
Primärer Endpunkt:							
Tödlicher oder nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall	473	16,2	408	14,1	0,85	0,74–0,97	0,014
Sekundäre Endpunkte							
Tödlicher oder nichttödlicher Herzinfarkt	356	12,2	292	10,1	0,81	0,69–0,94	0,006
Tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall	131	4,5	135	4,7	1,03	0,81–1,31	0,81
Andere Endpunkte							
Nichttödlicher Herzinfarkt	254	8,7	222	7,7	0,86	0,72–1,03	0,10
Nichttödliche Schlaganfälle	119	4,1	116	4,0	0,98	0,76–1,26	0,85
Transiente ischämische Attacken	102	3,5	77	2,7	0,75	0,55–1,00	0,051
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	122	4,2	112	3,9	0,91	0,71–1,18	0,49

Herzwirksame Glykoside

Erhöht Digoxin die Sterblichkeit bei Frauen?

In der DIG-Studie hatte Digoxin keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse ergab, dass Digoxin bei Frauen die Sterblichkeit um 4,2 % erhöhte.

In der DIG (Digitalis investigation group)-Studie wurde erstmals in einer größeren Patientengruppe der Einfluss einer Digoxin-Therapie auf die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. An der randomisierten Doppelblindstudie nahmen 6800 Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Auswurfraction $\leq 45\%$) bei normalem Sinusrhythmus teil. Die meisten Patienten wurden mit Diuretika und ACE-Hemmern behandelt, rund die Hälfte nahm bereits Digoxin ein. Während der Studie bekamen die Patienten Digoxin in einer durchschnittlichen Tagesdosis von etwa 0,25 mg oder ein Placebo.

Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 37 Monaten lag die Gesamtsterblichkeit bei rund 35 % ohne Unterschied zwischen Digoxin- und Placebo-Gruppe. Digoxin war Placebo nur in zwei von fünf sekundären Endpunkten überlegen: Es senkte die Gesamtrate der Krankenhausaufnahmen und die Rate der Hospitalisierungen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Obwohl Männer und Frauen sich bei Risiken, Ursachen und Prognose einer Herzinsuffizienz unterscheiden, waren geschlechtsspezifische Unterschiede in der DIG-Studie zunächst nicht untersucht worden. In einer nachträglichen Subgruppenanalyse wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Digoxin-Therapie analysiert. Nach einem Zusammenhang zwischen Geschlecht und Digoxin-Behandlung wurde vor allem bei der Gesamtsterblichkeit (= primärer Endpunkt) gesucht.

An der Studie hatten sich fast viermal so viele Männer wie Frauen beteiligt. Die Frauen waren im Mittel zwei Jahre älter als die Männer. Sie unterschieden sich in einigen klinischen Eigenschaften von

den Männern. Beispielsweise litt ein höherer Prozentsatz in der Vorgeschichte an Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Angina pectoris. Mehr Frauen als Männer hatten bereits Digoxin eingenommen und befanden sich im NYHA-Stadium III oder IV. Bei Frauen war die Anfangsdosis der Studienmedikation niedriger als bei Männern.

755 Frauen hatten Digoxin und 764 ein Placebo eingenommen. Frauen der Digoxin-Gruppe hatten mit 33,1 % eine signifikant höhere Sterblichkeit als Frauen der Placebo-Gruppe mit 28,9 %. Die Sterblichkeit der Frauen war unter Digoxin um 4,2 % erhöht.

2642 Männer hatten Digoxin und 2639 Männer hatten Placebo eingenommen. Die Sterblichkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern der Digoxin-Gruppe (35,2 %) und Männern der Placebo-Gruppe (36,9 %). Die Sterblichkeit der Männer war unter Digoxin um 1,6 % verringert. Die Wirkung auf die Sterblichkeit unterschied sich zwischen Männern und Frauen absolut um 5,8 %.

Im multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell erwies sich der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Digoxin-Therapie als unabhängig von anderen klinischen Faktoren (zum Beispiel Digoxin-Vorbehandlung, Komedikation): Bei Frauen betrug das Risiko zu sterben unter Digoxin im Vergleich zu Placebo 1,23 (signifikant erhöht). Bei Männern lag das Risiko zu sterben unter Digoxin im Vergleich zu Placebo bei 0,93 (nicht signifikant verringert).

Eine geschlechtsspezifische Wirkung von Digoxin zeigte sich auch für einige sekundäre Endpunkte der DIG-Studie: Nur Frauen hatten unter Digoxin ein erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod (relatives Risiko bei Frauen 1,24, bei Männern 0,96).

