

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
21. Jahrgang · Heft 9  
September 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

## 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. 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. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,  
Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. 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

## Gelistet in:

Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**Das Aus für die Positivliste: Ein Sieg der Vernunft!** 257

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Susanne Heinzl, Stuttgart  
**Atomoxetin für Kinder und Erwachsene mit ADHS** 258

## Übersichten

Petra Heizmann und Wolfgang R. Heizmann, Berlin  
**MRSA: Resistenzmechanismen, Epidemiologie,  
Risikofaktoren, Therapie** 263

Joachim Volz, Bielefeld  
**Endometriose** 271

## Informationsforum Arzneimitteltherapie

**Klinische Studien** 278  
Herzinsuffizienz: Carvedilol versus Metoprolol  
Venöse Thromboembolien: Niedrig dosiertes Warfarin zur Langzeitprophylaxe?  
Rheumatoide Arthritis: Adalimumab verzögert Gelenkerosion  
Rheumatoide Arthritis: Infliximab schon in frühem Stadium erfolgreich  
Rheumatoide Arthritis: Etanercept und Anakinra nicht kombinieren

**Aus Forschung und Entwicklung** 283  
Onkologie: Erforschung von Substanzen aus dem Meer  
Claudicatio intermittens: VEGF nicht wirksam

**Therapiehinweise** 285  
COX-2-Hemmer: Valdecoxib zur oralen Schmerztherapie  
Tachykardie Herzrhythmusstörungen: Amiodaron in der Notfalltherapie unverzichtbar

**Impressum** 288

## Beilagen

Arzneimitteltherapie express Nr. 71 und Nr. 72  
Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

# Das Aus für die Positivliste: Ein Sieg der Vernunft!

**B**ei der wissenschaftlichen Beurteilung der Positivliste wurde immer wieder ein bestimmtes Medikament in den Mund genommen (natürlich im übertragenen Sinne!), dessen Nennung für einen kultivierten Menschen nur mit Hilfe der lateinischen Sprache überhaupt möglich ist. Die Rede ist vom „anus bovis“, auf gut Deutsch: Kuharsch, von den einen vornehm als Organotherapie gepriesen, von den anderen in ordinärer Weise als Dreckapotheke verschmäht. Nach dem aktuellen gesundheitspolitischen Sachverstand schien es sich aber in der Tat um ein unverzichtbares Medikament zu handeln. Wie mir zugetragen wurde, wird es sogar als De-luxe-Präparat – also für Privatpatienten – angeboten, nämlich als „anus bovis aureum“. Sicherlich ein krasses Beispiel für eine nicht hinnehmbare Zwei-Klassen-Medizin!

## Auf der Suche nach der Indikation

Mangels eigener Erfahrungen mit diesem Medikament – ich könnte mich eines gewissen Unbehagens, das mich bei seiner Anwendung überkäme, auch nicht erwehren – habe ich mich zunächst mit Hilfe der Roten Liste auf die Suche nach den geeigneten Indikationen für dieses sicher interessante Therapieprinzip gemacht. Hier bin ich allerdings nicht fündig geworden. Auch eine Befragung im Kollegenkreis brachte mich nicht wesentlich weiter. Ein befreundeter Chirurg antwortete gar: „Keine Ahnung, mit Phytopharmaka kenne ich mich nicht aus!“ Er mag wohl weniger an das zu therapeutischen Zwecken eingesetzte tierische Organ selbst, als vielmehr an den vegetarischen Inhalt desselben gedacht haben; denn Rindviecher sind ja bekanntlich Pflanzenfresser. Vielleicht liegt ja gerade in diesem phytopharmakologischen Milieu des Anus die vermeintliche Wirksamkeit. Der Schließmuskel selbst wäre also nur die organische Verpackung, sprich Galenik des Ganzen. Diese Zusammenhänge zu erkennen, ist ja nicht immer einfach, oder wussten Sie etwa, dass es sich bei dem als Laxans eingesetzten

„Flohsamen“ um ein pflanzliches und nicht um ein tierisches Produkt handelt?

## Selbstreferentialität auch für die Politik

Zurück zum eigentlichen Thema! Anus bovis ist, so die offizielle politische Aussage, ein Medikament der besonderen Therapieart und dabei gilt – dies ist sogar gesetzlich verbrieft – das Prinzip der Selbstreferentialität, also der Binnenanerkennung. Die mit diesen Substanzen Behandelnden können also selbst darüber befinden, ob die eingesetzte Substanz wirksam ist. So kann das ganze Füllhorn an unwirksamen, absurden, exotischen und phantasievollen alternativen Heilungsmethoden zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung über die Patienten ausgeschüttet werden; denn solche Substanzen sind von der strengen wissenschaftlichen Beurteilung ausgenommen. So könnten auch tibetanische Klangtrommeln oder meditatives Ikebana durchaus von den Krankenkassen finanziert werden, wenn es einigen Patienten irgendwann einmal gut getan hat. Warum soll allerdings das Prinzip der Selbstreferentialität nur für die Medizin und nicht auch für die Politik gelten? So könnte doch vielleicht ein Geschwader mit fliegenden Teppichen die teure Entwicklung moderner Kampfflugzeuge überflüssig machen; denn es gibt sicherlich alternative Verteidigungsexperten, die an fliegende Teppiche glauben.

**B**ei welchen Patienten sollte nun aber „anus bovis“ eingesetzt werden? Ich empfehle, sich hierbei ganz einfach an den allgemein gültigen Behandlungsgrundsatz der Homöopathie zu halten: *similia similibus curantur!*

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

# Atomoxetin für Kinder und Erwachsene mit ADHS

Susanne Heinzl, Stuttgart

**Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin (in den USA als Strattera®, in Deutschland noch nicht zugelassen) ist die bisher einzige Substanz, deren Wirksamkeit bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) in klinischen Studien nachgewiesen ist. Kinder und Jugendliche können ab einem Alter von sechs Jahren behandelt werden.**

*Arzneimitteltherapie 2003;21:258-62.*

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) ist dadurch gekennzeichnet, dass die Betroffenen Mühe haben, sich auf ihre Aufgaben zu konzentrieren sowie ihre Aktivität und ihr Verhalten in altersentsprechender Weise zu kontrollieren. Die ersten Symptome werden bei Kindern meist dann beobachtet, wenn sie in die Schule kommen. Weniger bekannt ist, dass etwa 60 % der Kinder ihre Symptome mit ins Erwachsenenalter hinübernehmen. Das ADHS wird bei Erwachsenen vermutlich häufig nicht erkannt, obgleich es für die Betroffenen teilweise schwerwiegende Konsequenzen beispielsweise im Beruf haben kann.

Das ADHS scheint eine *genetische Komponente* zu besitzen, denn bei den meisten Kindern mit ADHS gibt es mindestens einen Verwandten, der ebenfalls unter der Erkrankung leidet. Etwa ein Drittel der Männer mit ADHS in der Anamnese haben Kinder mit ADHS. Erwachsene mit ADHS werden oft erst dann diagnostiziert, wenn eines ihrer Kinder davon betroffen ist und die Eltern die Symptome dann bei sich selbst bemerken.

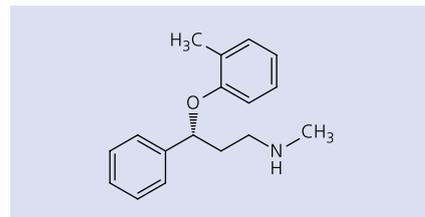
Zur Behandlung hyperkinetischer Kinder werden seit längerer Zeit Psychostimulanzien wie *Methylphenidat* (Ritalin®) eingesetzt. Mit Atomoxetin, einem von Lilly entwickelten Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, steht eine nicht-stimulierende Substanz zur Ver-

fügung, die im November 2002 von der amerikanischen FDA für die Behandlung von Kindern ab sechs Jahren und Erwachsenen zugelassen worden ist.

## Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Schon länger wird vermutet, dass eine Dysfunktion im Catecholamin-, insbesondere im Dopamin- und Noradrenalin-System für das ADHS von Bedeutung ist. Atomoxetin (Abb. 1) hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin in das präsynaptische Neuron und erhöht damit die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt. Der genaue Wirkungsmechanismus, durch den die therapeutischen Wirkungen beim ADHS vermittelt werden, ist jedoch noch nicht bekannt. Vermutet wird, dass die Wirkung bei ADHS durch eine Erhöhung der extrazellulären Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im präfrontalen Cortex vermittelt wird. Im Gegensatz zu Psychostimulanzien verändert Atomoxetin die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Nucleus accumbens und im Striatum nicht.

Nach oraler Gabe wird Atomoxetin gut resorbiert, die Resorption wird durch gleichzeitige *Nahrungsaufnahme* nur wenig beeinflusst. Die *absolute Bioverfügbarkeit* beträgt bei intensiven Metabolisierern 63 % und bei schlechten



**Abb. 1. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin**

Metabolisierern 94 %. Maximale Plasmakonzentrationen sind etwa 1 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht. 98 % der Substanz sind an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Atomoxetin wird primär durch *oxidativen* Metabolismus über Cytochrom P450-2D6 und nachfolgende Glucuronidierung verstoffwechselt. Schlechte Metabolisierer erreichen etwa zehnfach höhere AUC-Werte und fünffach höhere Plasmaspitzenkonzentrationen, bei ihnen wird die normale Halbwertszeit von etwa 5 Stunden auf bis zu 24 Stunden verlängert.

Der wichtigste Metabolit ist *4-Hydroxyatomoxetin*, das ebenso als Inhibitor des Noradrenalin-Transporters wirkt wie Atomoxetin. Es kann aber im Plasma nur in sehr niedrigen Konzentrationen nachgewiesen werden. Ein zweiter

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

wichtiger Metabolit ist *N-Desmethylatomoxetin*, das praktisch keine pharmakologische Aktivität mehr hat.

Etwa 80 % einer Dosis werden metabolisiert über den Urin ausgeschieden, der Rest wird über die Fäzes eliminiert.

Bei Patienten mit *Leberfunktionsstörungen* ist eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich, bei Patienten mit *Nierenfunktionsstörungen* kann Atomoxetin in normaler Dosis verabreicht werden.

## Interaktionen

Wegen der Verstoffwechslung von Atomoxetin über den CYP2D6-Weg können die Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Gabe von CYP2D6-Hemmern erhöht werden, die Atomoxetin-Dosis muss daher bei gleichzeitiger Gabe von beispielsweise *Paroxetin*, *Fluoxetin* und *Chinidin* entsprechend verringert werden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe mit systemisch applizierten Beta-2-Agonisten angebracht, weil die Wirkung der *Beta-2-Sympathomimetika* auf das kardiovaskuläre System durch Atomoxetin möglicherweise *verstärkt* werden kann.

Die gleichzeitige Gabe von *Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern* ist nicht erlaubt. Atomoxetin ist bei Patienten, die mit einem MAO-Hemmer behandelt werden, bis zu zwei Wochen nach Absetzen des MAO-Hemmers kontraindiziert.

Patienten mit zu hohem oder zu niedrigem Blutdruck, erhöhter Herzfrequenz oder Herz- und Gefäßkrankheiten anderer Art sollten besonders sorgfältig eingestellt werden.

## Nebenwirkungen

Atomoxetin wurde in den klinischen Studien in der Regel gut vertragen. Nebenwirkungen führten nur sehr selten zum Abbruch der Behandlung. Bei Kindern und Jugendlichen traten vor allem Anorexie, erhöhter Blutdruck, frühes Erwachen am Morgen, Hautrötungen und Mydriasis auf, bei Erwachsenen waren es Verstopfung, trockener Mund, Übelkeit, verminderter Appetit, Benommenheit, Schlaflosigkeit, ver-

minderte Libido und Ejakulationsprobleme, Impotenz, Schwierigkeiten beim Wasserlassen sowie Dysmenorrhö. Während der Behandlung sollten insbesondere bei Kindern und Jugendlichen Gewicht und Wachstum sorgfältig überwacht werden.

## Phase-III-Studien

Die Zulassung in den USA beruhte unter anderem auf Daten von sechs Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen.

### Studie 1 (Kinder)

In der acht Wochen dauernden, randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten Studie zur *Akutbehandlung* von Kindern und Heranwachsenden wurde die *Dosis-Wirkungs-Beziehung* untersucht. 297 Patienten im Alter von 8 bis 18 Jahren erhielten Atomoxetin in einer Dosierung von 0,5, 1,2 oder 1,8 mg/kg Körpergewicht täglich oder Placebo. Der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wurde in *zwei Dosen* am frühen Morgen und am späten Nachmittag gegeben. Mit den zwei höheren Dosierungen konnte eine signifikante Verbesserung des ADHS im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, wobei die 1,8-mg-Dosis keine bessere Wirkung hatte als die 1,2-mg-Dosis. Die 0,5-mg-Dosis war in der Wirkung dem Placebo nicht überlegen.

### Studie 2 (Kinder)

In der sechs Wochen dauernden, randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrollierten Studie zur *Akutbehandlung* von Kindern und Jugendlichen erhielten 171 Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren Atomoxetin einmal *am frühen Morgen* oder Placebo. Die Atomoxetin-Dosis wurde auf Körpergewichts-angepasster Basis entsprechend dem klinischen Ansprechen bis zu einer Maximaldosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht täglich titriert. Im Mittel wurde eine Enddosis von etwa 1,3 mg/kg erreicht. Die Symptomatik verbesserte sich in der Atomoxetin-Gruppe signifi-

kant stärker als in der Placebo-Gruppe gemessen an der ADHD-RS-Skala.

### Studien 3 und 4 (Kinder)

In zwei gleich angelegten *Akutstudien* über neun Wochen erhielten Kinder im Alter von 7 bis 13 Jahren doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert Atomoxetin und Methylphenidat. Atomoxetin wurde *zweimal täglich*, nämlich am frühen Morgen und am späten Nachmittag, in einer Körpergewichts-angepassten Dosierung entsprechend dem klinischen Ansprechen bis zu einer maximalen Dosierung von 2,0 mg/kg Körpergewicht dosiert. Die mittlere Enddosis in den beiden Studien lag bei etwa 1,6 mg/kg Körpergewicht. In beiden Studien (Studie 3, n = 147; Studie 4, n = 144) verbesserten sich die ADH-Symptome statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe.

### Studien 5 und Studie 6 (Erwachsene)

In zwei gleich angelegten zehn Wochen dauernden, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien zur *Akutbehandlung* erhielten *Erwachsene* Atomoxetin oder Placebo. Atomoxetin wurde *zweimal täglich* am frühen Morgen und am späten Nachmittag oder frühen Abend gegeben und nach dem klinischen Ansprechen titriert in einem Dosisbereich von 60 bis 120 mg/Tag. Die mittlere Enddosis in beiden Studien betrug etwa 95 mg/Tag. Auch in diesen beiden Studien besserten sich die ADH-Symptome statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo.

## Neue klinische Daten

Neuere Auswertungen dieser Studien und weitere Studienergebnisse wurden auf der 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association Mitte Mai 2003 in San Francisco vorgestellt.

### Kinder und Jugendliche

**Schulstudie:** In einer Placebo-kontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit von Atomoxetin durch Befragung der Lehrer untersucht. In den bisher durchgeführten Studien waren immer die Eltern befragt

worden. Die acht bis zwölf Jahre alten Kinder wurden doppelblind und Plazebo-kontrolliert in 2 : 1-Randomisierung mit Atomoxetin oder Plazebo behandelt. An der Studie waren elf Zentren in den USA, Kanada und Puerto Rico beteiligt. Sie dauerte sieben Wochen. Atomoxetin wurde einmal täglich gemäß der derzeit empfohlenen Dosistitration angewandt, und zwar erhielten die Kinder über drei Tage 0,8 mg/kg Körpergewicht, dann für 2,5 Wochen 1,2 mg/kg. Nach drei Wochen wurde nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit die Dosis zwischen 0,8 und 1,8 mg/kg Körpergewicht täglich angepasst. Die mittlere Enddosis lag bei 1,33 mg/kg Körpergewicht. Als primärer Endpunkt galt der Punktwert auf der ADHD-Rating-Scale basierend auf einer telefonischen Befragung der Lehrer durch den Arzt.

101 Kinder erhielten Atomoxetin, 52 Plazebo. Rund 80 % waren Jungen, das Durchschnittsalter lag bei 9,9 Jahren, die Körpergröße bei 138 cm, das Körpergewicht bei etwa 35 kg. Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar. Abbildung 2 zeigt das Ergebnis des primären Endpunkts.

Bereits nach einer Woche Therapie kann eine signifikante Wirkung von Atomoxetin gesehen werden. In verschiedenen sekundären Endpunkten, die ebenfalls bei den Lehrern abgefragt wurden, ergaben sich weitere signifikante Veränderungen, beispielsweise im Connors Global Index. Dagegen wurden die

**Tab. 1. Verbesserungen im Benehmen von hyperkinetischen Kindern, die mit Atomoxetin oder Plazebo behandelt wurden, nach Urteil der Lehrer**

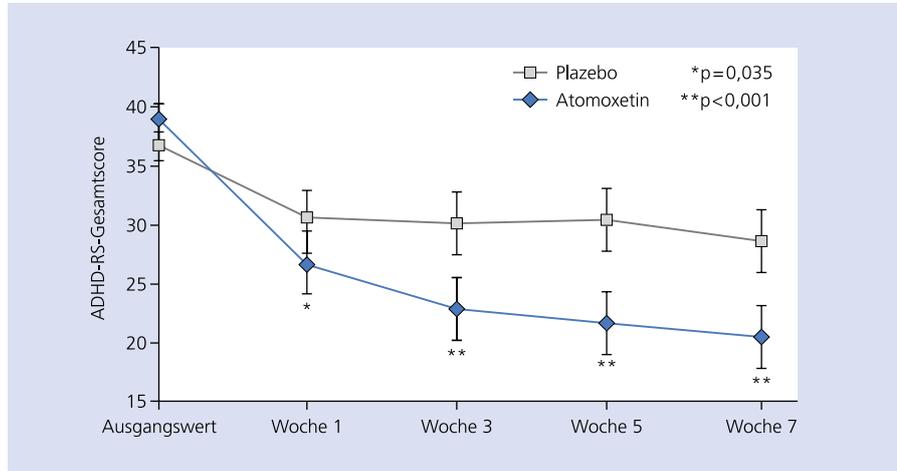
	Endpunktbeurteilung [n (%)]		
	Unbefriedigend	Befriedigend	Ausgezeichnet
<b>1. Benehmen in der Klasse</b>			
<b>Studienbeginn: unbefriedigend</b>			
Atomoxetin (n = 81)	45 (56)	34 (42)	2 (2)
Plazebo (n = 43)	35 (81)	7 (16)	1 (2)
<b>Studienbeginn: befriedigend</b>			
Atomoxetin (n = 18)	4 (22)	14 (78)	0
Plazebo (n = 6)	1 (17)	5 (83)	0
<b>2. Benehmen beim Essen und Spielen</b>			
<b>Studienbeginn: unbefriedigend</b>			
Atomoxetin (n = 38)	17 (45)	19 (50)	2 (5)
Plazebo (n = 21)	14 (67)	6 (29)	1 (5)
<b>Studienbeginn: befriedigend</b>			
Atomoxetin (n = 53)	10 (19)	38 (72)	5 (9)
Plazebo (n = 27)	6 (22)	19 (70)	2 (7)
<b>Studienbeginn: ausgezeichnet</b>			
Atomoxetin (n = 1)	0	1 (100)	0
Plazebo (n = 1)	0	1 (100)	0

sozialen Fähigkeiten und die mit dem APRS-Gesamtscore abgefragten Eigenschaften nicht verbessert. Tabelle 1 zeigt die nach dem Urteil der Lehrer erreichten Verbesserungen beim Benehmen im Klassenzimmer sowie während des Essens und beim Spielen.