Nur Männer hatten unter Digoxin ein verringertes Risiko, aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz zu sterben (relatives Risiko bei Männern 0,79, bei Frauen 1,17).

Männer profitierten von Digoxin, indem sie seltener wegen einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus mussten (relatives Risiko 0,66). Dieser Nutzen der Digoxin-Behandlung war bei Frauen geringer (relatives Risiko 0,87).

Die nachträgliche Subgruppenanalyse der DIG-Studie weist darauf hin, dass sich die Wirkung einer ambulanten Digoxin-Behandlung bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz erheblich zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Da Männer, bezogen auf den Körpermassenindex, die höheren Dosen einnahmen, handelt es sich bei dem Wirkungsunterschied wohl nicht um einen Dosis-Effekt.

Möglicherweise gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der *Pharmakokinetik* von Digoxin. Bei knapp einem Drittel der Patienten wurde die Digoxin-Serumkonzentration einen Monat nach der Randomisierung bestimmt. Sie war bei Frauen im Mittel etwas höher als bei Männern (0,9 ng/ml gegenüber 0,8 ng/ml). In einer etwas größeren Stichprobe nach einem Jahr hatte sich die Digoxin-Serumkonzentration angeglichen (im Mittel 0,6 ng/ml).

Eine weitere mögliche Erklärung für die erhöhte Sterblichkeit von Frauen unter Digoxin-Behandlung könnte eine *Wechselwirkung* zwischen *postmenopausaler Hormoneinnahme* und Digoxin sein. Über die postmenopausale Hormonsubstitution wurden allerdings keine Daten gesammelt. Aufgrund der Ergebnisse der Analyse muss die Anwendung von Digoxin bei Frauen mit Herzinsuffizienz dringend weiter untersucht werden.

Quellen

- Rathore SS, et al. Sex-base differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-11.
Eichhorn EJ, Gheorghiadu M. Digoxin – new perspective of an old drug. *N Engl J Med* 2002;347:1394-5.

Susanne Wasielewski, Münster

Fibrinolyse

Heparin plus Alteplase bei submassiver Lungenembolie

Hämodynamisch stabile Patienten mit submassiver Lungenembolie profitieren von der zusätzlichen Gabe von Alteplase zu Heparin. In einer randomisierten Doppelblindstudie traten unter der Kombination weniger behandlungsbedürftige Verschlechterungen des Krankheitszustands auf.

Die massive Lungenembolie bei hämodynamischer Instabilität oder kardiogenem Schock ist eine gesicherte Indikation für eine Fibrinolyse. Unklar war dagegen bislang, ob hämodynamisch stabile Patienten mit submassiver Lungenembolie auch von Fibrinolytika profitieren.

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die alleinige Heparin-Therapie mit Heparin plus Alteplase (Actilyse®) bei Patienten mit akuter submassiver Lungenembolie verglichen. Eine rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung ist als ungünstiger Prognosefaktor für den Verlauf einer Lungenembolie bekannt. Daher wurden Patienten mit pulmonaler Hypertonie und/oder rechtsventrikulärer Dysfunktion in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen waren unter anderem Patienten über 80 Jahre und Patienten mit persistierender arterieller Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) mit oder ohne Zeichen eines kardiogenen Schocks (hämodynamisch instabile Patienten).

Alle Patienten bekamen 5 000 I. E. unfraktioniertes Heparin als Bolus. Danach erhielten sie randomisiert i. v. entweder 100 mg Alteplase (10 mg in Form eines Bolus und anschließend 90 mg in einer zweistündigen Infusion) oder Placebo. Zusätzlich wurde unfraktioniertes Heparin mit einer Infusionsrate von 1 000 I. E. pro Stunde infundiert, später wurde die Dosierung so angepasst, dass die aktivierte partielle Thromboplastinzeit das 2,0- bis 2,5-fache der oberen Normgrenze betrug. Ab dem dritten Tag nach der Randomisierung nahmen die Patienten zusätzlich ein orales Antikoagulans ein (Ziel-INR 2,5 bis 3,5).

Die Patienten wurden am Ende ihres Krankenhausaufenthalts oder 30 Tage nach der Randomisierung beurteilt. Primärer Endpunkt war Tod im Krankenhaus oder eine klinische Verschlechterung, die zusätzliche therapeutische Maßnahmen erforderte wie

- Catecholamin-Infusion
- Zweite Fibrinolyse
- Endotracheale Intubation
- Kardiopulmonale Reanimation
- Notfall-Embolektomie oder
- Thrombusfragmentation mittels Katheter

Sekundäre Endpunkte waren Lungenembolie-Rezidiv, größere Blutung und ischämischer Schlaganfall.

Insgesamt nahmen 256 Patienten an der Studie teil. 118 Patienten erhielten Heparin plus Alteplase, 138 Heparin plus Placebo.

13 Patienten mit Heparin plus Alteplase (11,0 %) sowie 34 mit Heparin plus Placebo (24,6 %) erreichten den primären Endpunkt. Damit hatten Patienten der Placebo-Gruppe ein 2,63faches Risiko, den primären Endpunkt Tod im Krankenhaus oder Therapie-Eskalation zu erreichen. Der Unterschied war signifikant und beruhte darauf, dass ei-

ne klinische Verschlechterung, die eine zusätzliche Behandlung erforderte, in der Placebo-Gruppe signifikant häufiger auftrat. Todesfälle waren in beiden Behandlungsgruppen selten: In der Alteplase-Gruppe starben vier Patienten (3,4 %), davon zwei an Lungenembolie und zwei an einer zugrunde liegenden Erkrankung. In der Placebo-Gruppe starben drei Patienten (2,2 %), davon zwei an Lungenembolie und einer an einer Blutung.

Lungenembolie-Rezidive traten in beiden Gruppen selten auf (jeweils vier Patienten). Ein Patient der Placebo-Gruppe erlitt einen ischämischen Schlaganfall. Größere Blutungen traten bei einem Patienten der Alteplase-Gruppe (nicht tödlich) und bei fünf Patienten der Placebo-Gruppe (davon eine tödlich) auf.

Demnach scheint Alteplase, zusätzlich zu Heparin, hämodynamisch stabile Patienten mit akuter submassiver Lungenembolie vor einer weiteren Verschlechterung zu schützen, die zusätzliche Therapiemaßnahmen im Krankenhaus erfordert. Bei einer Ausweitung des Anwendungsbereichs von Alteplase auf submassive Lungenembolie bei hämodynamisch stabilen Patienten müssten die Patienten allerdings sorgfältig überwacht werden, um das Risiko für schwere Blutungskomplikationen gering zu halten.

Quelle

Konstantinides S., et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.

Susanne Wasielewski,
Münster

Schlaganfallprävention

Behandlung von Patienten mit offenem Foramen ovale

Ein offenes Foramen ovale ist bei Schlaganfallpatienten kein Prädiktor für weitere ischämische Insulte. Eine Antikoagulation ist einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern nicht überlegen.

In der Warfarin-Aspirin-Recurrent-Stroke-Study (WARSS), einer großen

prospektiven Studie bei Patienten mit Schlaganfall, wurde die Wirkung einer

Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 1,4 und 2,8 mit der Gabe von Acetylsalicylsäure 325 mg täglich verglichen. Parallel zu dieser Studie wurde bei allen Patienten mit als kryptogen definiertem Schlaganfall eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. In einer Subgruppenanalyse wurden dann weitere ischämische Ereignisse bei den Patienten erfasst, die ein offenes Foramen ovale aufwiesen. So sollte die Häufigkeit von Rezidivereignissen bei Patienten mit offenem Foramen ovale herausgefunden werden. Außerdem sollte geklärt werden, ob die bisher durchgeführte Antikoagulation der Gabe von Acetylsalicylsäure überlegen ist. Insgesamt wurden 630 Schlaganfallpatienten identifiziert, von denen 312 Warfarin (Coumadin®) und 318 Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) erhielten. 265 der Patienten hatten einen kryptogenen Schlaganfall und 365 einen Schlaganfall anderer Ursache erlitten. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über zwei Jahre. Primäre Endpunkte waren wiederkehrende Schlaganfälle und Tod.

Über die gesamte Studiendauer hinweg ergab sich kein Unterschied wiederkehrender Schlaganfälle und Todesfälle bei den Patienten, die ein offenes Foramen ovale hatten, im Vergleich zu den

Patienten ohne offenes Foramen ovale (Zwei-Jahres-Häufigkeiten 14,8 % vs. 15,4 %). Auch in der Subgruppe der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ergab sich kein signifikanter Unterschied, wobei die Ereignisraten über zwei Jahre 14,3 % vs. 12,7 % betragen. Es gab auch keinen Unterschied zwischen Patienten ohne offenes Foramen ovale und Patienten mit einem kleinen oder einem großen Foramen ovale. Weiterhin ergaben sich bei Patienten mit offenem Foramen ovale keine Unterschiede, wenn gleichzeitig ein septales Aneurysma bestand oder nicht. Auch die Behandlung hatte keinen Effekt. Wiederkehrende Schlaganfälle und Todesfälle waren mit 16,5 % sogar eher häufiger in der Warfarin-Gruppe als mit 13,2 % in der Acetylsalicylsäure-Gruppe.