Nebenwirkungen, die in der Atomoxetin-Gruppe signifikant häufiger als in der Plazebo-Gruppe auftraten, waren verminderter Appetit und Somnolenz, von denen in der Atomoxetin-Gruppe 24 und 17 % der Patienten betroffen waren,

über Übelkeit klagten 14 %. Darüber hinaus kam es in der Atomoxetin-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe zu einer leichten Gewichtsabnahme. Die Körpergröße unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant, auch der Blutdruck wurde durch Atomoxetin nicht signifikant verändert. Die Herzfrequenz war in der Tendenz leicht erhöht, der Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant. Wegen Nebenwirkungen brachen in der Atomoxetin-Gruppe 5,9 % der Patienten die Studie ab, wegen mangelnder Wirksamkeit waren es in der Atomoxetin-Gruppe 5,0 % und in der Plazebo-Gruppe 3,8 %.

**Elternstudie, einmal tägliche Gabe:** In einer acht Wochen dauernden, randomisierten, multizentrischen, doppelblind durchgeführten und Plazebo-kontrollierten Studie in zwölf ambulanten Zentren in den USA wurde die Wirkung von einmal täglich am frühen Morgen gegebenem Atomoxetin im Vergleich zu Plazebo über acht Wochen untersucht. Die Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren erhielten Atomoxetin zunächst in einer Dosierung von 0,8 mg/kg Körpergewicht täglich, die Dosis wurde dann



**Abb. 2. Atomoxetin zur Behandlung des ADHS bei Kindern und Jugendlichen: ADHD-Score bei Befragung der Lehrer**

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

auf 1,2 mg/kg Körpergewicht erhöht, sie konnte nach Bedarf auf ein Maximum von 1,8 mg/kg täglich gesteigert werden. Primärer Endpunkt war die ADHD-Rating-Scale-IV-Parent-Version. 133 Kinder erhielten Atomoxetin, 64 Plazebo, die demographischen Parameter waren in beiden Gruppen gut vergleichbar. Knapp 71 % waren Jungen, das Durchschnittsalter lag bei 9,5 Jahren. Wie Abbildung 3 zeigt, verbesserte sich der primäre Endpunkt mit der durchschnittlichen Dosis von 1,3 mg/kg signifikant.

Auch in den sekundären Endpunkten, zum Beispiel CGI-ADHD-S und Conners Global Index: Parent-Evening, sowie einem Fragebogen, der bei den Eltern das frühmorgendliche und spätnachmittägliche Verhalten der Kinder abfragte (DPREMB-R), zeigten sich in der Atomoxetin-Gruppe signifikante Besserungen. Die Ergebnisse zeigen also, dass mit einer einmal täglichen Atomoxetin-Gabe am Morgen Wirkungen erzielt werden können, die bis zum nächsten Morgen anhalten.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren verminderter Appetit, Somnolenz und Müdigkeit. Blutdruck und Längenwachstum wurden nicht beeinflusst [2].

**Wirkung bei Jugendlichen**

Die beschriebenen Studien 1 und 2 wurden auf die Wirkung von Atomoxetin bei Jugendlichen ausgewertet. Die Patienten wurden hierzu in Jugendliche im Alter  $\geq 12$  Jahren und in Kinder  $< 12$  Jahren aufgeteilt. Im primären Endpunkt, dem ADHD-RS-Gesamtscore sowie in den verschiedenen Subskalen und sekundären Endpunkten zeigte sich bei den Jugendlichen eine vergleichbar gute Wirkung wie bei den Kindern (Abb. 4).

Jugendliche scheinen insgesamt eine niedrigere Inzidenz von Hyperaktivität und Impulsivität als Kinder zu haben, dennoch verringerte Atomoxetin gleich gut Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Nebenwirkungen, die in der Atomoxetin-Gruppe signifikant häufiger als in der Plazebo-Gruppe auftraten, waren bei den Jugendlichen seltener als bei den Kindern. Atomoxetin

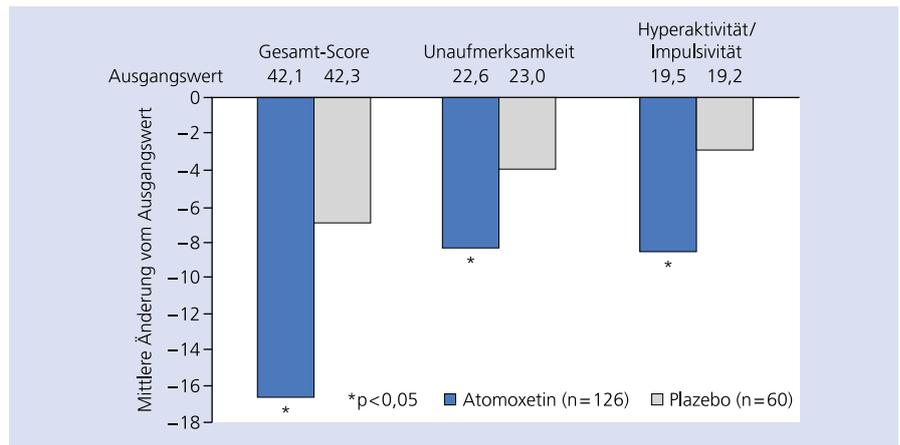


Abb. 3. ADHDRS-IV-Parent: Änderungen im Gesamt-Score und zwei Sub-Scores durch die Behandlung mit Atomoxetin [nach Kelsey]

wurde also von den Jugendlichen insgesamt besser vertragen [3].

**Langzeitbehandlung bei Kindern und Jugendlichen**

In einer großen internationalen Studie an 33 Zentren in Europa, Israel, Südafrika und Australien wurde die Wirkung von Atomoxetin zur Verhinderung eines Rückfalls über neun Monate untersucht, nachdem die Patienten initial drei Monate therapiert waren. Kinder und Jugendliche im Alter von sechs bis 15 Jahren wurden zunächst in die 3-Monats-Stu-

die aufgenommen, in der sie Atomoxetin in einer Dosierung von 1,2 mg/kg täglich bis zu einem Maximum von 1,8 mg/kg täglich in zweimal täglicher Gabe erhielten. Die Patienten, die einen Rückfall erlitten, wurden in die 9-Monats-Studie randomisiert, in der sie Plazebo-kontrolliert und doppelblind behandelt wurden. In die initiale Studie wurden 604 Patienten aufgenommen, in der doppelblinden neunmonatigen Phase wurden 292 Patienten in die Atomoxetin- und 124 in die Plazebo-Gruppe randomisiert. Primärer Endpunkt war

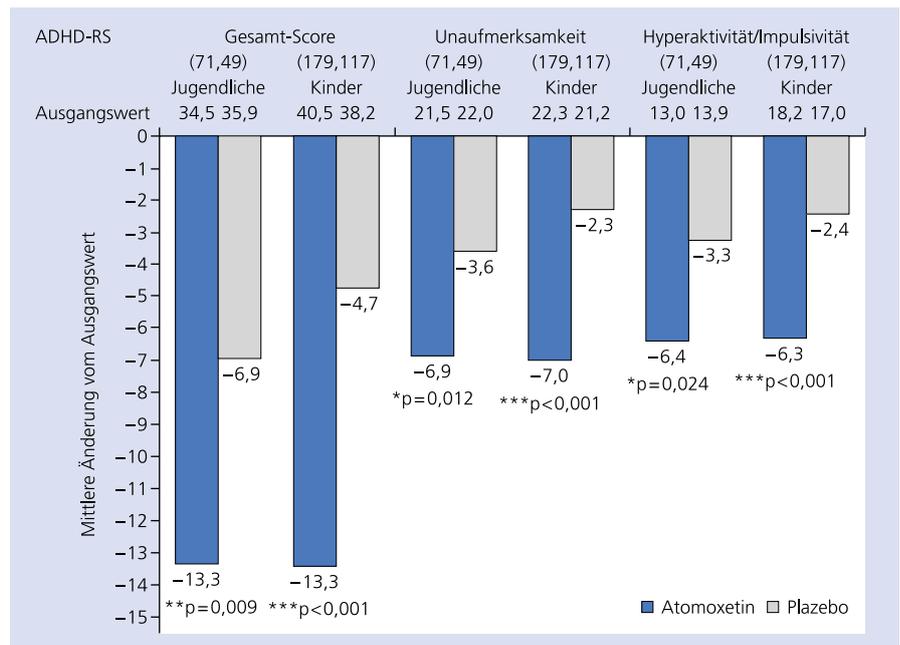


Abb. 4. Änderungen im ADHD-RS-Gesamt-Score und zwei Subscores bei Kindern und Jugendlichen bei Behandlung mit Atomoxetin. Kinder und Jugendliche sprachen gleich gut auf die Therapie an. (Jugendliche: Atomoxetin n = 71, Plazebo n = 49; Kinder: Atomoxetin n = 179, Plazebo n = 117) [nach Allen]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

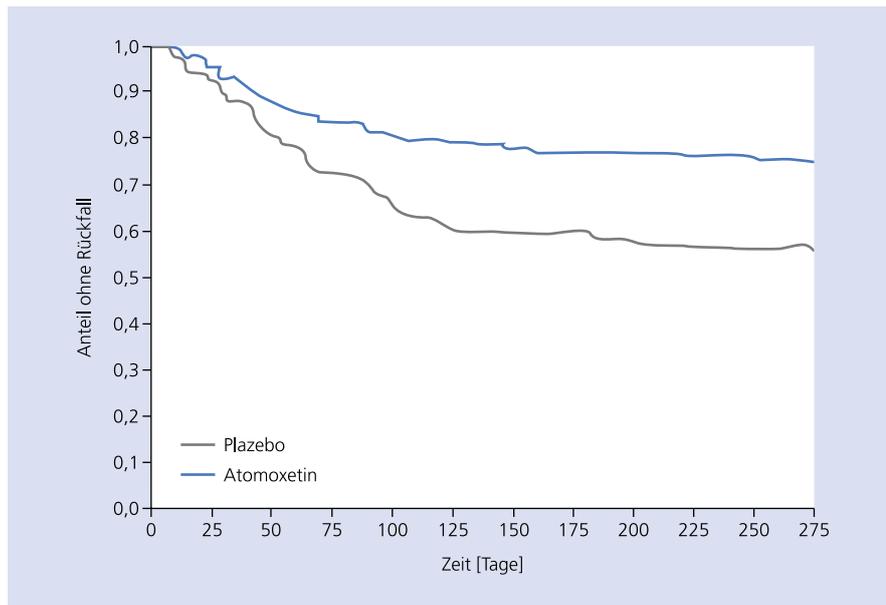


Abb. 5. Zeit bis zum Rückfall bei Langzeitbehandlung mit Atomoxetin

die Zahl der Tage nach der Randomisierung bis zum Rückfall.

In der ersten Studienphase über zehn Wochen verbesserte sich bei den 604 Patienten der ADHD-RS-Score von 41,3 signifikant auf 18,0. Der primäre Endpunkt in der Rückfall-Prophylaxe wurde in der Atomoxetin-Gruppe ebenfalls verbessert; wie Abbildung 5 zeigt, kam es bei weniger Patienten innerhalb der Beobachtungszeit zum Rückfall. Nach neun Monaten waren auch die meisten sekundären Endpunkte signifikant verbessert.

In der Atomoxetin-Gruppe kam es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe signifi-

kant häufiger zu Gastroenteritis, Pharyngitis und Appetitminderung.

Die Daten dieser Untersuchung zeigen also, dass die erwünschte Wirkung von Atomoxetin auch bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten wird und dass die Substanz gut verträglich ist.

**Langzeitwirkung bei Erwachsenen**

In einer derzeit noch laufenden offenen Studie wird bei Erwachsenen aus zwei früheren Akutstudien die Langzeitwirkung von Atomoxetin untersucht. In den vorhergehenden Akutstudien über zehn Wochen hatten die Patienten Atomoxetin in einer mittleren Dosis von 94,3 mg/Tag erhalten und danach die Behandlung bis zu vier Wochen unterbrochen. Die Patienten wurden anschließend offen mit Atomoxetin (60 bis 120 mg/Tag) über durchschnittlich 34 Wochen weiterbehandelt. Von den 384 in die offene Studie übernommenen Patienten waren 64 % Männer, das Durchschnittsalter lag bei 42,4 Jahren. In der Atomoxetin-Gruppe verbesserten sich die Symptome signifikant. Der Punktwert auf der Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) sank um 43,5 % vom Studienbeginn bis zur 34-Wochen-Zwischenauswertung (Abb. 6).

Art und Ausmaß der Nebenwirkungen unterschieden sich in der Akutphase

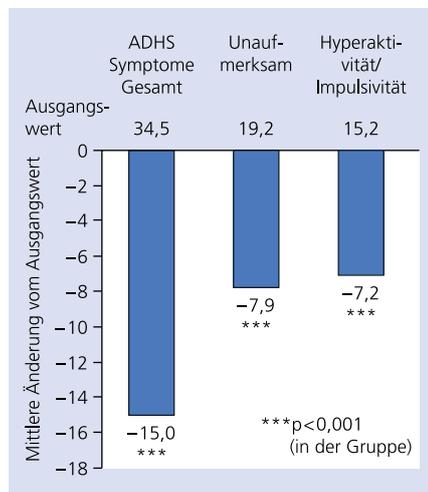


Abb. 6. Änderungen der Conners Adult ADHD Rating Scale bei Langzeitbehandlung von Erwachsenen mit Atomoxetin

und in der offenen Phase nicht. In der Atomoxetin-Gruppe brachen in der Akutphase 8,5 % der Patienten die Therapie ab, in der offenen Phase waren es 7,8 % [5].

**Quellen**

1. Kratochvil CJ. Placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting. 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association, San Francisco, 17. bis 22. Mai 2003.
2. Kelsey D, Sumner C, Sutton V, Malcolm S, et al. Once-daily atomoxetine in childhood ADHD: Continuous symptom relief [Poster]. 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association, San Francisco, 17. bis 22. Mai 2003.
3. Allen AJ, Milton DR, Michelson D, Kelsey DK. Efficacy of atomoxetine treatment for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [Poster]. 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association, San Francisco, 17. bis 22. Mai 2003.
4. Michelson D, Zhang S, Buitelaar J, Danckaerts M, et al. Results from a long-term trial of atomoxetine in the prevention of relapse in ADHD. 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association, San Francisco, 17. bis 22. Mai 2003.
5. Adler L, Spencer T, Reimherr F, Michelson D, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in long-term open label treatment of adults with ADHD. 156. Jahrestagung der American Psychiatric Association, San Francisco, 17. bis 22. Mai 2003.
6. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:699-711.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# MRSA: Resistenzmechanismen, Epidemiologie, Risikofaktoren, Therapie

Petra Heizmann und Wolfgang R. Heizmann, Berlin

In den vergangenen Jahren wurden Veränderungen im Resistenzverhalten wichtiger Erreger bakterieller Infektionen verstärkt wahrgenommen, obwohl ähnliche Situationen immer wieder periodisch auftreten. Dies hat auf Seiten der forschenden pharmazeutischen Industrie zu einem vermehrten Engagement in der Neuentwicklung antimikrobieller Substanzen wie der Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 geführt. Heute sprechen dagegen einige Infektiologen von einer so genannten „postantibiotischen Ära“. Es wird mehr oder weniger davon ausgegangen, dass keine Chemotherapeutika mehr entwickelt werden können, welche gegen resistente Mikroorganismen – beispielsweise über neue Mechanismen – wirksam sind. Tatsächlich ziehen sich immer mehr Firmen auf dem Gebiet der Antibiotika-Forschung zurück und wenden sich der Therapie chronischer Erkrankungen zu. Umso bemerkenswerter war daher die Einführung einer neuen Substanz, Linezolid, mit Wirkung gegen so genannte Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA).

In diesem Beitrag soll ein kurzer Überblick über Resistenzmechanismen, Epidemiologie, Erkrankungsrisiko und Letalität sowie therapeutische Optionen bei Infektionen durch MRSA gegeben werden.

*Arzneimitteltherapie* 2003;21:263-70.

## Methicillin-Resistenz

Nach wie vor zeigt Benzylpenicillin (Penicillin G) die stärkste Bakterizidie gegen *Staphylococcus aureus*, doch hat seit Einführung der Substanz vor über 50 Jahren in die Therapie die Resistenz auf etwa 75 bis 80 % zugenommen. Ur-

sache hierfür ist die Bildung von Beta-Lactamasen durch die Bakterien. Mit Einführung der Isoxazolylpenicilline konnte dieser Resistenzmechanismus durch die Stabilität gegen Beta-Lactamasen von Staphylokokken überwunden werden. Oxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin und in den USA Methicillin gehören in diese Substanzklasse, die sich bei der Therapie von Staphylokokken-Infektionen bewährt hat.

Über die zusätzliche Bildung eines Penicillin-Bindeproteins PBP2a [2] durch Staphylokokken wird die Hemmung der Zellwandsynthese mittels Anlagerung von Isoxazolylpenicillinen an PBP2 jedoch umgangen, das heißt, die Mureinsynthese der Zellwand läuft wieder relativ ungestört. Bei der Beschreibung der Erregerresistenz werden die Substanzen *Oxacillin* und *Methicillin* synonym verwendet, wobei in der internationalen Literatur von Methicillin-Resistenz, in Deutschland häufig von Oxacillin-Resistenz gesprochen wird.

Das PBP2a wird innerhalb eines Genabschnitts SCCmec (*Staphylococcal cassette chromosome mec*) auf dem so genannten *mecA*-Gen codiert. In vielen, aber nicht in allen Fällen ist dies mit der Resistenz gegen andere Substanzen wie Aminoglykoside, Chinolone oder Makrolide gekoppelt, was dann tatsächlich zu einer Multiresistenz der Erreger führt.

Die Weitergabe von SCCmec erfolgt nach neuesten Untersuchungen horizontal auch von Spezies zu Spezies. Dies bedeutet, dass ein *S. aureus*-Stamm die genetische Information auch von einer anderen Staphylokokkenart, z. B. *Staphylococcus sciuri*, erhalten kann [7]. Durch diesen Mechanismus ist eine schnelle Ausbreitung der Resistenz möglich.

Die Produktion eines veränderten PBP2 bedeutet nicht nur eine Resistenz ge-

Tab. 1. Begriffsdefinitionen

MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (nicht: multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> !)
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> , entspricht MRSA
H-MRSA	Im Krankenhaus erworbener MRSA-Stamm
C-MRSA	Außerhalb des Krankenhauses erworbener („community“) MRSA-Stamm
NORSA	Non-multiresistent Oxacillin-resistenter <i>S. aureus</i> -Stamm

Dr. Petra Heizmann, Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
Prof. Dr. med. Wolfgang R. Heizmann, Laborzentrum Berlin, Landgrafenstr. 16, 10787 Berlin

**Tab. 2. Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung**

- Alter > 60 Jahre
- Männliches Geschlecht
- Periphere Gefäßerkrankungen
- Schlechter Zustand der Haut
- Druckulzera
- Anus praeter
- Patient aus einem Pflegeheim
- Vorangegangener Krankenhausaufenthalt (< 12 Monate)
- Vorangegangene MRSA-Besiedlung/Infektion
- Vorangegangene antibiotische Behandlung (< 3 Monate)
- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Nasogastrale Sonde

gen Isoxazolympenicilline, sondern auch gegen alle Beta-Lactamantibiotika einschließlich Kombinationen mit Beta-Lactamasehemmern und Carbapenemen.

Mit dem Begriff der Heteroresistenz wird die Heterogenität der Zusammensetzung einer *S.-aureus*-Population beschrieben. Nicht alle Zellen tragen das *mecA*-Gen, vielmehr kann primär ein Gemisch aus *mecA*-positiven und -negativen Zellen vorliegen, wobei die resistente Subpopulation primär einen so ge-

ringen Anteil haben kann, dass dies bei einer Empfindlichkeitstestung das Testergebnis „sensibel“ nicht beeinflusst. Erst durch den Antibiotika-Selektionsdruck nimmt die Zahl empfindlicher Zellen ab, Zellen mit dem Resistenzgen können überleben und sind dann auch in der Empfindlichkeitstestung nachweisbar.

**MRSA-Epidemiologie**

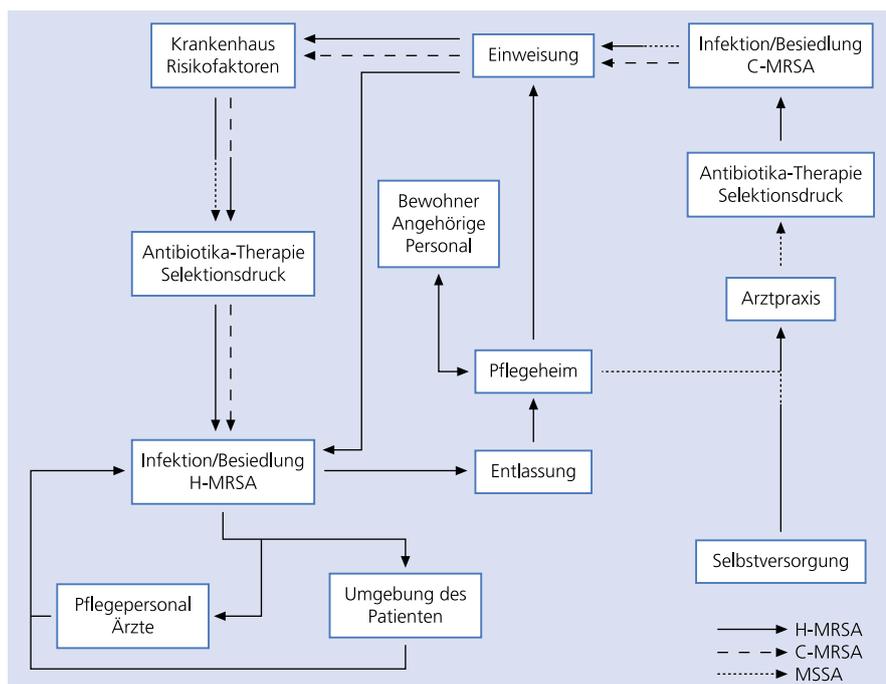
Über das Auftreten der ersten MRSA-Stämme wurde bereits 1961 in Großbritannien berichtet ([18]; Celbenin, ein Handelsname für Methicillin). Wie Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zum Resistenzverhalten zeigen, sind auch in Deutschland MRSA-Stämme seit wenigstens 1976 (1 % der *S.-aureus*-Isolate) bekannt. Dieser Anteil blieb bis zum Beginn der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts mit geringen Schwankungen konstant, stieg dann jedoch von 2,8 % in 1990 auf 12,9 % in 1995 an, um 1998 auf 15,2 % zu klettern. Neueste Daten aus dem GENARS-Projekt der PEG zeigen in einer recht kleinen Stichprobe jedoch überraschenderweise eine Abnahme auf 9,2 % im Jahre 2002. Tatsächlich

können die PEG-Daten nur Mittelwerte abbilden, die unter dem Licht der zu einem bestimmten Krankenhaus zuzuordnenden Daten kritisch beurteilt werden müssen. So schwankt nach eigenen Daten (unpubliziert) der Anteil von MRSA in einzelnen Krankenhäusern für das Jahr 2002 zwischen 0 und 25 %. Ein seltenes Ereignis stellt der MRSA-Nachweis beispielsweise bei einem Haus der Grund- und Regelversorgung dar, während bei einem Krankenhaus mit hohem geriatrischem Anteil der Prozentsatz auf 25 ansteigt. Auch nach eigenen epidemiologischen Daten nimmt die Häufigkeit des MRSA-Nachweises mit dem Alter zu und ist bei Männern über 70 Jahre am höchsten.

Werden Patienten mit MRSA aus dem Krankenhaus entlassen, spiegelt sich die Epidemiologie im Krankenhaus vor allem in Pflegeheimen auf einem insgesamt niedrigeren Niveau wider. Dies bedeutet unter Umständen die Etablierung eines *circulus vitiosus*, bei dem MRSA-Stämme von besiedelten Patienten erneut in das Krankenhaus transferiert werden [13].

Geriatrische Einrichtungen wie Pflegeheime spielen in der Weiterverbreitung der Erreger eine wichtige Rolle. In einer epidemiologischen Untersuchung fand sich bei 11,6 % der Patienten MRSA zum Zeitpunkt der Aufnahme, bei Entlassung aus der Geriatrie aber schon bei 18,7 % [32]. Hier könnte ein weiteres, heute meist unbeachtetes Reservoir für MRSA eine Rolle spielen. Ernährungs-sonden sind ein unabhängiger Risikofaktor nosokomialer MRSA-Infektionen [15], diese sind relativ häufig mit MRSA besiedelt und damit Ausgangspunkt sowohl für endogene Infektionen als auch für Transmissionen auf andere Patienten [22].

Bei epidemiologischen Untersuchungen in den USA bei Patienten außerhalb von Krankenhäusern konnte ein MRSA-Anteil von bis zu 28 % gefunden werden. Diese Stämme, welche sich auf molekularer Ebene von Krankenhaus-Stämmen unterscheiden, waren auch in relativ abgeschiedenen Kollektiven zu finden, z. B. in den USA in einem Indianerreservat [16] oder bei einer



**Abb. 1. Epidemiologische Wege von MRSA. C-MRSA: MRSA-Stämme, die nicht aus dem Krankenhaus stammen, sondern außerhalb entstanden sind. H-MRSA: MRSA-Stämme aus dem Krankenhaus. MSSA: Methicillin-empfindlicher Staphylococcus aureus.**

Untersuchung in Israel in einem abgelegenen Heim für Menschen mit psychischen Störungen. Diese Stämme zeigen weitaus seltener Resistenzen gegen andere Antibiotika (NORSA). Zur besseren Unterscheidung können die im Hospital erworbenen Erreger als H-MRSA und die außerhalb des Krankenhauses („community“) als C-MRSA bezeichnet werden. Damit wird die Epidemiologie von MRSA-Stämmen sehr komplex (Abb. 1).

Inwieweit das neue Krankenhausentgeltsystem (DRG) diese epidemiologischen Zustände beispielsweise durch schnelle Entlassungen in Pflegeeinrichtungen oder in die ambulante Weiterbehandlung mit möglicherweise rascher erneuter Einweisung verändert, werden die kommenden Jahre zeigen.

### Besiedlungsdynamik, Erkrankungsrisiko, Letalität

Die ökologische Nische für eine Persistenz von *S. aureus* beim Menschen sind die vorderen Nasenabschnitte. Etwa 20 % der Population sind ständige Träger, etwa 60 % intermittierende Träger und bei 20 % kann nie oder nur sehr selten ein *S.-aureus*-Stamm gefunden werden [4]. Prävalenz-Untersuchungen zeigen sehr hohe Besiedlungsraten der Nase bei Menschen mit Insulinpflichtigem Diabetes mellitus, bei Personen mit Hämodialyse, bei i. v. Drogenabusus sowie bei Patienten mit Hautläsionen, welche mit *S. aureus* besiedelt sind. Wie bedeutsam die Besiedlung der Nase bei der Entwicklung einer Infektion ist, zeigt die hohe Korrelation des Nachweises identischer *S.-aureus*-Stämme in der Nase und in Blutkulturen. Damit scheint die Nase das wichtigste Erregerreservoir für den Menschen zu sein [35].

Insgesamt besteht ein enger Zusammenhang zwischen einer Kolonisierung und der Entwicklung einer Infektion. Das Risiko für eine Infektion ist bei MRSA-Kolonisierung beispielsweise in der Untersuchung von Garrouste-Orgas [11] um das 3,8-fache ( $p = 0,0003$ ) erhöht. Bei einer Besiedlung der Nase mit MRSA im Vergleich zu einer solchen mit MSSA erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Sepsis mit 38 % vs. 9,5 % ( $p = 0,002$ ) signifikant [26]. Auch Patienten mit chronischen Ulcera und MRSA-Besiedlung entwickeln sehr häufig eine Sepsis (Odds-Ratio 16; 95 % CI 6–45), signifikanter Risikofaktor ist ein zentralvenöser Katheter [27].

Von großer Bedeutung für die Prognose des Patienten ist die Veränderung der Letalität bei Infektionen durch MRSA, die bei einer Sepsis um das bis zu Zweifache im Vergleich zu Infektionen durch MSSA erhöht sein kann [6].

Eindeutige Unterschiede in den Virulenzfaktoren zwischen MSSA und MRSA sind bis heute jedoch nicht bekannt. Möglicherweise überlagern sich wenigstens zwei Faktoren, die dann letztendlich zur erhöhten Letalität beitragen:

1. Patienten mit MRSA sind überwiegend in höherem Alter und multimorbide;
2. Die pharmakodynamische Wirkung von Vancomycin führt nur zu einer langsamen Erregerelimination, das septische Geschehen verläuft also protrahiert und erschöpft die Abwehr der Patienten.

Die häufigsten Infektionsquellen bei *S.-aureus*-Sepsis sind in Tabelle 3 aufgelistet.

### Praktisches Vorgehen bei Patienten mit Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung

1. Alle Patienten mit Risikofaktoren werden auf das Vorkommen von MRSA mit tiefen Abstrichen kontrolliert  $\Rightarrow$  Nase, Rachen, Rektum. Bei dichter Besiedlung Ergebnis nach 24 h, auch an Wochenenden! Bis zum mikrobiologischen Ergebnis

Kittelpflege, Handschuhe, Patienten desinfizierend waschen (einschl. Haare), täglicher Wäschewechsel.  
**Händehygiene beachten!**

2. Alle Patienten mit MRSA-Besiedlung  $\Rightarrow$  konsequente Maßnahmen zur Dekolonisation (siehe unten).
3. Infektion mit MRSA  $\Rightarrow$  konsequente Therapie (siehe unten)
4. Patienten mit ineffektiver Dekolonisierung ohne Infektion  $\Rightarrow$  eingeschränkte Isolation, Kittelpflege, Händehygiene, weitere Waschungen, alternatives Regime Dekolonisation
5. Entlassung von MRSA-Patienten  $\Rightarrow$  Normalstation wie unter 4, Besuche mit Kittel erlaubt, Aufklärung der Besucher, Händehygiene (Kontrolle)  $\Rightarrow$  Pflegeheime wie unter 4, jedoch keine Einzelzimmer, soziale Kontakte ermöglichen

### Methoden zur Dekolonisierung

Häufig bestehen die Maßnahmen einer Dekolonisierung darin, über fünf Tage hinweg nasal *Mupirocin-Salbe* zu applizieren, die Patienten desinfizierend einschließlich der Haare täglich zu waschen sowie täglich die Bettwäsche zu wechseln. Allerdings ist die Effektivität der nasalen Mupirocin-Applikation recht unbefriedigend und veränderte beispielsweise nicht die Prävalenz von MRSA-Infektionen in einer gastroenterologischen Einheit [9]. Mit der Kombination aus nasaler Mupirocin-Applikation und täglicher Ganzkörperwaschung mit *Octenidin* über fünf Tage war dagegen eine Elimination bei 75 % der Patienten möglich [30].

Eine erfolgreiche Dekolonisierung von MRSA-besiedelten Patienten durch die orale Gabe von 4 x 500 mg/Tag Vancomycin senkt das individuelle Risiko, eine MRSA-Infektion zu entwickeln um etwa 2/3 [29] und trägt neben entsprechenden Hygienemaßnahmen dazu bei, eine Weiterverbreitung zu minimieren. Eine weitere Strategie ist die Kombination verschiedener Maßnahmen mit einer über 90%igen Erfolgsrate [21] (Tab. 4).

Tab. 3. Häufige Infektionsquellen bei *S.-aureus*-Sepsis

- Intravenöse Katheter
- Weichteile, Wunden
- Endovaskulär (nicht Katheter)
- Unterer Respirationstrakt
- „Unbekannt“

**Tab. 4. Dekolonisierungsmaßnahmen bei MRSA-Trägern**

Dauer der Maßnahmen fünf Tage

- 2 x 20 mg Mupirocin-Salbe intranasal
- 4 x 250 mg/Tag Vancomycin oral
- Tägliches desinfizierendes Bad
- Täglicher Wäschewechsel

## Überwachungskulturen, Kriterien einer Sanierung

Generell gesehen hängt die Sensitivität einer Überwachungskultur nicht nur von den Labormethoden, sondern in besonderem Maß auch von der Abstrichtechnik ab. Nasenabstriche spielen beispielsweise bei Überwachungskulturen eine zentrale Rolle. Wird der Abstrich aus dem Vestibulum nasi entnommen beträgt die Sensitivität nur 78 %, weitere 22 % finden sich ausschließlich in der Cavitas nasi [14]! Als Minimalprogramm einer Überwachungskultur sollten Nasen-, Rachen- und Perineal-/Rektalabstriche und – wenn vorhanden – auch Wund- und Ulkusabstriche untersucht werden.

Zur Kontrolle der Ausbreitung von MRSA-Stämmen können Patienten schon bei Aufnahme in das Krankenhaus oder auf die Station auf das Vorkommen dieser Erreger untersucht werden, was jedoch eine erhebliche Arbeits- und Kostenbelastung bedeutet. Durch ein selektives Screening von Patienten mit Risikofaktoren (Patienten von anderen Stationen; vorangegange-

**Tab. 5. Kriterien für eine Sanierung des MRSA-Trägers**

- In den vorangegangenen sechs Monaten: keine offenen Wunden, Hautläsionen, Tracheostomie, pyogene Infektionen wie Abszesse und Furunkel
- Drei negative Kulturen von folgenden Materialien, die im Abstand von wenigstens einer Stunde gewonnen wurden:
  - Nase
  - Rachen
  - Sputum
  - Perineum
  - Urin

ne Hospitalisation; chronische Wunden oder Ulzera) sinkt der Arbeitsaufwand beträchtlich, ohne dass die Sensitivität darunter leidet [12]. Die Auswahlkriterien sollten auf die jeweiligen Gegebenheiten individuell angepasst werden.

Wann kann ein MRSA-Träger als saniert gelten? Kriterien zur Beantwortung dieser wichtigen Frage wurden von Beaujean et al. [1] aufgestellt (Tab. 5).

## Potentielle Ursachen einer Zunahme von MRSA-Stämmen

Über potentielle Ursachen der Zunahme des MRSA-Nachweises existieren durchaus unterschiedliche Ansichten. Ausgehend von einer erfolgreichen Eindämmung der Ausbreitung von MRSA durch strikte Hygienemaßnahmen („search and destroy“; [36]) wird postuliert, dass praktisch allein hierdurch eine Lösung des Problems zu erreichen sei. Unstreitbar zählt die strikte Einhaltung von Empfehlungen der Centers for Disease Control oder des Robert-Koch-Instituts (besonders auch der hygienischen Händedesinfektion/ [www.rki.de/GESUND/HYGIENE/HYGIENE.HTM](http://www.rki.de/GESUND/HYGIENE/HYGIENE.HTM)) zu den Eckpunkten eines erfolgreichen Vorgehens.

Neben diesen Maßnahmen, die eine Weiterverbreitung eindämmen, muss aber auch unbedingt auf therapeutischer Seite eine Selektion von MRSA nach Möglichkeit verhindert werden. Gerade bei heteroresistenten Stämmen mit primär phänotypischer Empfindlichkeit gegen Oxacillin können bestimmte Chemotherapeutika zur Selektion der resistenten Subpopulation und damit auch zur phänotypischen Resistenz führen.

Als Reservoir für das *mecA*-Gen mit horizontalem Transfer spielen, wie bereits erwähnt, auch Koagulase-negative Staphylokokken eine Rolle, daher muss das Resistenzverhalten dieser Bakterienarten bei der Betrachtung der Gesamtsituation mit einbezogen werden. Untersuchungen von Jarløv und Højby [17] weisen auf einen Zusammenhang zwischen hohem Anteil an Methicillin-Resistenz bei Koagulase-negativen Staphylokokken und dem vermehrten Verbrauch von Breitspektrum-Cephalo-

sporinen, Carbapenemen, Fluorchinolonen und Aminoglykosiden hin (positive Korrelation).

Epidemiologische Untersuchungen in Belgien unter Einbeziehung von 50 Krankenhäusern zeigen bei *S. aureus* in eine ganz ähnliche Richtung. Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz von MRSA-Stämmen und dem Gebrauch von Ceftazidim und Cefsulodin ( $p = 0,0003$ ) sowie Fluorchinolonen ( $p = 0,005$ ) [8]. In einer weiteren Untersuchung der Risikofaktoren für MRSA war die vorangegangene Gabe von Cephalosporinen der Gruppe 3 signifikant ( $p < 0,01$ ) mit dem Auftreten von MRSA verknüpft [37].

Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen durch MRSA unter Berücksichtigung der antimikrobiellen Therapie sind die vorangegangene Gabe von Levofloxacin (OR 8,01) sowie Makroliden (OR 4,06), vorangegangene Hospitalisation (OR 1,95), enterale Ernährung und chirurgischer Eingriff (OR 2,24) [15]. Damit zeigt sich deutlich die Notwendigkeit, bei gehäuftem Auftreten von MRSA auf einer Station, in einer Abteilung oder einem Krankenhaus, nicht nur die hygienischen Maßnahmen zu überprüfen, sondern auch die Indikationen für den Einsatz bestimmter Chemotherapeutika zu überdenken (und zu steuern?). Basis der Entscheidung ist auch die lokale epidemiologische Situation und das Ziel, den Selektionsdruck insgesamt möglichst gering zu halten. Hierin liegt die Aufgabe der Arzneimittelkommission.

Wie die Beobachtungen von Landmann et al. zeigen, führt die Reduktion des Gebrauchs von Cephalosporinen der Gruppe 3, Imipenem, Clindamycin und Vancomycin zu einer Verminderung der Zahl von Patienten mit MRSA-Nachweis [19].