Diese Studie ist zusammen mit der Studie von Mas et al. [1] eine der wichtigsten Studien zur Rolle des offenen Foramen ovale als Risikofaktor für einen Schlaganfall. Wie die Studie von Mas belegt diese Studie eindeutig, dass ein offenes Foramen ovale kein eigenständiger Risikofaktor für den Schlaganfall ist. Darüber hinaus belegt die Studie aber auch in einem randomisierten Design, dass es völlig aus-

reichend ist, diese Patienten mit Acetylsalicylsäure zu behandeln. Es gibt offenbar auch keine Rechtfertigung für ein invasives Vorgehen, wie beispielsweise die Implantation eines Schirmchens. Für die Praxis bedeutet dies, dass in Zukunft wahrscheinlich wie folgt vorgegangen wird: Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall und einem offenen Foramen ovale werden zunächst mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt. Sollten sie ein weiteres Ereignis oder weitere transitorische ischämische Attacken (TIAs) haben, kann erwogen werden, eine orale Antikoagulation zu beginnen. Nur weitere ischämische Ereignisse würden dann ein invasives Vorgehen rechtfertigen.

Quellen

1. Mas JL, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
2. Homma S, et al. for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-31.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung & Entwicklung

Biowissenschaft

Das Forschungsgebiet der Ektonucleotidasen

Die Erforschung der Ektonucleotidasen CD36, CD38, CD39, E-NPP und der purinergen Rezeptoren P2X und P2Y bietet möglicherweise neue Ansatzpunkte für therapeutische Strategien.

CD36 – ein Multiligand-Rezeptor

CD36 ist ein Oberflächenmolekül, welches an Zelladhäsion, Lipidtransport, Antigenpräsentation, Beseitigung von apoptotischen Zellen und an vielen anderen Prozessen beteiligt ist. CD36

spielt aufgrund dieser Eigenschaften bei vielen Krankheiten wie Atherosklerose, Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, Fettleibigkeit, Erblindung, Sichelzellanämie und Malaria eine Rolle.

CD39 – lokale Schutzfunktion auf Langerhans-Zellen

CD39, bekannt als endotheliale Ektonucleosid-triphosphat-diphosphohydrolase (NTPDase), ist an der Regulation vasculärer Entzündungen und Thrombosen beteiligt, indem es ATP (Adenosintriphosphat) und ADP (Adenosindiphosphat) hydrolysiert.

In Stresssituationen wie Osmolaritätsänderungen oder Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS) setzen Endothelzellen ATP und ADP frei. Diese extrazellulären Nucleotide aktivieren daraufhin ionotrope P2X-Rezeptoren

und G-Protein-gekoppelte P2Y-Rezeptoren. Dies wiederum hat apoptotische, proinflammatorische und thrombotische Reaktionen zur Folge.

CD39 befindet sich auch auf den Langerhans-Zellen der Haut. Langerhans-Zellen von CD39-defizienten Mäusen reagieren anders als Langerhans-Zellen des Wildtyps. Bei CD39-defizienten Mäusen sind Entzündungen der Haut nach Kontakt mit hautreizenden Chemikalien stärker ausgeprägt. Dies weist auf lokale Schutzfunktionen von CD39 auf Langerhans-Zellen gegenüber den proinflammatorischen Substanzen ATP und ADP hin. Die T-Zell-vermittelte allergische Kontakthypersensitivität ist außerdem bei CD39-defizienten Mäusen stark abgeschwächt. CD39 scheint eine regulatorische Rolle bei der P2-Rezeptor-vermittelten interzellulären Kommunikation zwischen dendritischen Zellen und T-Zellen zu spielen.

CD38/NAD-Paradoxon geklärt?

Das Ektoenzym CD38 zeigt ADP-Ribosylcyclase-Aktivität und cADPR-Hydrolase-Aktivität. Es katalysiert die Umwandlung von NAD (Nicotinamidadeninucleotid) in cADPR (zyklische ADP-Ribose), einen second messenger, der zur Erhöhung der intrazellulären Calciumionenkonzentration führt. Es ist schwer vorstellbar, wie CD38 als extrazelluläres Enzym die Hydrolyse von intrazellulärem NAD bewerkstelligt oder wie das aus extrazellulärem NAD entstandene cADPR in die Zelle gelangt und dort zur Freisetzung von intrazellulären Calciumionen führt.

P2-Rezeptoren

P2-Rezeptoren sind Membranrezeptoren für Nucleotide wie ATP, ADP und UTP. Nucleotid-Rezeptoren werden eingeteilt in ionotrope P2X-Rezeptoren, die ligandengesteuerte Ionenkanäle darstellen, und metabotrope P2Y-Rezeptoren, die an ein regulatorisches G-Protein gekoppelt sind. In den letzten Jahren wurden sieben P2X- und zwölf P2Y-Subtypen geklont (nur sieben dieser P2Y-Rezeptoren scheinen jedoch wirklich Nucleotid-Rezeptoren zu sein). Es scheint sich hier um die größte aller Rezeptorfamilien zu handeln. Nucleotid-Rezeptoren gibt es bei allen Tierarten, bis hinunter zur Amöbe. Die verschiedenen Subtypen besitzen sehr unterschiedliche Funktionen. Sie sind beispielsweise bei der Neurotransmission, Gefäßkontraktion, Hämostase und beim Schmerzgeschehen beteiligt.

Ektonucleotidasen

Ektonucleotidasen bauen Nucleotide ab. An der Außenseite der Plasmamembran existieren sehr effiziente Ektonucleotidasen und 5'-Nucleotidasen, was die Kurzlebigkeit von Nucleotiden im extrazellulären Raum erklärt. Extrazelluläre Nucleotide wie ATP, ADP, UTP, UDP und auch Vertreter der Diadenosinpolyphosphate können als extrazelluläre Signalstoffe fungieren. Ihre physiologischen Wirkungen werden über membranständige Rezeptoren vermittelt. Zu diesen Wirkungen gehören zum Beispiel die Kontraktion glatter Muskulatur, Vermittlung von Schmerzsignalen, Modulation der synaptischen Erregungsübertragung und die schnelle synaptische Signalübertragung im Nervensystem. Diese durch Nucleotide vermittelten Wirkungen werden durch Ektonucleotidasen beendet.

Beteiligt an einer möglichen Erklärung dieses scheinbar „topologischen Paradoxons“ ist *Connexin 43*, ein hexamerer Hemikanal, durch den intrazelluläres NAD in den extrazellulären Raum gelangen kann.

Der Transport von extrazellulär gebildetem cADPR in die Zellen erfolgt möglicherweise durch transmembranäres CD38 selbst oder durch eine Familie von CD38-unabhängigen Transportproteinen.

CD38 spielt eine große Rolle bei Diabetes mellitus

Bei der Regulation der Glucose-induzierten Insulin-Sekretion spielt nicht nur das extrazelluläre Calcium eine Rolle, sondern auch die durch cADPR vermittelte Calciumausschüttung aus intrazellulären Speichern. Die Bedeutung von CD38 als Regulator der Glucose-induzierten Insulin-Sekretion der β -Zellen beim nicht Insulin-abhängigen Diabetes mellitus wird diskutiert.

Crosstalk zwischen P2X7 und ART2.2 induziert Apoptose

Neben NAD dient auch ATP als Substrat und Ligand für Ektoenzyme und Rezeptoren.

Man diskutiert eine Beziehung zwischen der NAD-abhängigen Ekto-ADP-Ribosyltransferase ART2.2 und dem ATP-abhängigen Ionenkanal P2X7.

ADP-Ribosyltransferasen sind dafür bekannt, dass sie den Transfer der ADP-Ribose-Gruppe vom NAD auf spezifische Aminosäurereste ihrer Zielproteine katalysieren. Diese Zielproteine werden dadurch in ihrer Funktion modifiziert.

NAD induziert in murinen T-Zellen innerhalb von Minuten apoptotische Prozesse, welche durch die Interaktionen von ART2.2 und P2X7 ausgelöst werden. Es wird angenommen, dass die durch ART2.2 katalysierte Aktivierung des P2X7-Purinrezeptors eine Alternative zu klassischen Apoptose-auslösenden Signalwegen darstellt.

Dieser Mechanismus könnte eine große Rolle bei Entzündungsreaktionen spielen, da beim Absterben von Zellen NAD freigesetzt wird, welches wiederum auf andere Zellen wirken kann.

Quelle

Roy L. Silverstein, New York, USA, Akira Takashima, Texas, USA, Antonio de Flora, Genova, Italien, Hiroshi Okamoto, Miyagi, Japan, Michel Seman, Paris, Frankreich. Third International Workshop on Ecto-ATPases and Related Ektonucleotidasen, im Rahmen des Kongresses "ATP 2002 – Metabolism of extracellular nucleotides: secretion, hydrolyses, signaling", Woods Hole, Cape Cod, Massachusetts, USA, 15. bis 20. September 2002.

Anja Gerth, Karen Nieber und Sunna Hauschildt, Leipzig

Therapiehinweise

Carbapeneme

Verträglichkeit von Ertapenem

Das Carbapenem Ertapenem (Invanz®) wird im Allgemeinen gut vertragen und hat ein Nebenwirkungsprofil, das Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) und Ceftriaxon vergleichbar ist. Häufigste Nebenwirkungen waren leichtere gastrointestinale Symptome und erhöhte Aminotransferase-Spiegel.