## Therapeutische Optionen

In der Therapie von Infektionen durch MRSA hat sich seit Jahren Vancomycin in einer Dosierung von zweimal 1 g/Tag bei ausreichender Nierenfunktion fest etabliert. Empfehlenswert ist, be-

Tab. 6. Dosierung verschiedener Antibiotika bei MRSA-Infektionen

Antibiotikum	GFR normal	GFR eingeschränkt	Leberfunktionsstörungen																
Vancomycin (Drug-Monitoring empfohlen)	2 x 1 g/Tag	Dosisanpassung notwendig, Drug-Monitoring! Spitzenspiegel 20–50 mg/l, Talspiegel 5–10 mg/l Initialdosis jedoch immer mindestens 15 mg/kg KG	–																
		<p><b>GFR [ml/min]</b></p> <p>&gt; 100 50 10</p> <p><b>Vancomycin-Folgedosen [% der Initialdosis]</b></p> <p>100 50 10</p> <p>Bei Anurie Initialdosis 15 mg/kg KG, Erhaltungsdosen 1,9 mg/kg KG/Tag. Bei erwachsenen Patienten kann zur Vereinfachung statt der täglichen Dosis eine Erhaltungsdosis von 250 bis 1 000 mg in Abständen von mehreren Tagen gegeben werden. Bei Patienten ohne Nierenfunktion, auch mit regelmäßiger Hämodialyse, ist auch folgende Dosierung möglich: Sättigungsdosis 1 000 mg, Erhaltungsdosis 1 000 mg alle 7–10 Tage. Werden bei der Hämodialyse Polysulfonmembranen verwendet („high flux dialysis“), verkürzt sich die Halbwertszeit von Vancomycin. Bei Patienten, die regelmäßig hämodialysiert werden, kann eine zusätzliche Erhaltungsdosis erforderlich sein.</p>																	
Rifampicin	10 mg/kg KG/Tag	Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Dialyse; Substanz nicht dialysierbar (Hämo- und Peritonealdialyse)	Keine Gabe bei Verschluss-Ikterus, aktiver Leberzirrhose, akuter Hepatitis																
Quinopristin/ Dalfopristin	3 x 7,5 mg/kg KG/Tag	Datenlage unzureichend; Substanzen nicht dialysierbar	Bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert; bei Child-Pugh Typ A oder B evtl. Dosisreduktion, keine Empfehlungen vorliegend																
Linezolid	2 x 600 mg/Tag	Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn jedoch GFR < 30 ml/min strenge Indikation, da keine Erfahrung über die Auswirkung der 10fach erhöhten Konzentrationen der beiden Hauptmetaboliten vorliegen. Bei Hämodialyse werden innerhalb von 3 h etwa 30 % der Substanz eliminiert, daher Gabe nach Dialyse, strenge Indikation. Keine Daten zur Peritonealdialyse und anderen Verfahren bei Niereninsuffizienz	Dosisanpassung nicht erforderlich, allerdings fehlen noch ausreichende Informationen																
Fosfomycin	2–3 x 3 g/Tag bis 3 x 5 g/Tag	Eingeschränkte Nierenfunktion																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>GFR [ml/min]</th> <th>Entsprechend 3 x 5 g bei normaler NF</th> <th>Entsprechend 3 x 3 g bei normaler NF</th> <th>Entsprechend 3 x 2 g bei normaler NF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45</td> <td>4 x 3 g/Tag</td> <td>2 x 3 g/Tag</td> <td>2 x 2 g/Tag</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>3 x 3 g/Tag</td> <td>3 x 1,5 g/Tag</td> <td>3 x 1 g/Tag</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2 x 3 g/Tag</td> <td>2 x 1,5 g/Tag</td> <td>2 x 1 g/Tag</td> </tr> </tbody> </table> <p>Keine Angabe zu Dialyseverfahren</p>	GFR [ml/min]	Entsprechend 3 x 5 g bei normaler NF	Entsprechend 3 x 3 g bei normaler NF	Entsprechend 3 x 2 g bei normaler NF	45	4 x 3 g/Tag	2 x 3 g/Tag	2 x 2 g/Tag	18	3 x 3 g/Tag	3 x 1,5 g/Tag	3 x 1 g/Tag	8	2 x 3 g/Tag	2 x 1,5 g/Tag	2 x 1 g/Tag	
GFR [ml/min]	Entsprechend 3 x 5 g bei normaler NF	Entsprechend 3 x 3 g bei normaler NF	Entsprechend 3 x 2 g bei normaler NF																
45	4 x 3 g/Tag	2 x 3 g/Tag	2 x 2 g/Tag																
18	3 x 3 g/Tag	3 x 1,5 g/Tag	3 x 1 g/Tag																
8	2 x 3 g/Tag	2 x 1,5 g/Tag	2 x 1 g/Tag																

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sonders bei gleichzeitiger Gabe von potentiell nephrotoxischen Medikamenten und bei primär eingeschränkter Nierenfunktion, das therapeutische Drug-Monitoring.

Obwohl in jüngster Zeit über Glykopeptid-intermediär-empfindliche und auch Glykopeptid-resistente S.-aureus-Stämme in der Literatur berichtet wurde [24] stellen diese an sich beunruhigenden Entwicklungen noch kein breit vorkommendes Problem in Deutsch-

land dar, das den Einsatz dieser Substanz tatsächlich in Hinblick auf die Wirksamkeit einschränken würde. Abgesehen von der potentiellen Toxizität ist Vancomycin dennoch kein ideales Antibiotikum. Der Grund hierfür liegt in der sehr langsamen Abtötungskinetik bei S. aureus, das heißt, die Erregerzahl nimmt im Experiment innerhalb von 12 h unabhängig von der Antibiotika-Konzentration nur um etwa ein bis zwei Zehnerpotenzen ab [20].

Dies spiegelt sich auch in der notwendigen Therapiedauer wider, die, in vielen Fällen ohne erfolgreiche Erregerelimination, nicht selten über mehrere Wochen ausgedehnt werden muss. Erst die Kombination mit Rifampicin (600 mg/Tag) eliminiert MRSA beispielsweise bei Sepsis aus dem Blut [10].

Therapeutische Alternativen sind daher heute notwendiger denn je. Allerdings existieren für potentiell wirksame Substanzen wie Tetracycline, Co-trimox-

azol, Fosfomycin keine Vergleichsstudien, die als Basis einer rationalen Entscheidung dienen könnten. Ein weiteres Medikament mit Wirkung gegen MRSA ist die *Fusidinsäure*, wobei sich unter dieser Antibiotika-Therapie Resistenzentwicklungen beobachten ließen [5].

Auch die Kombination *Quinupristin/Dalfopristin* (Streptogramine) in der Dosierung von dreimal 7,5 mg/kg KG/Tag ist bei Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-B-Resistenz, die bei wenigstens 10 % der MRSA-Stämme vorliegt [28], in der Wirksamkeit eingeschränkt [25].

Seit der Einführung von *Linezolid* aus der Gruppe der Oxazolidinone steht eine neue Substanz mit breiter Wirksamkeit gegen grampositive multiresistente Erreger einschließlich MRSA zur Verfügung.

In einer offenen Studie mit 183 Patienten (Unverträglichkeit gegen Vancomycin, Mischinfektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken, kein i. v. Zugang; 40 Patienten mit vorangegangener erfolgloser Vancomycin-Therapie) mit 191 Episoden von *S. aureus*-Infektionen war in 83,9 % ein klinischer und in 76,9 % ein mikrobiologischer Erfolg zu verzeichnen [23]. In einer zweiten offenen Studie mit Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger (davon 22,1 % MRSA-Anteil) betrug die klinische Heilung (test of cure) 91,5 % und die mikrobiologische Eradikation 85,8 % [3].

Eine randomisierte offene Studie bei Patienten mit MRSA-Infektionen zeigte zum Zeitpunkt der „Test-of-cure“-Untersuchung eine Äquivalenz von Linezolid und Vancomycin (73,2 % vs. 73,1 %) [31].

Die Konzentrationen von Linezolid erreichen im Liquor therapeutische Werte, welche auch die im Serum übersteigen können (mittleres Verhältnis 1,6), wobei die Schwere der meningealen Entzündung die Penetration in den Liquor beeinflusst [33, 34].

Neben der guten klinischen Wirksamkeit verkürzte sich bei Therapie mit Linezolid die Aufenthaltsdauer um 18,1 % ( $p = 0,041$ ), im Zeichen der DRGs eine nicht unerhebliche Einsparung [38].

## Fallbeispiel MRSA-Sepsis

### Anamnese:

40-jähriger Patient mit Posterolateralinfarkt am 22. September 2002; Z. n. perkutaner Dilatation (PTCA) der rechten Koronararterie (RCA) am 22. September 2002, postinterventionell Kammerflimmern und kardio-pulmonale Reanimation. In der Kontrollangiographie Nachweis eines ventrikulären Septum-Defektes (VSD), darauf Verlegung des Patienten in die Kardiochirurgie.

Am 26. September 2002 Patch-Verschluss des VSD und Anlage eines 2fachen aorto-koronaren Venenbypasses (ACVB). Am 7. postoperativen Tag fulminante Lungenarterienembolie; transvasale Enderarteriektomie (TEA) beider Pulmonalarterien am 3. Oktober 2002. Im weiteren Verlauf Bronchopneumonie mit Nachweis von MRSA in der Blutkultur; unter antibiotischer Kombinationstherapie aus Vancomycin und Rifampicin restitutum ad integrum.

Lange Rehabilitationstherapie nach Langzeitbeatmung und peripherer Polyneuropathie.

Am 3. Januar 2003 erneute Aufnahme des Patienten in einem Krankenhaus der Regelversorgung mit Verschlechterung des Allgemeinzustands und Nachweis einer Wunddehiszenz am oberen Sternumpol, sowie radiologisch Bronchopneumonie mit Pleura-Ergüssen beidseits. Bei erneutem Nachweis von MRSA im Wundabstrich antibiotische Therapie nach Empfindlichkeitstestung mit Vancomycin und Rifampicin i. v.; in der Blutkultur am 15. Januar 2003 ebenfalls Nachweis von MRSA trotz laufender Therapie. Am 20. Januar 2003 Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz; nach Intubation Einleitung einer Respirator-Therapie und bei Hypotension Beginn einer Catecholamin-Therapie mit Noradrenalin.

Verlegung des Patienten in die Kardiochirurgie am 21. Januar 2003 unter dem Verdacht einer Mediastinitis als Fokus des septischen Krankheitsbildes mit eventueller operativer Sanierungsmöglichkeit.

### Aufnahmebefund:

Patient sediert, weite lichtstarke Pupillen beidseits; beatmet mit 60 % Sauerstoffanteil; stabile Hämodynamik mit Noradrenalin 0,7 µg/kg/min und reichlich Volumenzufuhr, Temperatur rektal 40 °C; Anurie.

### Pathologische Laborbefunde bei

#### Aufnahme:

Hb 8,3 g/dl; 16 000 Leukozyten/µl; Quick 31 %; INR 2,58; PTT 47 sec; AT III 45 %; D-Dimere > 20 µg/dl; GOT 920 U/l; GGT 115 U/l; LDH 1 150 U/l; HN 103 mg/dl; Kreatinin 2,23 mg/dl; art. pH 7,30; Albumin 2,56 g/dl; CRP 26,5 mg/dl.

### Bildgebende Diagnostik nach

#### Aufnahme:

- Röntgen Thorax: diffuse kleinfleckige Infiltrate und basale Pleuraergüsse beidseits
- CT Schädel: multiple hypodense Areale frontal, temporal und im Kleinhirnbereich im Sinne enzephalitischer Herde
- CT Thorax: Bronchopneumonie mit basalen Pleuraergüssen beidseits; kein Hinweis auf Mediastinitis oder Lungenarterien-Embolien
- Transösophageale Echokardiographie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) 20 %; Abszesshöhle im Bereich der posterior-inferioren Wand mit Verbindung zum linken Ventrikelcavum; kein Perikarderguss; kleiner, hämodynamisch nicht relevanter Rest-VSD; Herzklappen unauffällig.

### Therapie und Verlauf:

Bei septischem Schock mit hämodynamischer Insuffizienz, Leberinsuffizienz, akutem Nierenversagen, acute respiratory distress syndrom (ARDS) und Enzephalopathie wurde die antibiotische Therapie mit Vancomycin und Rifampicin i. v. fortgesetzt. Die supportive Therapie umfasste eine ausreichende Volumenzufuhr und Catecholamin-Therapie mit Noradrenalin bis zu 4,5 µg/kg/min. und Dobutamin in niedriger Dosierung, Anhebung des Hb Werts auf 11 g/dl, Druck-kontrollierte Low-tidal-volume-

Beatmung mit hohem PEEP und inverser Beatmung bei einem  $\text{FiO}_2$  von 1,0, Start einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHD) und Einstellung des Blut-Glucosespiegels auf 110 bis 130 mg/dl. Wegen weiter ansteigenden Infektparametern und anhaltend hohen Temperaturen sowie bereits langfristiger Therapie mit Vancomycin/Rifampicin erfolgte am 23. Januar 2003 die Umstellung der antibiotischen Therapie auf Linezolid (Zyvox<sup>®</sup>) mit zweimal 600 mg i. v.

Unter dieser Therapie kam es zu einer dramatischen Befundbesserung mit Fieberfreiheit und Absetzen der Catecholamin-Therapie nach drei Tagen, Reduktion des Sauerstoffbedarfs auf ein  $\text{FiO}_2$  von 0,3 nach zwei Tagen; Normalisierung von Temperatur, Leukozyten und CRP-Wert, sowie Leberwerten nach fünf Tagen und Wiedereinsetzen der Diurese sechs Tage nach Therapiebeginn. Nach Beendigung der Sedierung wurde der Patient langsam wach und reagierte adäquat; die erfolgreiche Extubation erfolgte am 5. Februar 2003. In der Kontrolle der Computertomographie des Thorax und der Echokardiographie ließ sich eine deutliche Reduktion der Abszesshöhle sowie eine signifikant gebesserte Linksventrikelfunktion nachweisen. Die oberflächliche Wundinfektion war vollständig abgeheilt. Nach 21 Tagen Intensivaufenthalt wurde der Patient in eine Rehabilitationsklinik verlegt, nachdem Blutkulturen, Trachealsekret und sämtliche Abstriche frei von einem MRSA-Nachweis blieben.

#### Literatur

1. Beaujean DJ, Weersink AJ, Blok HE, Frenay HM, et al. Determining risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after discharge from hospital. *J Hosp Infect* 1999;42:213–8.
2. Berger-Bächi B, Strassle A, Kayser FH. Natural methicillin resistance in comparison with that selected by in-vitro drug exposure in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:179–88.
3. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159–68.
4. Boyce JM. Epidemiology and prevention of nosocomial infections. In: Crossley KE, Archer GL, editors. *The Staphylococci in human disease*. New York: Churchill Livingstone, 1997;309–29.
5. Chang SC, Hsieh SM, Chen ML, Sheng WH, et al. Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:131–6.
6. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53–9.
7. Couto I, Wu SW, Tomasz A, de Lencastre H. *J Bacteriol* 2003;185:645–53.
8. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:31–6.
9. Dupeyron C, Campillo B, Bordes M, Faubert E, et al. A clinical trial of mupirocin in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a digestive disease unit. *J Hosp Infect* 2002;52:281–7.
10. Gang RK, Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, et al. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicemia in burns. *Burns* 1999;25:640–4.
11. Garrouste-Oregas. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:687–92.
12. Girou E, Azar J, Wolkenstein P, Cizeau F, et al. Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:583–7.
13. Gould IM, et al. 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, September 27–30, 2002, San Diego, CA, Abstracts: 304.
14. Glück U, Gebbers JO. The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope* 2000;110:426–8.
15. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:999–1005.
16. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001;286:1201–5.
17. Jarløv JO, Højby N. Coagulase-negative staphylococci in a major Danish university hospital: diversity in antibiotic susceptibility between wards. *APMIS* 1998;106:411–6.
18. Jevons MP. „Celbenin-resistant“ staphylococci. *BMJ* 1961;1:124–5.
19. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999;28:1062–6.
20. Löwdin E, Odenholt I, Cars O. In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2739–44.
21. Maraha B, van Halteren J, Verzijl JM, Wintermans RG, et al. Decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using oral vancomycin and topical mupirocin. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:671–5.
22. Mehall JR, Kite CA, Gilliam CH, Jackson RJ, et al. Enteral feeding tubes are a reservoir for nosocomial antibiotic-resistant pathogens. *J Pediatr Surg* 2002;37:1011–2.
23. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1017–26.
24. NN. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565–7.
25. Pfeil E, Gustafsson I, Cars O, Wiedemann B. Pharmacology of Quinupristin/Dalfopristin with MSSA and MRSA in comparison to Vancomycin. 40. ICAAC, Abstract 2257. Toronto, 17. bis 20. September 2000.
26. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996;100:509–16.
27. Roghmann MC, Siddiqui A, Plaisance K, Standiford H. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers. *J Hosp Infect* 2001;47:98–103.
28. Schmitz FJ, Petridou J, Fluit AC, et al. Distribution of macrolide-resistance genes in *Staphylococcus aureus* blood-culture isolates from fifteen German university hospitals. M.A.R. Study Group. Multicentre Study on Antibiotic Resistance in *Staphylococci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:385–7.
29. Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, et al. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2002;30:391–9.
30. Sloot N, Siebert J, Hoffler U. Eradication of MRSA from carriers by means of whole-body washing with an antiseptic in combination with mupirocin nasal ointment. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1999;202:513–23.
31. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481–90.
32. Talon DR, Bertrand X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in geriatric patients: usefulness of screening in a chronic-care setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:505–9.
33. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefani R, et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34:456–9.
34. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentra-

- tions in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:936–7.
35. Von Eiff, Becker K, Machka K, Stammer H, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:11–6.
36. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, et al. Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch university medical center: A 10-year survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:782–6.
37. Washio M, Kiyohara C, Arai Y, Aoyagi K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* isolation from pharyngeal swab cultures among the Japanese elderly at admission to a geriatric hospital. *Public Health* 1998;112:415–7.
38. Willke RJ, Glick HA, Li JZ, Rittenhouse BE. Effects of linezolid on hospital length of stay compared with vancomycin in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* infections. An application of multivariate survival analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:540–54.

## AMT – Bücherforum

### Antifungal Agents – Advances and Problems

Von E. Jucker (Hrsg.). *Progress in Drug Research – Special Topic, Vol. 2*. Birkhäuser, Basel 2003. 256 Seiten. Kart. € 90,95.

Das englischsprachige Buch enthält 242 Textseiten sowie einen Index. Es ist aufgeteilt in fünf Kapitel über Klassifikation und Taxonomie pathogener Pilze (Autoren: J. Müller, A. Pollack), je ein Kapitel über Klassifikation und Diagnostik von humanen Pilzkrankungen (Autoren: R. Kappe, D. Rimek), ein sehr ausführliches Kapitel über den State-of-the-Art der antifungalen Therapie am Beginn des 21. Jahrhunderts (A. Pollack, über 130 Seiten) und ein Kapitel über die Empfindlichkeitstestung von Pilzen (M. Seibold und K. Tintelnot).