Sicherheit und Verträglichkeit von Ertapenem in einer Dosierung von 1 g/Tag wurde in 13 randomisierten, multizentrischen, internationalen Doppelblindstudien bei Erwachsenen mit verschiedenen Infektionen untersucht. Vergleichsantibiotika waren Piperacillin/Tazobactam und Ceftriaxon. Die Sicherheitsdaten wurden bei allen behandelten Patienten während der Behandlung und 14 Tage danach erhoben.

In diesen Studien wurden 1954 Patienten mit mindestens einer Dosis Ertapenem, 774 mit Piperacillin/Tazobactam und 942 mit Ceftriaxon behandelt. Eine arzneimittelbezogene klinische Nebenwirkung wurde von 23, 23 und 27 % der Patienten, eine Laborwertabweichung von 14, 15 und 12 % der Patienten berichtet. Tabelle 1 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen.

Die parenterale Medikation wurde wegen klinischer Nebenwirkungen bei jeweils 2 % der Patienten in der Ertapenem- und Piperacillin/Tazobactam-

Gruppe und bei 1 % der Patienten in der Ceftriaxon-Gruppe gestoppt.

Insgesamt erwies sich das neue Carbapenem als gut verträglich mit einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil wie die Vergleichsantibiotika.

Quelle

Tepler H, Woods G, Jonas L, Isaacs R. Safety of ertapenem (ETP) for treatment of community-acquired and mixed infections. 42. ICAAC, San Diego, 27. September 2002.

sh

Tab. 1. Häufigste klinische Nebenwirkungen [%] bei Patienten, die mit Ertapenem, Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien behandelt wurden

Nebenwirkung	Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam		Ertapenem versus Ceftriaxon	
	Ertapenem (n = 882)	Pip./Taz. (n = 774)	Ertapenem (n = 1 072)	Ceftriaxon (n = 942)
Durchfall	6,0	7,0	5,8	5,9
Komplikationen an der Infusionsstelle	4,5	5,5	3,2	4,5
Übelkeit	2,5	3,4	3,4	3,3
Kopfschmerzen	1,9	1,2	2,3	2,3
ALT-Erhöhung	5,0	4,4	6,5	5,1
AST-Erhöhung	4,9	4,5	5,3	4,2

Phosphodiesterase-Hemmer

Tadalafil – neue Option bei erektiler Dysfunktion

Sildenafil (Viagra®) bekommt Konkurrenz. Anfang Februar kam Tadalafil (Cialis®) auf den Markt, im März wurde Vardenafil (Levitra®) zugelassen. Beide hemmen ebenfalls die Phosphodiesterase (PDE) 5, die Ansprechraten liegen alle bei 70 bis 75 %. Tadalafil unterscheidet sich vor allem durch seine längere Wirksamkeit, noch 36 Stunden nach der Einnahme war erfolgreicher Geschlechtsverkehr möglich.

Studienergebnisse

1 112 Männer mit leichter bis schwerer erektiler Dysfunktion, im mittleren Alter von 59 Jahren (22–82 Jahre) bekamen randomisiert bei Bedarf eine täg-

liche Dosis von 2,5 mg (n = 74), 5 mg (n = 151), 10 mg (n = 321) oder 20 mg (n = 258) Tadalafil oder Placebo (n = 308). Unter den Teilnehmern waren 30 % Hochdruckpatienten, 21 % Dia-

betiker, 8 % Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 5 % mit Depression. Endpunkte waren unter anderem die Verbesserung auf der IIEF-Skala (international index of erectile function) und der Anteil eines erfolgreich durchgeführten Geschlechtsverkehrs bei Versuch sowie der Anteil der Männer mit verbesserter Erektionsfähigkeit nach GAQ (global assessment questionnaire).

Alle Dosierungen waren wirksam. Inzwischen wird eine Dosierung von 10 mg als Standarddosis empfohlen, die bei nicht ausreichender Wirksamkeit auf 20 mg erhöht werden kann. Daher sollen im Folgenden die Ergebnisse

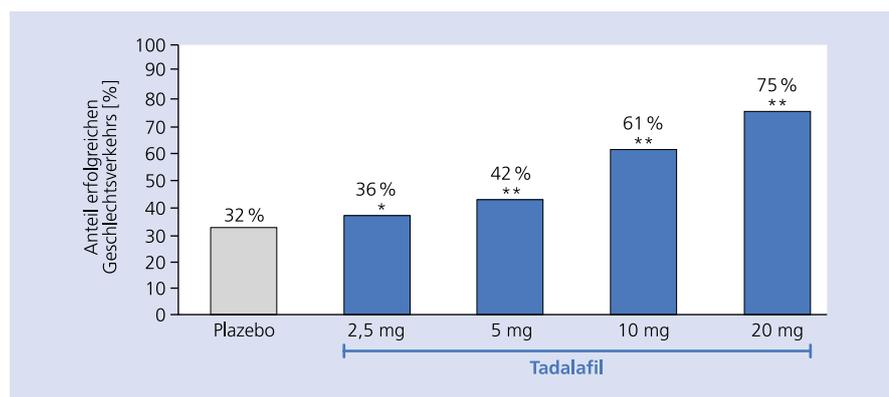


Abb. 1. Anteil der Antwort „Ja“ auf die Frage „Hat Ihre Erektion ausgereicht, um den Geschlechtsverkehr erfolgreich, das heißt bis zur Ejakulation, durchzuführen?“ (*p < 0,05, **p < 0,001)

für die 10- und 20-mg-Gruppen vorgestellt werden:

Die Werte auf der IIEF-Skala verbesserten sich um 7,9 Punkte in der 20-mg-Gruppe und um 6,5 Punkte in der 10-mg-Gruppe im Vergleich zu 0,6 Punkten in der Plazebo-Gruppe (p < 0,001). Erfolgreicher Geschlechtsverkehr konnte in der 20-mg-Gruppe zu 75 % durchgeführt werden, in der 10-mg-Gruppe zu 61 % und in der Plazebo-Gruppe zu 32 % (p < 0,001, Abb. 1). Die Erektionsfähigkeit verbesserte sich bei 81 % der Männer, die 20 mg einnahmen, 67 % der Männer, die 10 mg einnahmen, und 35 % der Männer, die Plazebo einnahmen (p < 0,001).

Als unerwünschte Wirkungen traten bei den Tadalafil-Patienten (n = 804) Kopfschmerzen (14 %), Dyspepsie (10 %), Rückenschmerzen (6 %), verstopfte Nase (5 %), Myalgie (5 %) und Gesichtsröte (4 %) auf. Spektrum und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen sind damit ähnlich wie bei Sildenafil, wobei Sehstörungen im Sinne von „Blausehen“ unter Sildenafil häufiger sind, was man mit der weniger ausgeprägten Selektivität von Sildenafil gegenüber der PDE 5 erklären kann. Rückenschmerzen dagegen sind bei Tadalafil häufiger beobachtet worden, eine Erklärung dafür hat man bisher nicht gefunden.

Pharmakokinetik

Die maximale Plasmakonzentration von Tadalafil wird etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht, das ist etwas später als bei Sildenafil und Vardenafil. Eine

Erektion war nach 16 min bei 32 % der Patienten möglich, 30 min nach Einnahme berichteten 52 % der Patienten von einer Erektionsfähigkeit.

Die Wirkung dauert lange an, 36 Stunden nach der Einnahme von Tadalafil waren 60 % der Männer immer noch in der Lage, Geschlechtsverkehr erfolgreich durchzuführen. Im Alltag ist sicherlich auch relevant, dass bei Tadalafil die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration und zum Plasmaspitzenpegel unabhängig von Nahrungsaufnahme und Alkoholkonsum sind, wohingegen bei Sildenafil mit einem verzögerten Wirkungseintritt und einer verminderten Plasmaspitzenkonzentration gerechnet werden muss.

Alle PDE-5-Hemmer werden über CYP3A4 abgebaut, aber sie hemmen oder induzieren das Enzym nicht. Bei gleichzeitiger Gabe von Induktoren wie Rifampicin ist mit verminderter Bioverfügbarkeit, bei gleichzeitiger Gabe von Enzymhemmern wie Ketoconazol oder auch Grapefruitsaft ist mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit zu rechnen.

Einmal tägliche Gabe?

Bei einmal täglicher Gabe von Tadalafil in einer fixen Dosierung ergaben sich konstante Plasmaspiegel nach etwa 5 Tagen, diese entsprachen der 1,6-fachen Einzeldosierung, bei täglicher Gabe von 10 mg war also die Plasmakonzentration nach 5 Tagen so hoch wie nach einer Einzelgabe von 16 mg und blieb konstant. An der 12-wöchigen Untersuchung nahmen fast 300 Patienten teil.

5,4 % der Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig ab. Es zeigten sich keine anderen unerwünschten Wirkungen als bei Bedarfsmedikation. Die Daten reichen aber nicht aus, um eine Langzeitsicherheit zu gewährleisten, daher wird von einer regelmäßigen täglichen Einnahme bisher abgeraten.