Die einzelnen Beiträge sind doch von unterschiedlicher Qualität und werden daher hier getrennt besprochen. Das einführende Kapitel über Klassifikation und Taxonomie ist für den Nicht-Mikrobiologen ausgesprochen wertvoll, da es eine knappe, aber verständliche Einführung in die Probleme der Klassifikation von humanpathogenen Pilzen gibt. Unter anderem wird in ausführlichen Tabellen der Unterschied der telemorphen und anamorphen Klassifikation und der übergreifenden Familien- und

Genusnamen dargestellt. Dies ist auch für den Kliniker wichtig, da die durch die anamorphen Namen (z. B. *Candida albicans*, *Candida krusei*) suggerierte Ähnlichkeit der Stämme sich gar nicht wiederfindet, wenn die telemorphe Klassifikation angewendet wird. Dies verweist darauf, dass auch die „klinischen“ Ähnlichkeiten oft viel geringer als angenommen sind. Die folgenden Kapitel über Pilzkrankungen und Pilzdiagnostik gehören zu den schwächeren des Buchs. So wird zum Beispiel die sehr wichtige Konsensusempfehlung zur Pilzdiagnostik der EORTC/MSG zwar zitiert, aber nicht diskutiert. Oder: Die für den Kliniker im Augenblick sehr bedeutenden Fragen der molekularbiologischen Diagnostik und der Pilzantigennachweise (z. B. Platelia®-Test) werden kurz und letztendlich nicht informativ abgehandelt. Auch ist die Mehrzahl der zitierten Literatur vor dem Jahr 2000 erschienen. Eine große Bereicherung in diesem Buch ist das sehr umfangreiche und lebendig geschriebene Kapitel über die antimykotische Therapie. Nach einer Darstellung der Krankheitsbilder, die auch oberflächliche und subkutane Mykosen mit einbezieht, folgt eine ausführliche und detaillierte Darstellung aller zurzeit verfügbaren Antimykotika. Allein dieses Kapitels wegen ist dem Buch eine weite Verbreitung zu wünschen. Auch die neueren Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol sind

ausführlich und umfassend beschrieben, die Literatur ist up-to-date. Besonders bereichernd fand ich auch das Kapitel über den Ausblick auf neue Antimykotika und ihre Zielstrukturen, der mit dem reichen Wissen von Frau Pollack eine sehr gute Orientierung gibt. Das letzte Kapitel des Buchs befasst sich mit dem schwierigen Thema der Sensitivitätstestung. Obwohl viele neue Studien mit selbstverständlichem Richtigkeitsanspruch publiziert werden, bestehen schwerwiegende methodische Probleme, die von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit nur wenig wahrgenommen werden. Herrn Seibold und Frau Tintelnot kommt das große Verdienst zu, hier eine kritische und nachdenkliche Übersicht erstellt zu haben, die für die weitere Diskussion dieses Themas große Bedeutung hat und der eine weite Verbreitung gewünscht werden muss. Im Ganzen halte ich das Buch für eine wichtige Ergänzung der Bibliothek interessierter Mykologen, gleich welcher Fachrichtung. Bedauerlich ist nur, dass generell die Titel der verwendeten Zitate weggelassen wurden und damit die Literatursuche und -auswahl erschwert wurde. Die beschriebenen Mängel wiegen gering angesichts der sehr guten Schwerpunkte des Buchs.

*Priv.-Doz. Dr. Axel Glasmacher,  
Bonn*

# Endometriose

Joachim Volz, Bielefeld\*

**Die Ursache und Entwicklung der Endometriose sind noch immer nicht bekannt. Leitsymptome sind eine sekundäre Dysmenorrhö und periodenabhängiger Unterbauchschmerz, richtungsweisend ist außerdem Sterilität. Eine sichere Diagnose liefern die Pelviskopie und vor allem die Histologie. Zur ausschließlich symptomatischen Therapie werden vor allem die operative Pelviskopie und die medikamentöse Behandlung mit Gestagenen, Estrogen-Gestagen-Kombinationen, Danazol und GnRH-Analoga eingesetzt. Da mit einem Rezidiv gerechnet werden muss, sollten behandelnder Arzt und Patientin genau definieren, was sie mit der Behandlung erreichen wollen.**

*Arzneimitteltherapie 2003;21:271-7.*

Endometriose ist definiert als das Vorhandensein von endometrialen Drüsen und Stroma außerhalb der Gebärmutterhöhle. Dieses ektope Gewebe ähnelt aber nur mehr oder weniger dem eutopen Endometrium, tritt in vielerlei Differenzierungsformen auf und folgt nur unvollständig der zyklischen Modulation durch die Sexualhormone. Symptome sind aufgrund der Hormonabhängigkeit nur in der Geschlechtsreife zu erwarten, es kann allerdings durch exogene Estrogen-Gaben eine Endometriose stimuliert und reaktiviert werden. Die Endometriose tritt häufig auf, ihr Vorkommen bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter wird auf 5 bis 10 % geschätzt, wobei die wahre Prävalenz nicht bekannt und sicherlich kulturell unterschiedlich ist. Bei Sterilitätspatientinnen kann eine Häufigkeit von bis zu 60 % gefunden werden [16]. Je nach Lokalisation kann zwischen einer Endometriosis uteri interna und einer Endometriosis (genitalis) externa unterschieden werden. Erstere kann in der Uterusmuskulatur und im isthmischen Tubenanteil auftreten. Sie wird dann als Adenomyosis uteri beziehungsweise als Endometriosis isthmica nodosa bezeichnet. Lokalisationen an Peritoneum, Ovar, Tube, Douglas-Raum, Ligamenta sacrouterina, Blase, Portio, Vagina und

Vulva zählen zur Endometriosis genitalis externa. Zur Endometriosis extragenitalis zählen Endometriome in Lunge, Extremitäten, Nabel, Bauchdecken, Dünn- und Dickdarm.

## Ätiologie und Pathogenese

Auch heute noch ist die eigentliche Ursache und Entwicklung der Endometriose nicht bekannt. Wollten wir diese mysteriöse Krankheit voll verstehen, so müssten wir ähnlich wie bei den Pilzen lernen, woher die Sporen kommen, was diese veranlasst, Myzele auszubilden, zum Pilz heranzuwachsen und warum sie eventuell wieder von selbst verschwinden. Aktuell gibt es zwei gewichtige Theorien zur Entwicklung der Endometriose, wobei für beide gute klinische und theoretische Argumente gefunden werden können. Bereits 1925 erahnt und 1940 ausformuliert, beschreibt Sampson [29, 30] die Implantations- oder metastatische Theorie. Nach dieser Theorie des retrograden Refluxes gelangen Endometriumpartikel über die Tuben in die Bauchhöhle, in welcher noch vitale Zellen implantieren und zu einer Endometriose auswachsen. Allerdings ist eine retrograde Menstruation bei fast 90 % aller Frauen nachzuweisen [11], sodass andere Faktoren, wahrschein-

lich Veränderungen des lokalen peritonealen Milieus, beim Anwachsen unterstützend mitwirken müssen. Für diese Theorie sprechen Absiedlungen von Endometriomen in Kaiserschnittnarben und Episiotomien, über eine lymphatische oder hämatogene Aussaat können extragenitale Absiedlungen erklärt werden. Eine moderne Variante dieser Theorie stellt der von Leyendecker et al. [17] beobachtete schnelle periovulatorische transtubare Transport von Müller-Trakt-Epithelien parallel zur schnellen Spermienaszension durch utero-tubaren Sog bei defekter ampullärer Retention dar. Eine mehr oder weniger defekte Retention zur Zyklusmitte führt auf der einen Seite zu der häufig beobachtbaren Sterilität aufgrund einer mangelnden Spermienretention, auf der anderen Seite zur Endometriose aufgrund ungenügender Retention von Müller-Trakt-Epithelien. Die – im Gegensatz zur Zeit der Menstruation – zu diesem Zeitpunkt noch

*\*Nachdruck aus:*

*Friese K, Melchert F (Hrsg.). Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003.*

*Prof. Dr. Joachim Volz, Städtische Kliniken, Klinikum Mitte, Teutoburger Str. 50, 33604 Bielefeld*

vitalen Endothelzellen sollen nunmehr implantieren können.

Leider kann diese Theorie nicht erklären, warum Endometriose auch bei primär amenorrhöischen Patientinnen, bei Patientinnen ohne funktionales Endometrium (Meyer-Rokitansky-Küster-Syndrom) oder, wenn auch selten, bei Männern gefunden werden kann [19, 24].

Bereits 1919 formulierte Meyer die andere, die Metaplasie-Theorie, wonach wiederholte Irritationen des Coelomepithels eine metaplastische Veränderung der pluripotenten Coelomzellen zu endometrioidem Gewebe bewirken. Diese Irritationen könnten viele Ursachen haben. So hält Novak [23] hormonale Stimuli hierfür für mitverantwortlich. Danach könnte eine gestörte Fertilität Ursache, nicht Wirkung, einer Endometriose sein, da ein fehlerhafter Zyklus das intraperitoneale Milieu stört. Hohe Estrogen- und Progesteron-Rezeptorunterschiede zwischen Endometrium und ektopem Endometrium [4, 14], LH-Rezeptormangel und verminderter LH-Peak, Anovulation, verkürzte Follikelphase und Corpus-luteum-Insuffizienz sprechen für diese Theorie.

Es bleibt unklar, ob die Endometriose hervorgerufen wird durch eine coelomische Metaplasie, durch retrograden Reflux mit sekundärer Absiedelung oder ob der Reflux selbst als chronischer Reiz zur Metaplasie führt. Sicher ist, dass zusätzlich genetische, endokrine und immunologische Faktoren das Wachstum und die Ausbreitung der Endometriose im kleinen Becken und in benachbarten Organen ermöglichen.

## Diagnose

Die Diagnose einer Endometriose ist durch Anamnese, klinische Untersuchung einschließlich Ultraschall, Pelviskopie und Histologie zu stellen. Klinische Leitsymptome sind die sekundäre Dysmenorrhö und der periodenabhängige Unterbauchschmerz, der insbesondere prämenstruell und während der Blutung auftritt. Die Schmerzintensität kann erheblich sein und eine potente symptomatische Therapie erforderlich

machen. Typisch sind weiterhin Kohabitationsschmerzen und Schmerzen bei der Palpation des hinteren Scheidengewölbes. Dort tastet oder sieht man häufig knotige Veränderungen, die im Douglas-Raum, an den Ligamenta sacrouterina oder retrouterin gelegen sind. Ausprägung und Lokalisation von Endometriose-Herden korrelieren oft nicht mit der Schmerzintensität. Patientinnen mit einer geringen Endometriose können stärkste Beschwerden haben, wohingegen eine Endometriose massiver Ausprägung ein Zufallsbefund bei weitgehend beschwerdefreier Patientin sein kann.

Ein wichtiges richtungsweisendes Symptom für das Vorliegen einer Endometriose ist die Sterilität. Während eine alleinige Dysmenorrhö seltener zur invasiven Diagnostik führt, entschließt man sich in diesem Falle schneller zur diagnostischen Pelviskopie, welche die Diagnose sichern kann. Der Zusammenhang zwischen Sterilität und Endometriose ist allerdings nicht immer deutlich. Kommt es bei ausgeprägten Formen zu einer Zerstörung oder Behinderung der normalen tubo-ovariellen Einheit durch ausgedehnte Adhäsionen oder intraovarielle Zystenbildungen, so erscheint der kausale Zusammenhang gegeben. Eine Herabsetzung der Fertilität findet sich aber auch bei minimalen oder geringen Formen der Endometriose [15, 25, 28]. Außer den bisher genannten Symptomen kann ein palpatorisch oder ultrasonographisch erkennbarer Ovarialtumor hinweisend sein. Insbesondere beim Vorliegen einer Schokoladenzyste ist eine ultrasonographische Diagnosestellung möglich.

Eine sichere Diagnose liefern die Pelviskopie und die Histologie, wobei eine histologische Diagnose trotz wachsenden Kostendrucks unbedingt angestrebt werden muss. Nur sie kann zuverlässig Auskunft darüber geben,

- ob tatsächlich eine Endometriose vorliegt und
- ob es sich um aktive oder bereits in Regression befindliche Herde handelt.

Pelviskopisch wird die Diagnose einer peritonealen Endometriose häufig auf-

grund der Entdeckung von schwarzen oder bläulichen Läsionen gestellt, die das Peritoneum oft narbig verziehen. Diese typischen Veränderungen sind das Ergebnis von Gewebsblutungen und retiniertem Blutpigment. Es gibt jedoch zahlreiche, teilweise sehr diskrete andere Erscheinungsformen, die man kennen muss, um sie zu erkennen: rote Läsionen, die nur einem hypervaskularisierten Areal oder petechialen Blutungen entsprechen können, aber auch flammenartige, hochrote Knoten bilden können. Wichtig sind auch weiße Läsionen, die oft nur als helle Narben imponieren oder gelb-bräunliche peritoneale Flecken oder zirkuläre Peritonealdefekte bilden [5, 13, 18, 21, 22, 27, 33] (Abb. 1 und 2). Als Faustregel kann gelten, dass farblose, rote und blau-schwarze Läsionen eher endokrin aktiv sind, braun-gelbe und weiße Implantate dagegen regressiv verändert sind und einer inaktiven Endometriose entsprechen.

Die Einteilung der Endometriose erfolgt international nach der revidierten „American Fertility Society Classification“ von 1985. Hierdurch wird eine Objektivierung der Befunderhebung angestrebt, um insbesondere im Rahmen von Studien Therapieerfolge zu dokumentieren. Allerdings erscheint in Zukunft eine moderne Foto-Video-Dokumentation für die Praxis geeigneter zu sein.

## Therapie

Die beiden Säulen einer Behandlung der Endometriose sind die operative Pelviskopie, selten auch die Laparotomie, und die medikamentöse Behandlung. Da die Ursachen einer Endometriose bisher nicht bekannt sind, existiert bis heute auch keine kausale Therapie. Alle Behandlungsformen sind lediglich symptomatisch, indem sie versuchen, das Ausmaß der Endometriose zu verringern und die klinische Symptomatik zu mindern. Dies erklärt, dass man nach jeder bisher bekannten Form der Therapie mit hohen Rezidivraten, auch kurzfristig, rechnen muss. Die Endometriose sollte daher nur dann behandelt werden, wenn Beschwerden oder eine andere



Abb. 1. Verschiedene Erscheinungsformen der Endometriose. An der Uterushinterwand aktive hochrote und transparente Implantate, insbesondere im Bereich der linken Beckenwand blaue und schwarze Herde.



Abb. 2. Retro-ovarielle Endometriose. Flächige, blau-schwarze, erhabene Infiltrate, dazwischen bläschenartige Veränderungen; in Richtung Douglas-Raum ziehend braun-gelbe und weiße inaktive Herde.

Symptomatik dazu zwingen. Die Endometriose kann zwar eine chronisch progrediente Erkrankung sein, es gibt jedoch auch über Jahre hinaus stabile Verläufe und spontane Rückbildungen ohne eine Therapie. Keine der bisher bekannten Behandlungsmethoden kann durch frühzeitige Anwendung eine Progression verhindern oder eine Heilung bewirken. Es muss daher vor jeder invasiven Diagnostik oder Therapie anhand verschiedener Kriterien entschieden werden, ob überhaupt eine Behandlung erfolgen soll. In erster Linie wird die Entscheidung von der Schmerzintensität, der Dauer der ungeklärten Sterilität (ca. 2 Jahre) und dem Ausmaß des auffälligen klinischen Befunds (z. B. druckdolente Palpation, ultrasonographisch nachgewiesene Endometriosezysten, Blutungsstörungen) abhängen. Gegenwärtig wird im Allgemeinen die von Semm und Mettler entwickelte *Dreistufen-Therapie* durchgeführt: 1. Operation – 2. Hormonelle Therapie – 3. Operation.

**1. Operation:** Die pelviskopische Diagnosestellung mit chirurgischer Entfernung möglichst aller Herde und Verwachsungen steht am Anfang jeder Therapie. Genaue Beschreibung der Ausdehnung und histologische Sicherung der Diagnose mit Aktivitätsbestimmung der Erkrankung müssen bei diesem Ersteingriff unbedingt erfolgen. Schokoladenzysten müssen vollständig entfernt werden, bei unvollständiger

Resektion sollte das verbleibende Gewebe thermisch zerstört werden. Bei einer geringen Endometriose ist bezüglich der Sterilitätsbehandlung bisher kein sicherer Nachweis erbracht worden, dass durch eine chirurgische Sanierung eine Verbesserung der Prognose eintritt. Dennoch sollte aufgrund der Tatsache, dass der primär diagnostische Eingriff durch das operative Vorgehen nur unwesentlich vergrößert wird, eine thermische Zerstörung der sichtbaren Herde erfolgen. Bei primärer Schmerzsymptomatik oder bei ovarieller Endometriose sollten sorgfältig alle Herde entfernt werden. Dies trifft auch für die leichte Endometriose zu, da das Ausmaß der Herde nicht mit der Schmerzsymptomatik korreliert und auch geringe Befunde starke Schmerzen verursachen können.

**2. Hormonelle Therapie:** Je nach Befund erfolgt eine 3- bis 9-monatige Hormonbehandlung im Anschluss oder im Intervall. Zur medikamentösen hormonalen Behandlung stehen Gestagene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen, Danazol und GnRH-Analoga zur Verfügung. Ovarielle Endometriosezysten sollten ausschließlich chirurgisch behandelt werden, da sie in der Regel auf eine medikamentöse Therapie nicht in ausreichender Form reagieren. Nur wenn die Operation unvollständig durchgeführt wurde und Reste des Zystenbals im Ovar verbleiben, kann eine hormonelle Nachbehandlung erfolgen [7].

Auch bei *Sterilitätspatientinnen* gibt es kaum Indikationen für eine hormonelle Therapie. Fortgeschrittene Stadien mit ausgeprägten peritubaren Verwachsungen und Endometriosezysten müssen operiert werden. Eine Nachbehandlung nach unvollständiger Operation verbessert nicht die Schwangerschaftsrate, zumal die Schwangerschaftsraten im ersten postoperativen Jahr am höchsten liegen und eine hormonelle Nachbehandlung diese Chance durch die Nebenwirkung „Ovulationshemmung“ zerstört. Nach der primären Operation sollte, soweit das Operationsergebnis dies zulässt, zunächst lediglich eine Zyklusoptimierung über ein Jahr durchgeführt werden. Tritt keine Schwangerschaft ein, so kann zur Vorbereitung einer erneuten Stimulationsbehandlung und der Kontrollpelviskopie eine 4- bis 6-monatige Hormontherapie abgeschlossen werden. Die Hormontherapie kann auch bei primär ungünstigem Befund direkt nach der Primäroperation als Vorbereitung für eine definitive chirurgische Sanierung oder eine In-vitro-Fertilisation durchgeführt werden. Zum Einsatz kommen hier bevorzugt *Danazol* und *GnRH-Analoga*. Bei der minimalen Endometriose oder leichten Formen der Endometriose, die meist nur das Peritoneum betreffen, verbessert eine medikamentöse Therapie nicht die Fertilität [2, 9, 26, 32, 34, 35]. Dies gilt wahrscheinlich auch für die operative Therapie, eventuell gibt es einen gewis-

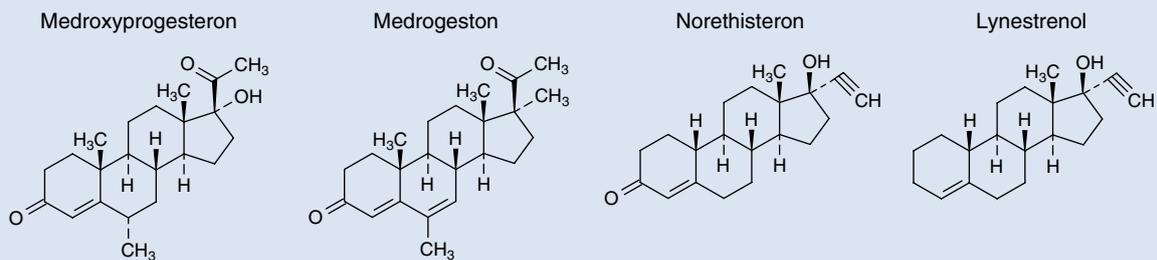


Abb. 3. Gestagene

sen Nutzen beim pelviskopischen Vorgehen [6, 31].

Unumstritten ist die hormonelle Behandlung der durch die Endometriose hervorgerufenen Schmerzen. Gestagene, Danazol und GnRH-Analoga haben gleichermaßen günstige Wirkungen [8]. Nach einer durchschnittlich 6-monatigen Behandlung verschwinden die Schmerzen in einem hohen Prozentsatz. Der Effekt hält nach Abschluss der Behandlung durchschnittlich ein Jahr lang an, die Rezidive zeigen meist eine geringere Schmerzintensität. Zur langfristigen Behandlung einer Dysmenorrhö werden oft erfolgreich Estrogen-Gestagen-Kombinationen eingesetzt.

### Spezielle Hormontherapie

#### Gestagene

Die kontinuierliche Langzeittherapie mit Gestagenen (Abb. 3, Tab. 1) ist eine bewährte und kostengünstige Behandlung des Endometrioseschmerzes ohne bestehenden Kinderwunsch. Sie wirken auf zweierlei Art und Weise, zum einen direkt antiproliferativ auf die Implantate, welche auch Gestagen-Rezeptoren tragen, zum anderen wird die Ovarfunktion unterdrückt. Zur Anwendung kommen verschiedene Progesteron-Derivate wie Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Medrogeston 10 bis 30 mg/Tag, Dydrogesteron, Norethisteronacetat oder Lynestrenol 10 bis 20 mg/Tag. Die häufigste Nebenwirkung in den ersten Behandlungsmonaten sind Durchbruchblutungen. Diese treten seltener auf, wenn in den ersten 2 bis 3 Monaten eine höhere Dosis gewählt wird (z. B. 30 mg/Tag MPA). Diese höhere

Dosis kann dann nach 3 Monaten reduziert werden. Eine einsetzende Durchbruchblutung kann durch eine kurzfristige Dosiserhöhung um eine Tablette oder durch eine vorübergehende zusätzliche Estrogensubstitution mit 0,02 bis 0,04 mg Ethinylestradiol über 3 bis 6 Tage aufgefangen werden. Sie kann aber auch in den ersten Monaten in eine Hormontzugsblutung durch Absetzen des Gestagens umgewandelt werden. Nach 2 bis 3 Monaten tritt dann meist spontan die gewünschte sekundäre Amenorrhö ein. Diese sollte etwa 6 Monate lang aufrechterhalten werden. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Abnahme der Libido, Müdigkeit, Appetitzunahme, Ödeme, Übelkeit, Brustspannen und Kopfschmerzen. In Abhängigkeit von der Dosierung kommt es auch zu Veränderungen des Lipidstoffwechsels, wobei in erster Linie eine Reduzierung von HDL beschrieben wird. Inwieweit

diese Veränderungen bei einer Anwendungsdauer bis zu einem Jahr und den genannten Dosierungen tatsächlich bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen, ist eher unwahrscheinlich. Neuere Gestagene, zum Beispiel das 19-Nortestosteron-Derivat Dienogest, verursachen bei niedrigen, aber effektiven Dosierungen kaum noch Veränderungen des Lipidprofils. Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels werden nicht gefunden.

Weiter zur Anwendung kommen, insbesondere bei älteren Frauen, auch Depotpräparate. Das bei uns im Handel erhältliche Depo-Clinovir® mit einer Dosis von 150 mg MPA sollte über 2 Monate zunächst alle 2 bis 3 Wochen, danach zur Aufrechterhaltung der Amenorrhö einmal monatlich intramuskulär verabreicht werden. Nach Absetzen des Präparats treten ovulatorische Zyklen oft verzögert ein.

Tab. 1. Gestagene zur Endometriosebehandlung

Gestagen	Handelsname®	Dosis [mg]
Chlormadinonacetat	Chlormadinon 2 mg Jenapharm Gestafortin	4–12
Dydrogesteron	Duphaston	10–30
Dienogest	Endometrion	2
Lynestrenol	Orgametril	10–20
Medroxyprogesteronacetat	Clinofem	10–30
	G-Farlutal 5 mg	10–30
	Farlutal 100	100
	Clinovir 100 mg	100
	Depo-Clinovir	150 i. m.
Medrogeston	Prothil 5 (25)	10–30
Megestrolacetat	Megestrat 40	40
Norethisteronacetat	Norethisteron 5 mg Jenapharm Primolut-Nor-5 (10)	10–20 10–20

### Estrogen-Gestagen-Kombinationen

Die rhythmische Behandlung mit Gestagen-betonten Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist indiziert bei dysmenorrhoeischen Beschwerden und leichteren Befunden. Geeignet sind in erster Linie orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogen-Anteil (Einphasen-Präparate). Unter dieser Behandlung sind die Patientinnen oft beschwerdefrei. Mit dauerhaften Erfolgen ist allerdings nicht zu rechnen, da eine Atrophie und Fibrosierung des ektopen Endometriums fast immer ausbleibt. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen eignen sie sich aber sehr gut für eine langfristige und kostengünstige symptomatische Behandlung. Eventuell eignet sich diese Therapie auch für Patientinnen ohne Kinderwunsch als Nachbehandlung zur Vermeidung eines Rezidivs.

### Danazol

Danazol (Abb. 4) wurde bereits 1960 synthetisiert und wird seit den 70er Jahren zur Therapie der Endometriose eingesetzt [10]. Es ist ein Isoxazol-Derivat des synthetischen Steroids 17-alpha-Ethinyltestosteron. Es wird sehr gut und schnell oral resorbiert, seine Halbwertszeit beträgt 4 bis 5 Stunden. Es sollte daher mindestens 3-mal täglich in einer Dosis von 200 bis 800 mg gegeben werden. Es wird in über 60 Metaboliten abgebaut (Hauptmetabolit: 2-Hydroxymethylethisteron), die Wirkungsmechanismen von Danazol sind daher vielfältig. Danazol reagiert mit intrazellulären Steroid-Rezeptoren und besitzt eine hohe Affinität zu Testosteron-Rezeptoren. Hier wirkt es agonistisch. Es hemmt kompetitiv multiple Enzyme der Steroid-Synthese und führt dadurch zu einer Hypoestrogenämie durch Hemmung der ovariellen Estrogen-Synthese. Des Weiteren verdrängt es Testosteron von SHBG und führt durch eine zusätzliche Hemmung der SHBG-Synthese in der Leber zu einer Erhöhung des freien Testosterons. Die Gonadotropine werden nicht vermindert, lediglich deren mittzyklischer Anstieg. Als weiterer Mechanismus wird eine immunmodulatorische beziehungsweise -suppressive Wirkung von Danazol ähnlich der Wir-

kung von Glucocorticoiden angenommen. Es kommt zur Senkung von Autoantikörpern und der von Makrophagen abhängigen T-Zell-Proliferation.

Insgesamt erzeugt Danazol einen hypoeestrogenen, hyperandrogenen Zustand, der das Wachstum von Endometriose hemmt und zu einer Atrophie der Implantate führt.

Aus dem Wirkungsmechanismus lassen sich die Nebenwirkungen ableiten, die in erster Linie mit der entstehenden Hyperandrogenämie korrelieren. Dosisabhängig kommt es zu Gewichtszunahme, Muskelkrämpfen, Akne und Hirsutismus, seltener zur Vertiefung der Stimme. Aufgrund der Hypoestrogenämie entstehen Hitzewallungen, Libidoabnahme und Verkleinerung der Brust. Vonseiten der Lipoproteine wird ein Abfall von HDL und ein Anstieg von LDL beobachtet, der Kohlenhydratstoffwechsel reagiert mit einem Anstieg von Insulin und Glucagon.

Danazol ist das wohl potenteste Medikament gegen den Endometrioseschmerz [3]; 400 mg und in schweren Fällen bis zu 800 mg pro Tag führen fast immer zu einer Schmerzfreiheit. Dennoch treten nach Beendigung der Therapie in bis zu 50 % Rezidive auf, die meist mit einer geringeren Schmerzintensität einhergehen. Höhere Dosierungen scheinen längerfristig günstigere Ergebnisse zu ermöglichen. Eventuell kann durch eine Kombination mit GnRH-Analoga als 3-monatige Vorbehandlung eine sehr niedrige Tagesdosis von 50 mg im Anschluss daran ausreichend sein. Dadurch sollten sich Nebenwirkungen bei der Therapieformen verringern lassen. Danazol hat ebenfalls keine nachgewiesene Wirkung auf ovarielle Endometriosezysten und verbessert auch nicht die Fertilität. Eine Langzeitbehandlung soll die Rückbildung der Salpingitis isthmica nodosa begünstigen.

### GnRH-Analoga

Viele Jahre lang schien die Oophorektomie die effektivste Form der Endometriosebehandlung zu sein. Diese Behandlung ist heute noch schwersten, therapierefraktären Fällen vorbehalten, bei Frauen, die keinen Kinderwunsch

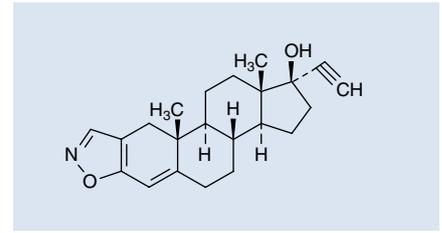


Abb. 4. Danazol

mehr haben und unter den Symptomen der Endometriose trotz aller zur Verfügung stehenden Mittel leiden. Eine reversible, „medikamentöse Oophorektomie“ sollte ähnliche Erfolge bewirken können und den betroffenen jüngeren Frauen aufgrund der Reversibilität die Fertilität erhalten. Eine solche medikamentöse, reversible Ausschaltung der Ovarfunktion wurde ermöglicht durch die wiederholte Gabe von GnRH-Analoga. Deren kontinuierliche Gabe bewirkt eine Down-Regulation des hypophysären GnRH-Rezeptors, in dessen Folge es zu einer Verminderung zirkulierender Gonadotropine und dadurch sekundär zu einer Hemmung der ovariellen Steroid-Synthese kommt. Dieser Prozess bis zur Herbeiführung eines hypogonadotropen Hypogonadismus dauert etwa 7 bis 10 Tage. Während dieses Zustands sollte es zur Rückbildung und Atrophie der Implantate kommen. Des Weiteren verfügen GnRH-Analoga über eine antiandrogene Wirkung, wodurch die mitosefördernde Wirkung von Androgenen an den auch im Endometrium nachweisbaren Androgen-Rezeptoren gehemmt werden kann. Bei der Behandlung der Endometriose kommen fast ausschließlich Depot-Präparate zur Anwendung, die einmal monatlich parenteral appliziert werden müssen. Die Dauer der Anwendung beträgt 3 bis 6 Monate [12].

Viele Untersuchungen zeigen, dass GnRH-Analoga sehr potent die Symptome einer Endometriose beseitigen können. Innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn kommt es fast regelhaft zur Beschwerdefreiheit. Dies trifft nicht nur für die Zeit der Behandlung über 6 Monate zu, sondern auch für 6 bis 12 Monate danach. Implantate der Peritonealoberfläche bilden sich während der Behandlung sehr gut zurück. Ebenso

wie bei den anderen medikamentösen Therapieformen kommt es allerdings zu keiner Regression von tiefen Implantaten oder Endometriosezysten. Auch bei der Erzielung einer Fertilität unterscheiden sich die verschiedenen Therapieformen nicht. Allerdings verbessern sich die Chancen einer IVF-Behandlung nach einer 4-monatigen Vorbehandlung. Die Stimulationsbehandlung sollte immer während der Down-Regulation begonnen werden, die im Idealfall über mindestens 3 Monate durchgeführt wurde.

Vergleicht man GnRH-Analoga mit Danazol, so entsprechen sich Indikationen und Erfolgsraten nahezu vollständig. Unterschiedlich ist allerdings das Spektrum der Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen von GnRH-Analoga entsprechen dem hypoestrogenen Zustand und sind vergleichbar mit den bekannten Menopausebeschwerden. Bedingt durch den Estrogenmangel kommt es zu Hitzewallungen, Dyspareunie, Müdigkeit, Kopfschmerzen und trockener Scheide. Sie werden im Allgemeinen jedoch gut toleriert und es kommt nur selten zu Therapieabbrüchen. Hierin unterscheidet sich diese Therapieform entscheidend von der Danazol-Therapie, bei der es signifikant häufiger zu Abbrüchen kommt [29].

Wichtigste Nebenwirkung ist der Verlust von Knochendichte, der nach einer 6-monatigen Therapie etwa 4 bis 5 % beträgt. Inwieweit dieser Knochendichteverlust, der nach 6 bis 12 Monaten nicht mehr nachweisbar ist, überhaupt von klinischer Relevanz ist oder die spätere Entwicklung einer Osteoporose fördert, ist bisher noch unklar.

Zur Verringerung der Nebenwirkungen wurden verschiedene Add-back-Therapien mit Gestagenen eingeführt. Diese verringern in erster Linie jedoch nur die Estrogen-Mangelscheinungen, auf die Verminderung der Knochendichte haben sie nur geringen oder keinen Einfluss. Zur Anwendung kommen in erster Linie Nortestosteron-Derivate wie Norethisteronacetat, 2 bis 4 mg/Tag. Tibolon, ein synthetisches Steroid, das schwache Progesteron-, Estrogen- und Androgen-Wirkungen besitzt, zeigt

in einer Dosierung von 2,5 mg/Tag gute Effekte auf Estrogen-Mangelscheinungen und vermag eventuell einen Knochendichteverlust zu vermeiden.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verschiedene Substanzen in der Lage sind, über eine Suppression der Ovarfunktion das Wachstum von Endometriose zu verhindern, eine vorübergehende Atrophie zu induzieren und die Schmerzsymptomatik zu lindern. Da leider immer mit einem Rezidiv gerechnet werden muss, sollten behandelnder Arzt und Patientin versuchen, genau zu definieren, was sie mit der Behandlung erreichen wollen. Endometrioseschmerzen können auch mit Tiaprofensäure, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Akupunktur und Homöopathie erfolgreich behandelt werden, bei nicht bestehendem Kinderwunsch genügt häufig ein Ovulationshemmer. Schwere Formen verlangen auf der anderen Seite oft die Anwendung aller zur Verfügung stehenden konservativen und chirurgischen Mittel, um destruierende Prozesse aufzuhalten und die Lebensqualität wiederherzustellen.

### Literatur

1. American Fertility Society: Revised AFS classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351.
2. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, et al. Efficacy of Danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women, a prospective randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33:179.
3. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4 year follow up. *Fertil Steril* 1982;37:737.
4. Bergqvist A, Fernö M. Estrogen and progesterone receptors in endometrial tissue and endometrium: Comparison according to localization and recurrence. *Fertil Steril* 1993;60:63.
5. Brosens I, Vasquez G, Gordts S. Scanning electron microscopic study of the pelvic peritoneum in unexplained infertility and endometriosis. *Fertil Steril* 1984;41:215.
6. Chong AP, Keene ME, Thornton NL. Comparison of three modes of treatment for infertility patients with minimal pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:407.
7. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994;62:63.

8. Fayez JA, Collazo LM, Vernon C. Comparison of three modes of treatment for minimal and mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:927.
9. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, et al. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:871.
10. Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HFL. Clinical studies with an antigonadotropin, danazol. *Fertil Steril* 1971;22:102.
11. Halme Y, Hammond MG, Hulka JF, Ray SG, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151.
12. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995;63:955.
13. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1154.
14. Jänne O, Kaupilla A, Kokko E, Lantto T, et al. Estrogen and progesterone receptors in endometriosis lesions: comparison with endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:562.
15. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992;58:204.
16. Koninckx PR, Meulemann C, Demeyere S, Lesaffre E, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759.
17. Leyendecker G, Wildt L, Plath T, Kunz G. Endometriose – ein neues Modell ihrer Entstehung. *Frauenarzt* 1995;1:82.
18. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, El-Zeky F. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:63.
19. Martin JD Jr, Hauck AE. Endometriosis in the male. *Am Surg* 1985;51:426.
20. Meyer R. Über den Stand der Adenomyositis und Adenomyome im Allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis serosephalitis und Adenomyometitis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919;43:745.
21. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, de la Cruz ZC, et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522.
22. Nisolle M, Paindavaine B, Bourdon A, Berliere M, et al. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990;53:984.
23. Novak E. Pelvic endometriosis. *Am J Gynecol* 1931;22:826.
24. Peress MR, Sosnowski JR, Marthur RS, Williamson HO. Pelvic endometriosis and Turner's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:474.
25. Perper MM, Nezhat F, Goldstein H, Nezhat CH, et al. Dysmenorrhoea is related to the

- number of implants in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1995;63:500.
26. Pouly ML, Manhas H, Mage G, Canis M, et al. Laparoscopic treatment of endometriosis (laser excluded). *Contrib Gynecol Obstet* 1987;16:280.
  27. Redwine DB. The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 1987;47:173.
  28. Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimensions and stage of endometriosis. *J Reprod Med* 1992; 37:620.
  29. Sampson JA. Heterotopic of misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10:649.
  30. Sampson JA. The development of implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940;40: 549.
  31. Seiler JC, Gidwani G, Ballard L. Laparoscopic cauterisation of endometriosis for fertility: a controlled study. *Fertil Steril* 1986;46:1089.
  32. Shaw RW, Zoladex Endometriosis Study Team. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992;58:265.
  33. Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Vander Zwaag R, et al. Subtile appearances of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1988;49:427.
  34. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50: 872.
  35. Thomas EI, Cooke JD. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J* 1987;294: 1117.

## AMT – Bücherforum

**Antibiotika am Krankenbett**  
**Von Franz Daschner. 11., vollst. überarb. Aufl. Springer, Heidelberg 2002. X, 262 Seiten. Brosch. € 14,95.**

**Antibiotika in der Praxis**  
**Mit Hygieneratschlägen. Von Franz Daschner. 5., vollst. überarb. Aufl. Springer, Heidelberg 2002. IX, 183 Seiten. Brosch. € 14,95.**

Herr Daschner hat die 11. bzw. 5. kompakte Auflage der „Antibiotika in der Praxis und am Krankenbett“ aufgelegt, die seit vielen Jahren zum festen Erfahrungsschatz in der Kitteltasche gehört. Besonders charakteristisch ist in beiden Bänden wieder die kompakte Darstellung mit knappen Informationen ohne lange Textbeiträge mit nur wenigen vollständigen Sätzen. Die gesamte Einteilung der Antibiotika erfolgt auf drei Seiten, leider jedoch nicht nach den neueren Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, und ist nicht ganz aktuell, da zum Beispiel Sparfloxacin noch vorkommt. Unter Kostengesichtspunkten sehr wichtig ist die Auswahl der Generika.

Nach den Leitsätzen der Antibiotika-Therapie und Darstellung der dabei möglichen Fehler folgt die mikrobiologische Diagnostik von klinischer Relevanz. Danach kommt die Antibiotika-Auswahl für die häufigsten Erreger, geordnet nach Mittel der ersten Wahl und Alternativen, wenn der Erreger bekannt ist, was initial in den

wenigsten Fällen in Klinik und Praxis der Fall ist.

Im größten Teil der Büchleins werden Antibiotika und Antmykotika hinsichtlich Spektrum, Dosierung und Nebenwirkungen sehr knapp und übersichtlich dargestellt, sodass sich der Kliniker rasch einen Überblick verschaffen kann, wenn er Informationen über ein bestimmtes Antibiotikum braucht.

Im folgenden Teil zur Antibiotika-Therapie der wichtigsten Infektionen bei Kindern und Erwachsenen sind zahlreiche Krankheitsentitäten im Einzelnen aufgeführt, natürlich nicht in der Differenzierung, die aber auch nicht beabsichtigt ist. Es finden sich immer wieder Abweichungen von den PEG-Empfehlungen, oft handelt sich auch nur um graduelle Unterschiede. Da fast alle wesentlichen Erkrankungen in diesem Büchlein erwähnt werden, ist diese Übersicht sehr positiv und praktisch zu bewerten.

Es folgen noch einige Spezialkapitel, darunter sehr ausführlich die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialyse.

Der zweite Band „Antibiotika in der Praxis“ ist kompakter, hat den ähnlichen Inhalt und ist für den niedergelassenen Kollegen bestimmt. Hier werden zusätzlich aktuelle und praktische Hygienefragen hervorgehoben.

Insgesamt handelt es sich bei den beiden Bänden erneut um eine sehr übersichtliche und kompakte Darstellung der Antibiotika-Therapie von der Mikrobiologie bis zu

Behandlung der wichtigsten Infektionen. Es gelingt Herrn Daschner und seinen Mitarbeitern, die Information praxisgerecht zusammenzufassen und in knapper Form zu präsentieren. Ich kann daher auch die 11. bzw. 5. Auflage gerade unter dem Gesichtspunkt der Praktikabilität uneingeschränkt empfehlen.

*Prof. Dr. F. Vogel, Hofheim/Ts.*

## Synonym-Verzeichnis

**Von Herbert Gebler, unter Mitarbeit von Ernst Schläfli, Ernst Luszczak und Friedrich Wunsch, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2003. 579 Seiten, Loseblattausgabe. 1 Ringordner € 60,-.**

Das Synonym-Verzeichnis gilt als der Wegweiser im Dschungel der pharmazeutischen Namen und Bezeichnungen. Es ist das einzige Verzeichnis aller gebräuchlichen Bezeichnungen für Arzneimittel und ihre Ausgangsstoffe. Die 5. Auflage 2003 umfasst 3 424 Arzneistoffe, Drogen, Chemikalien und Zubereitungen mit den Synonymen der aktuellen europäischen, deutschen, österreichischen und Schweizer Arzneibücher. Es enthält die Bezeichnungen nach § 10 Arzneimittelgesetz, die lateinischen Bezeichnungen in alter und neuer Schreibweise sowie die häufig vorkommenden Namen wichtiger Formelsammlungen und Handbücher.

*Red.*

# Klinische Studien

## Herzinsuffizienz

### Carvedilol versus Metoprolol

Der Betablocker Carvedilol (Dilatrend®) erhöht bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Überlebenswahrscheinlichkeit stärker als der Betablocker Metoprolol (z. B. Beloc®). Dies ergab die COMET-Studie, in der 1511 Patienten mit durchschnittlich 42 mg Carvedilol und 1518 Patienten mit durchschnittlich 85 mg Metoprolol über 58 Monate behandelt wurden.

In der Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten zehn Jahren ein Wechsel vollzogen, Betablocker sind zu einem anerkannten Behandlungsprinzip geworden. Bekanntlich wirken

jedoch nicht alle Betablocker bei dieser Indikation. Nachgewiesen ist eine Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz beispielsweise für Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol.

Tab. 1. Primäre Endpunkte in der COMET-Studie (KI = Konfidenzintervall)

	Carvedilol (n = 1 511)	Metoprolol (n = 1 518)	Hazard-Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Gesamtsterblichkeit	512 (33,9 %)	600 (49,5 %)	0,83 (0,74–0,93)	0,002
Kardiovaskuläre Todesfälle	438 (29 %)	534 (35 %)	0,80 (0,70–0,90)	0,0004
Nicht kardiovaskuläre Todesfälle	74 (5 %)	66 (4 %)	1,08 (0,77–1,50)	
Alle Todesfälle und Hospitalisierungen	1 116 (73,9 %)	1 160 (76,4 %)	0,94 (0,86–1,02)	0,12

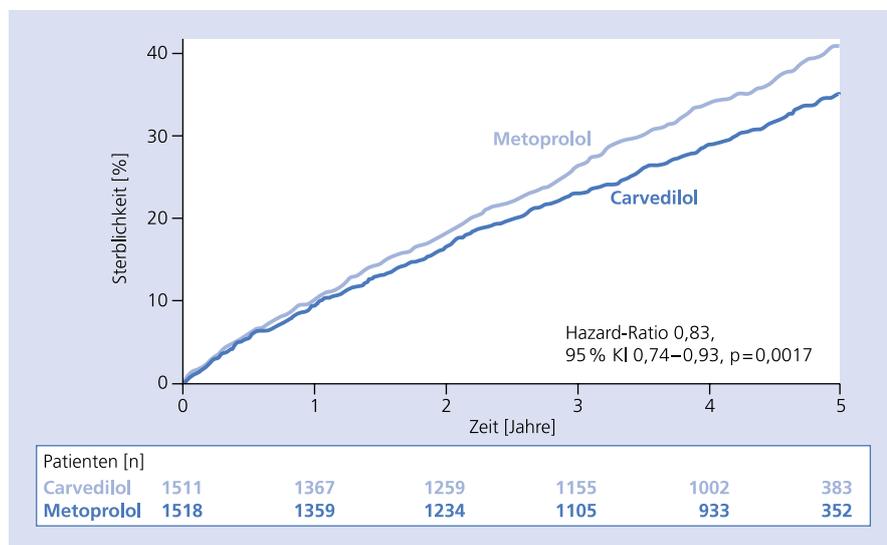


Abb. 1. Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die in der COMET-Studie mit Carvedilol oder Metoprolol über fünf Jahre behandelt wurden

In der COMET-Studie (Carvedilol or Metoprolol European Trial) wurde nun die Wirkung von Carvedilol und Metoprolol auf Letalität und Morbidität bei Patienten mit leichter bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz *direkt verglichen*. Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurde in 341 Zentren in 15 europäischen Ländern durchgeführt. Sie begann im Dezember 1996 und endete im November 2002. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II bis III, wenige Patienten NYHA-Klasse IV, Auswurfraction  $\leq 0,35$ ), die in den vergangenen zwei Jahren mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten zusätzlich ACE-Hemmer, Diuretika, falls erforderlich herzwirksame Glykoside, Angiotensin-Rezeptorantagonisten oder andere Vasodilatoren. Ausgeschlossen waren beispielsweise Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinfarkt, koronarer Revaskularisation oder Schlaganfall innerhalb der letzten zwei Monate. Weitere Ausschlusskriterien waren unkontrollierte Hypertonie, Klappenerkrankungen, symptomatische und anhaltende ventrikuläre Arrhythmien, Schwangerschaft oder bekannte Compliance-Probleme. 1511 Patienten erhielten Carvedilol bis zu einer Zieldosis von zweimal 25 mg/Tag, 1518 wurden mit Metoprolol bis zu einer Zieldosis von zweimal 50 mg/Tag behandelt. Die durchschnittliche Tagesdosis nach Abschluss der Titrationsphase betrug in der Carvedilol-Gruppe 42 mg und in der Metoprolol-Gruppe 85 mg. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie das kombinierte Risiko aus Tod und Hospitalisierung.

Die beiden Gruppen waren in den Basisdaten gut vergleichbar. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, rund

80 % waren Männer, die mittlere Auswurf-fraktion lag bei 0,26.

Die Gesamtsterblichkeit war in der Carvedilol-Gruppe nach fünf Jahren signifikant niedriger als in der Metoprolol-Gruppe (Abb. 1, Tab. 1).

Die Gesamtsterblichkeit wurde also in der Carvedilol-Gruppe relativ um 17 %, absolut um 6 % verringert. Hieraus errechnet sich eine Number needed to treat (NNT) über fünf Jahre von 17. Anders formuliert: Carvedilol verlängerte die mediane Überlebenszeit um 1,4 Jahre im Vergleich zu Metoprolol. Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierungen war nicht signifikant unterschiedlich.

Die Wirkung auf die Gesamtmortalität begann nach sechs Monaten Behandlung sichtbar zu werden. Sie war in fast allen Untergruppen nachzuweisen. Nicht so deutlich sichtbar waren die Unterschiede bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA IV und bei Frauen.

Patienten mit Nebenwirkungen wurden in der Carvedilol-Gruppe seltener beobachtet als in der Metoprolol-Gruppe, obwohl die Beobachtungszeit aufgrund der geringeren Mortalität in der Carvedilol-Gruppe im Vergleich zur Metoprolol-Gruppe etwas länger war. Das Muster der Nebenwirkungen war in beiden

Gruppen vergleichbar. Bradykardie und Hypertonie waren die häufigsten Beta-blocker-assoziierten Nebenwirkungen in beiden Gruppen.

„Knackpunkt“ bei solchen direkten Vergleichsstudien ist häufig die Dosierung des Vergleichspräparats. Auch bei der Präsentation der COMET-Studie wurde die Dosierung von Metoprolol heftig diskutiert. Die Autoren bezeichnen die Dosierungen von Carvedilol und Metoprolol als äquipotent und belegten dies mit einer ähnlichen Senkung der Herzfrequenz, die nach vier Monaten Behandlung in der Carvedilol-Gruppe 13,3 Schläge/Minute und in der Metoprolol-Gruppe 11,7 Schläge/Minute betrug. In der MERIT-HF-Studie aber, in der *retardiertes* Metoprolol in einer Zieldosis von 200 mg und in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 159 mg eingesetzt wurde, zeigte sich eine Reduktion der Herzfrequenz um 14 Schläge/Minute. In der MERIT-HF konnte auch eine Senkung der Gesamtmortalität um 34 % in der Metoprolol-Gruppe erzielt werden. Es scheint deshalb nicht sicher zu sein, dass in der COMET-Studie Metoprolol in so einer Dosierung eingesetzt wurde, dass das gleiche Ausmaß an Betablockade erreicht wurde, wie mit Carvedilol. In einem begleitenden Kommentar im Lancet wird auch davor gewarnt,

zuviel Gewicht auf kleine Änderungen der Ruhe-Herzfrequenz zu legen. Möglicherweise, so wird dort spekuliert, könnte eine pragmatische Studie, in der Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol titriert bis zur individuell tolerierten Dosis verglichen werden, für den Kliniker mehr Sicherheit bringen.

Nichtsdestotrotz zeigt diese Studie erneut den Nutzen einer Betablockade bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse sollten Anlass sein, dieses Therapieprinzip häufiger als bisher üblich in die Behandlungsschemata für Herzinsuffiziente zu integrieren.

#### Quellen

Pressekonferenzen der Firma Hoffmann-La Roche im Rahmen des Heart Failure Kongresses 2003, Straßburg, 23. Juni 2003.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.

Dargie HJ. Betablockers in heart failure. *Lancet* 2003;362:2–3.

sh

## Venöse Thromboembolien

### Niedrig dosiertes Warfarin zur Langzeitprophylaxe?

**Eine niedrig dosierte langfristige Prävention mit Warfarin reduzierte das Risiko für venöse Thromboembolien im Vergleich zu Placebo um die Hälfte, ohne dass signifikant mehr Blutungen auftraten. Dies ergab eine Studie mit 508 Patienten mit idiopathischen thromboembolischen Ereignissen.**

Zu den Standardtherapien zur Prävention von wiederholten venösen Thromboembolien gehört die Antikoagulation mit Warfarin bis zur Einstellung einer INR von 2,0 bis 3,0 über 3 bis 12 Monate. Für die Langzeit-Prävention gibt es bisher jedoch keine Therapie mit zufriedenstellendem Nutzen-Risiko-Verhältnis.

508 Patienten mit idiopathischen Thromboembolien, die vorher im Mittel über 6,5 Monate eine orale Antikoagulation erhalten hatten, wurden randomisiert auf langfristig niedrig dosiertes Warfarin (Ziel-INR 1,5–2,0) oder Placebo eingestellt. Als idiopathisch galten Thromboembolien, die nicht innerhalb von 90 Tagen nach einer Verletzung

oder Operation auftraten. Ausgeschlossen waren Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen, größeren gastrointestinalen Blutungen oder hämorrhagischem Schlaganfall. Als Endpunkte wurden erneute venöse Thromboembolien, größere Hämorrhagien und Tod erfasst.

Die Studie wurde nach etwa 4 Jahren vorzeitig beendet. Von 253 Placebo-Patienten hatten 37 erneut eine venöse Thromboembolie erlitten, von 255 Patienten mit Warfarin 14 ( $p < 0,001$ ). Das entsprach einer relativen Risikoreduktion mit Warfarin um 64 %. Dieses Verhältnis war in allen Untergruppen gleich, auch bei Patienten mit ererbter und nicht ererbter Thrombophilie. *Größere Blutungen* traten in der Warfarin-Gruppe häufiger auf, der Unter-

schied war jedoch nicht signifikant (5 vs. 2,  $p = 0,25$ ). In der Plazebo-Gruppe starben 8 Patienten, mit Warfarin 4 ( $p = 0,26$ ). Der kombinierte Endpunkt insgesamt wurde mit Warfarin um fast die Hälfte (48 %) gesenkt. Bei den Patienten, die Protokoll-gerecht therapiert worden waren, betrug die Risikoreduktion etwa 80 %.

Der Kommentator im New England Journal of Medicine bemerkt dazu, dass venöse Thromboembolien als chronische und zumindest teilweise *systemische Erkrankung* betrachtet werden müssen. Fast ein Drittel der Betroffenen erleidet in den nächsten 8 Jahren ein erneutes thromboembolisches Ereignis. Die meisten Patienten weisen eine erbliche Hyperkoagulabilität auf, auf deren Grundlage die Thromboembolie durch ein thrombogenes Ereignis getriggert wurde. Seit den 60er Jahren werden zur akuten Therapie Heparine und zur Langzeitprophylaxe Warfarin verwendet. Der limitierende Faktor für einen

langfristigen präventiven Einsatz ist das *Blutungsrisiko*, das vor allem von der Dosierung und Dauer der Antikoagulation und weniger von genetischen oder sonstigen Faktoren abhängt. Bisher wird bei reversiblen oder zeitlich beschränkten Risikofaktoren (z. B. nach Operation) nach einer Thrombose eine orale Therapie von mindestens 3 Monaten, nach einer ersten idiopathischen venösen Thromboembolie von mindestens 6 Monaten empfohlen. Bei erneutem idiopathischem Ereignis oder bei langfristigen Risikofaktoren wie Krebs oder Antithrombin-Mangel sollte mindestens 12 Monate therapiert werden.

Die optimale *Dosierung* ist bisher im Gegensatz zur Therapiedauer in kontrollierten klinischen Studien weniger untersucht worden, offenbar ist der optimale Dosisbereich zur Therapie tiefer Venenthrombosen (INR 2,0 bis 3,0) nicht notwendigerweise auch der beste für die Prävention.

Die Übernahme der in der Studie verwendeten Dosierung zur Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien über mehr als drei Monate kann jedoch noch nicht empfohlen werden: Es liegen vorläufige Ergebnisse einer weiteren Studie vor, in der niedrig dosiertes Warfarin (INR 1,5–1,9) *weniger wirksam* war als üblich dosiertes (INR 2,0–3,0). Zur Beurteilung müssten beide Dosierungen in einer dreiarmligen Studie direkt mit Plazebo verglichen werden. Bisher ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß die Koagulation mindestens gehemmt werden muss, um antithrombotischen Schutz zu gewährleisten.

#### Quellen

- Ridker PM, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism? *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- Schafer AI. Warfarin for venous thromboembolism – walking the dosing tightrope [editorial]. *N Engl J Med* 2003;348:1478-80.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

## Rheumatoide Arthritis

### Adalimumab verlangsamt Gelenkerosion

**Der humane monoklonale Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonist Adalimumab (Humira®) verzögert die Progression der radiologisch messbaren Gelenkschädigung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf Methotrexat allein unzureichend angesprochen haben. Das ergab eine 52-wöchige, Plazebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Eine Subgruppenanalyse deutet darauf hin, dass die Wirkung bei Patienten im frühen Krankheitsstadium besonders ausgeprägt ist.**

Adalimumab ist der erste rein humane monoklonale Antikörper gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), der in den USA zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen wurde. Die europäische Zulassung wird noch im Laufe des Jahres erwartet, und zwar in Kombination mit Methotrexat oder zur Monotherapie, sofern Methotrexat nicht vertragen wird oder aus anderen Gründen nicht mit Methotrexat weiterbehandelt werden soll.

Die Wirkung von Adalimumab auf die radiologische Progression und die

Symptome einer rheumatoiden Arthritis sowie auf die funktionelle Behinderung wurde in einer 52-wöchigen Studie bei 619 Patienten untersucht, die auf Methotrexat nur partiell angesprochen hatten. Die Patienten waren im Durchschnitt 56,9 Jahre alt, litten seit 10,9 Jahren an rheumatoider Arthritis und erhielten 16,5 mg/Woche Methotrexat. Der Therapieerfolg war nicht zufrieden stellend, erkennbar an einer durchschnittlichen Zahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (19,3 bzw. 27,8). Der modifizierte

Sharp-Score als Maß für die radiologisch messbare Gelenkschädigung betrug 68,3 Punkte; der Health-Assessment-Questionnaire-(HAQ-)Score als Maß für die Behinderung im Alltag und damit die Lebensqualität lag bei 1,5. Zusätzlich zu ihrer Methotrexat-Behandlung erhielten die Patienten randomisiert subkutan

- einmal wöchentlich 20 mg Adalimumab ( $n = 212$ ),
- jede zweite Woche 40 mg Adalimumab ( $n = 207$ ) (alternierend Plazebo) oder
- einmal wöchentlich Plazebo ( $n = 200$ ).

Der *radiologische Befund* hatte sich nach 52 Wochen mit zusätzlicher Adalimumab-Behandlung signifikant weniger verschlechtert als in der Plazebo-Gruppe (Tab. 1); in Bezug auf die Gelenkspaltverengung galt dies nur für die zweiwöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab. Die *Symptome*, gemessen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) wurden durch Adalimumab ebenfalls stärker ge-

bessert, wie die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten zeigen (Tab. 1). Ähnliche Ansprechraten waren bereits nach 26 Wochen feststellbar. Der HAQ-Index hatte nach 52 Wochen in den Adalimumab-Gruppen um 0,69 bzw. 0,64 Punkte abgenommen, in der Placebo-Gruppe nur um 0,34 Punkte.

Mit der zweiwöchentlichen Gabe von 40 mg Adalimumab waren nach 52 Wochen 13 % der Patienten frei von druckschmerzhaften Gelenken und 15 % frei von geschwollenen Gelenken, 16 % hatten den HAQ-Index 0, also keinerlei Behinderungen im Alltag.

Der Einfluss auf den radiologischen Befund war tendenziell stärker ausgeprägt bei Patienten mit *kurzer Erkrankungsdauer* (≤ 2 Jahre). Hier stieg der modifizierte Sharp-Score bei Placebo-Behandlung um 4,7 Punkte, mit 40 mg Adalimumab um 0,4 Punkte.

Unter den *unerwünschten Wirkungen* waren Kopfschmerzen bei Adalimumab-Behandlung signifikant häufiger (0,16 bzw. 0,15 vs. 0,07 Ereignisse/Patientenjahr). Schwere unerwünschte Wirkungen waren in allen drei Gruppen vergleichbar häufig (0,18 bzw. 0,15 vs. 0,14 Ereignisse/Patientenjahr). Die Zahl der schweren Infektionen betrug in der

**Tab. 1. Adalimumab zusätzlich zu Methotrexat bei rheumatoider Arthritis, Ergebnisse nach 52 Wochen; \* p = 0,01, \*\* p = 0,001 vs. Placebo [nach Keystone]**

	Placebo	Adalimumab 20 mg/Woche	Adalimumab 40 mg alle 2 Wo.
Sharp-Gesamtscore			
– Baseline	66,4	66,4	72,1
– Veränderung bis Woche 52	2,7	0,8**	0,1**
Gelenkerosions-Score – Veränderung	1,7	0,4**	0**
Gelenkspaltverengungs-Score – Veränderung	1,1	0,5	0,1**
ACR20-Ansprechrata [%]	24	55**	59**
ACR50-Ansprechrata [%]	10	38**	42**
ACR70-Ansprechrata [%]	5	21**	23**

Placebo-Gruppe 1, in der 20-mg-Adalimumab-Gruppe 5 und in der 40-mg-Adalimumab-Gruppe 11. In der Placebo-Gruppe brachen 60 Patienten die Studie ab, davon 13 wegen unerwünschter Wirkungen und 23 wegen Unwirksamkeit. In der 20-mg- bzw. 40-mg-Adalimumab-Gruppe betrug die Zahl der Studienabbrucher 44 bzw. 48, davon 16 bzw. 26 wegen unerwünschter Wirkungen und je 6 wegen Unwirksamkeit der Behandlung.

Die laut Zulassung empfohlene Dosierung von Adalimumab ist 40 mg subkutan alle zwei Wochen.

**Quelle**

Prof. Dr. Edward C. Keystone, Toronto, Adalimumab inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA. Annual European Congress of Rheumatology, Lissabon, 19. Juni 2003.

*Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart*

**Rheumatoide Arthritis**

**Infliximab schon in frühem Stadium erfolgreich**

**Bereits im frühen Stadium einer rheumatoiden Arthritis kann durch Zusatz des TNF-alpha-Antikörpers Infliximab (Remicade®) gegenüber der alleinigen Methotrexat-Behandlung eine Besserung der Symptome erreicht und die strukturelle Schädigung der Gelenke verhindert werden. Das ergab die ASPIRE-Studie (Active controlled study of patients receiving infliximab for treatment of rheumatoid arthritis of early onset).**

Der monoklonale Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper Infliximab ist für die rheumatoide Arthritis bislang als Mittel der späteren Wahl zugelassen, wenn die Patienten auf krankheitsmodifizierende Substanzen einschließlich Methotrexat nur unzureichend angesprochen haben. In der ASPIRE-Studie wurde untersucht, ob die Patienten bereits von einem frühen Einsatz von Infliximab profitieren können. Die randomisierte, kontrollier-

te Doppelblindstudie wurde in 125 Zentren in Europa, den USA und Kanada durchgeführt. Einschlusskriterium war eine rheumatoide Arthritis, die seit mindestens drei Monaten, aber höchstens drei Jahren bestand und noch nicht mit Methotrexat behandelt worden war. Die Patienten mussten mindestens 10 geschwollene und 12 druckschmerzhafte Gelenke aufweisen. Außerdem musste ein positiver Rheumafaktor-Status, ein

radiologischer Nachweis von Erosionen oder ein CRP-Spiegel ≥ 2 mg/dl vorliegen. Einen Überblick über einige Basisdaten gibt Tabelle 1.

Alle Patienten erhielten Methotrexat oral, die Dosis wurde von 7,5 mg/Woche in 2,5-mg-Schritten auf 15 mg

**Tab. 1. Einige Basisdaten der Patienten in der ASPIRE-Studie. Zwischen den drei Behandlungsgruppen bestanden keine statistischen Unterschiede**

Alter	49–52 Jahre
Krankheitsdauer	~ 0,6 Jahre
Rheumafaktor-positiv	71–73 %
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Substanzen	28–34 %
Geschwollene Gelenke [n]	18–19
Druckschmerzhafte Gelenke [n]	29–33
Health-Assessment-Questionnaire-(HAQ)-Score	1,5
C-reaktives Protein	1,3–1,6 mg/dl

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Tab. 2. Ergebnisse der ASPIRE-Studie (Mittelwerte, 54 Wochen); \* p < 0,001 vs. Placebo**

	Placebo	Infliximab 3 mg/kg	Infliximab 6 mg/kg	Infliximab (gepoolt)
ACR-N [%]	26	39*	47*	44*
Progression der Gelenkschädigung (mod. Sharp-Score)				
– Mittelwert	+3,7	+0,51*	+0,42*	
– Median	0,43	0	0	
Besserung des HAQ-Scores [Punkte]	0,750	0,784*	0,792 <sup>p = 0,030</sup>	0,784 <sup>n.a.</sup>
≥ 0,25 Punkte Besserung des HAQ-Scores [%]	65	76*	76*	
ACR20-Ansprechrates [%]	54	62 <sup>p = 0,028</sup>	66 <sup>p = 0,001</sup>	
ACR50-Ansprechrates [%]	32	46*	50*	
ACR70-Ansprechrates [%]	21	33 <sup>p = 0,002</sup>	37*	

**ACR-N**

Kombiniertes Maß für die Besserung der Symptomatik einer rheumatoiden Arthritis. Es enthält die prozentuale Besserung bei der Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke und die mediane prozentuale Besserung der Schmerzbewertung, der Globalbewertung durch Arzt und Patient, der körperlichen Behinderung und der Akute-Phase-Reaktanten, berücksichtigt also alle Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die Krankheitsaktivität

pe starben zwei Patienten, in den Infliximab-Gruppen je einer.

Fazit: Die Kombination von Methotrexat und Infliximab ist bei früher rheumatoider Arthritis hochwirksam. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühen aggressiven Therapie. Ob diese mit Infliximab bezahlbar ist, muss allerdings bezweifelt werden.

**Quellen**

Prof. Dr. J. S. Smolen, Wien, Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. Annual European Congress of Rheumatology, Lissabon, 19. Juni 2003.  
 Remicade in early rheumatoid arthritis. *Scrip* 2003;(2861):24.

*Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in Woche 5 und 20 mg in Woche 8 erhöht. In Bezug auf die Studienmedikation wurden die Patienten in drei Gruppen randomisiert:

- 3 mg/kg Infliximab (n = 298)
- 6 mg/kg Infliximab (n = 373)
- Placebo (n = 378)

jeweils in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen bis Woche 46.

Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus

- Besserung der Symptomatik nach 54 Wochen gemäß ACR-N
- Verhinderung struktureller Gelenkschäden gemäß Van-der-Heijde-Sharp-Score
- Verhinderung funktioneller Schädigung (HAQ-Score in Woche 30–54)

In jeder Gruppe schied etwa ein Fünftel der Patienten vorzeitig aus der Studie aus, in der Placebo-Gruppe häufiger wegen Unwirksamkeit der Therapie, in den Infliximab-Gruppen häufiger wegen unerwünschter Wirkungen.

Infliximab erzielte in beiden Dosierungen eine stärkere *anhaltende Besserung der Symptomatik* als die alleinige Methotrexat-Behandlung (Tab. 2). Eine *strukturelle Gelenkschädigung* konnte weitgehend *verhindert* werden. Die *körperliche Funktionseinschränkung* im Alltag, die mit dem HAQ-Score gemessen wird, wurde ebenfalls günstig beeinflusst. Auch in den Ansprechrates nach ACR20-, ACR50- und ACR70-Kriteri-

en (sekundäre Endpunkte) schnitt Infliximab signifikant besser ab als Placebo. Eine Remission wurde bei rund 15 % mit alleiniger Methotrexat-Behandlung erreicht, Infliximab erhöhte die Remissionsrate auf > 20 % (3 mg/kg) bzw. > 30 % (6 mg/kg).

Zu den häufigen Nebenwirkungen gehörten Atemwegsinfekte, Nausea und Kopfschmerzen. In den Infliximab-Gruppen traten 8 bzw. 11 Fälle von Pneumonie auf. In der Placebo-Grup-

**Rheumatoide Arthritis**

**Etanercept und Anakinra nicht kombinieren**

**Die kombinierte Behandlung mit Etanercept (Enbrel®) und Anakinra (Kineret®) bringt Patienten mit rheumatoider Arthritis gegenüber der alleinigen Behandlung mit Etanercept keinen zusätzlichen Nutzen, aber ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und kann daher derzeit nicht empfohlen werden. Das ergab eine randomisierte Doppelblindstudie.**

Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und Interleukin 1 (IL-1) wirken in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis synergistisch und induzieren sich gegenseitig. Es schien daher Erfolg versprechend, den TNF-α-Antagonisten Etanercept und den IL-1-Antikörper Anakinra kombiniert einzusetzen. Beide haben sich bei rheumatoider Arthritis als wirksam erwiesen.

In einer 24-wöchigen Doppelblindstudie wurden 242 Patienten, die seit durchschnittlich 10 Jahren an rheumatoider Arthritis erkrankt waren und unter konstanter Therapie mit 10 bis 25 mg/Woche Methotrexat standen, in eine der folgenden Gruppen randomisiert:

- Etanercept 25 mg zweimal wöchentlich plus Anakinra 100 mg täglich s. c. (n = 81)

- Etanercept 25 mg einmal wöchentlich plus Anakinra 100 mg täglich s. c. (n = 81)
- Etanercept 25 mg zweimal wöchentlich plus Placebo täglich s. c. (n = 80)

Methotrexat, nichtsteroidale Antirheumatika und Glucocorticoide wurden in derselben Dosis weiter gegeben.

Alle Studienbehandlungen besserten die Krankheitssymptome in ähnlichem Ausmaß, wie die Ansprechraten nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) nach 24 Wochen zeigen (Tab. 1). Die Auswertung der Zahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, das Arzt- und Patientenurteil und der Health-Assessment-Questionnaire erbrachten analoge Ergebnisse.

Die Kombination von Etanercept mit Anakinra führte allerdings zu einer schlechteren Verträglichkeit, worauf bereits die Abbruchraten schließen lassen (Tab. 1). Häufiger kam es bei der kombinierten Behandlung auch zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Cellulitis) sowie zu schweren Infektionen

**Tab. 1. Ergebnisse der kombinierten Therapie mit Etanercept und Anakinra nach 24 Wochen [nach Genovese]**

	Etanercept 2-mal/Woche	Etanercept 1-mal/Woche + Anakinra	Etanercept 2-mal/Woche + Anakinra
<b>Wirksamkeit</b>			
ACR20-Ansprechrates	67,5 %	51,3 %	61,7 %
ACR50-Ansprechrates	41,3 %	38,8 %	30,9 %
ACR70-Ansprechrates	21,3 %	23,8 %	13,6 %
<b>Verträglichkeit</b>			
Abbruchrate [n]	5	18	15
Abbruch wegen Nebenwirkungen [n]	0	7	6
Unerwünschte Ereignisse [n]	72	77	76
Reaktionen an der Injektionsstelle [n]	32	55	57
Schwere unerwünschte Ereignisse [n]	2	4	12
Schwere Infektionen [n]	0	3	6

(Pneumonie, Pneumonitis, Herpes zoster, Pyelonephritis).

Wegen des tendenziell höheren Nebenwirkungs-, insbesondere Infektionsrisikos wird die kombinierte Behandlung bei rheumatoider Arthritis mit Etanercept und Anakinra nicht empfohlen.

**Quelle**

Dr. M. C. Genovese, Palo Alto, „A randomized double-blind controlled study evaluating the safety and efficacy of etanercept vs. etanercept plus anakinra in patients with rheumatoid arthritis“, Annual European Congress of Rheumatology, Lissabon, 19. Juni 2003.

*Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart*

## Aus Forschung & Entwicklung

### Onkologie

#### Erforschung von Substanzen aus dem Meer

Vor 16 Jahren hat die Firma PharmaMar ihre Forschungsarbeit begonnen, mit dem Ziel, neue Wirkstoffe gegen Krebs aus dem Meer zu entdecken und zu erforschen. ET-743 (Trabectedin: geplanter Handelsname Yondelis™) wird vor allem bei Weichteilsarkomen geprüft. Drei weitere Substanzen sind ebenfalls in der klinischen Entwicklung.

Das Meer bietet eine schier endlose Artenvielfalt, die nur teilweise erforscht ist, obwohl „das Leben“ einst im Meer begann. Dies sind Gründe für das Unternehmen PharmaMar, im Meer nach neuen therapeutisch wirksamen Substanzen zu suchen. Mittlerweile existiert bei der

spanischen Zeltia-Tochter eine große Substanz-Datenbank, wobei vier Stoffe bereits in klinischer Prüfung sind (Tab. 1), 60 weitere derzeit präklinische Untersuchungen durchlaufen und 150 momentan medizinisch-pharmazeutisches Potenzial zeigen.

#### Trabectedin (Yondelis™)

Der Wirkungsmechanismus von ET-743 ist mehrschichtig, es bindet an die DNS und hemmt so die Aktivierung der Synthese von Genen mit Schlüsselfunktion, außerdem werden Reparatursysteme gehemmt, die das angebundene Molekül wieder entfernen könnten. Am besten untersucht ist die Substanz bisher bei Weichteilsarkom, einer seltenen Krebserkrankung mit einer Inzidenz von 2 pro 100 000 Personen. Nach Versagen einer Standardtherapie mit Anthracyclinen und Ifosfamid gibt es bei Weichteilsarkom bislang keine Therapiemöglichkeit.

189 Patienten mit Weichteilsarkom wurden in klinischen Studien mit ET-743

**Tab. 1. Antitumoröse Wirkstoffe marinen Ursprungs in der klinischen Prüfung**

Organismus (Gattung)	Wirkstoff	Vorkommen
Ecteinascidia turbinata (Seescheide)	Ecteinascidin-743 (ET-743, INN: Trabectedin)	Karibisches Meer
Aplidium albicans (Manteltierchen)	Aplidin (APL)	Mittelmeer
Elysia rufescens (Weichtier)	Kahalalide F (KF)	Hawaii
Mactromeris polynyma (Weichtier)	ES-285	Japan

(Yondelis<sup>TM</sup>) behandelt. Die Ansprechrate betrug 7,4 % – in absoluten Zahlen sind das 14 von 189 Patienten. Positiv ist, dass die Ansprechrate unabhängig von Art und Dauer möglicher Vortherapien ist und dass auch Doxorubicin-resistente Tumoren ansprechen können. Auffallend ist auch, dass die Dauer des Ansprechens im Median 17 Monate betrug. Ein Nutzen für die Patienten kann auch sein, dass der Tumor nicht weiter wächst, denn Patienten mit Weichteilsarkom können symptomfrei leben. Erst wenn der Tumor beispielsweise auf einen Nerv drückt, treten Schmerzen auf, somit ist auch die Verzögerung des Wachstums ein Erfolg, der die Lebensqualität verbessert. Fasst man Ansprechrate und Anteil der Patienten mit nicht weiter gewachsenem Tumor zusammen, beträgt die Erfolgsrate 52,9 %.

Erste Studienergebnisse von Trabectedin in der First-Line-Therapie zeigen eine mit den bisherigen Standardsubstanzen vergleichbare Ansprechrate von 18 %.

Die Verträglichkeit der neuen Substanz ist gut, hämatotoxische Wirkungen stehen eher im Hintergrund, febrile Neutropenien sind bei 8 % der Patienten aufgetreten. Von Bedeutung scheint die Lebertoxizität zu sein. Transaminasen und alkalische Phosphatase können ansteigen, was voll reversibel ist. Kommt es aber zwischen den Zyklen zu einem Anstieg von Bilirubin und alkalischer Phosphatase, muss die Dosis reduziert werden. Unter Trabectedin treten im Gegensatz zu Anthracyclinen und Alkylanzien keine Alopezien auf.

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg/m<sup>2</sup> als 24-Stunden-Infusion, alle drei Wochen, die Zahl der Zyklen ist nicht begrenzt. Die Elimination verläuft bi-

phasisch, die Halbwertszeit beträgt initial 30 Minuten und terminal 69 bis 109 Stunden. Das Verteilungsvolumen von > 1000 l/m<sup>2</sup> deutet auf eine ausgeprägte Plasma- und Gewebefixierung hin.

ET-743 wird außer Weichteilsarkomen bei einer Reihe weiterer Tumoren wie Brustkrebs und Ovarialkarzinom untersucht.

**Aplidin**

Aplidin hemmt den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), der für den Anschluss des Tumors ans Gefäßsystem von Bedeutung ist. Dieser Wirkstoff scheint Erfolg versprechend bei Nieren-, Darm-, Schilddrüsen, Pankreas- und Lungenkarzinom. Bislang wurden 230 Patienten in sieben Kliniken behandelt, die Substanz befindet sich momentan in der Phase II der klinischen Prüfung.

**Kahalalide F**

Kahalalide F hat die klinische Phase I durchlaufen und befindet sich momentan am Beginn von Phase II. Die Substanz destabilisiert lysosomale Membranen und hemmt die Expression von TGF-alpha (transforming growth factor-alpha). Wirksam ist Kahalalide F nach bisheriger Erkenntnis bei soliden Tumoren. Die Toxizitätsdaten lassen hoffen, dass keine Knochenmarkstoxizität auftritt.

**ES-285**

ES-285 stammt aus der essbaren Arktismuschel Mactromeris polynyma. Derzeit wird in der klinischen Phase I die Eignung von verschiedenen Dosis-Regimen und Zeitplänen bei Patienten mit fortgeschrittenen, malignen soliden Tumoren untersucht.

**Quellen**

Dr. Peter Reichardt, Berlin, Isabel Lozano, Madrid, Dr. Rubén Henríquez, Madrid, Dr. Pablo Bernabé, Madrid. „PharmaMar – Marine Substanzen bereichern die Onkologie“, Pressekonferenz, veranstaltet von der Firma PharmaMar, Colmenar Viejo, Spanien, 12. Juni 2