Fazit

Die Wirksamkeit der neuen Substanz liegt im selben Bereich wie bei Sildenafil und Vardenafil. Unterschiede bestehen in der Pharmakokinetik und in der individuellen Verträglichkeit. Man kann damit rechnen, dass die betroffenen Paare alle drei Substanzen ausprobieren werden und die für sie geeignete Substanz selbst bestimmen werden.

Quellen

- Prof. Dr. Hartmut Porst, Hamburg, Prof. Dr. Uwe Hartmann, Hannover, William Hardiman, Brüssel, Dr. Alexander von Keitz, Marburg: „Erektile Dysfunktion – Auf dem Weg zur idealen Therapie – Der Patient und seine Bedürfnisse“, Pressekonferenz veranstaltet von der Firma Lilly icos im Rahmen des 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, Hamburg, 1. bis 4. Dezember 2002.
- Inigo Sáenz de Tejada, Madrid, Spanien, Klaus-Peter Jünemann, Kiel, Gerald Brock, Ontario, Canada, Francois Guilano, Le Kremlin-Bicetre, Frankreich, Graham Jackson, Surrey, UK. Symposium „Cialis™ – A new choice for first-line ED therapy“, veranstaltet von der Firma Lilly icos im Rahmen des 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, Hamburg, 1. bis 4. Dezember 2002.
- Brock GB, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002;168: 1332-6.

Bettina Polk, Stuttgart

Arteriosklerose

Plaque-Desaktivierung durch ACE-Hemmer

Ein Herzinfarkt entsteht in der Mehrzahl der Fälle durch die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque. In der HOPE-Studie (Heart outcomes prevention evaluation) konnte gezeigt werden, dass durch Ramipril (Delix protect®) die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität bei Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose günstig beeinflusst wird.

Die Gefährlichkeit der Arteriosklerose ergibt sich daraus, dass klinische Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall bei den meisten Betroffenen plötzlich ohne vorangegangene Symptome auftreten.

Bis vor einigen Jahren wurde die Arteriosklerose als degenerativer Prozess betrachtet, bei dem die Ablagerung von Cholesterin in der Gefäßwand im Mittelpunkt stand. In den letzten Jahren hat sich in der Pathophysiologie der Arteriosklerose ein Paradigmenwechsel ergeben dahingehend, dass die Arteriosklerose jetzt als ein *chronischer Entzündungsprozess* gesehen wird. Dabei spielt das lokale Angiotensin II, das in den Makrophagen gebildet wird, eine entscheidende Rolle. Dieses Angiotensin II führt zur vermehrten Bildung von Sauerstoff-Radikalen, von proinflammatorischen Zytokinen und von Metalloproteasen, die die schützende Deckplatte der Plaques abbauen und somit die *Rupturgefahr* erhöhen. Besonders rupturgefährdet sind weniger die stark verkalkten höhergradig stenosierenden Plaques als vielmehr die hämodynamisch nicht wirksamen weichen Plaques. In ihnen konnte vermehrt Angiotensin II nachgewiesen werden.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen gelang es in den letzten Jahren Sub-

stanzgruppen zu identifizieren, die eine Plaque-Desaktivierung bewirken. Dazu gehören neben CSE-Hemmern insbesondere ACE-Hemmer wie Ramipril (Delix protect®). In der HOPE-Studie konnte mit Ramipril bei Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose das kardiovaskuläre Risiko statistisch signifikant um etwa 20% reduziert werden. Gleichzeitig wurde auch die Neumantifestation eines Typ-2-Diabetes günstig beeinflusst.

Eine Therapie mit Ramipril ist auch unter pharmakoökonomischen Aspekten günstig. Der finanzielle Aufwand pro gewonnenem Lebensjahr beträgt 4000€, bei Diabetikern nur 2500€. Damit schneidet der ACE-Hemmer in punkto Wirtschaftlichkeit besser ab als die in gleicher Indikation eingesetzten CSE-Hemmer.

Quelle

Prof. Dr. Hein Lambert, Wiesbaden, Dr. Peter K. Schädlich, Ingolstadt, Prof. Dr. Hans-Jürgen Ruppert, Mainz, Fachpressegespräch: „Ein Jahr kardiovaskuläre Risikoprävention mit Delix protect® Erkennen – Vorbeugen – Behandeln“, veranstaltet von der Firma Aventis, Kronberg, 6. November 2002.

Dr. Peter Stiefel, Hagenburg

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
 Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
 Prof. Dr. Dr. Gerhard Thevs †

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,
 Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

N.N., Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart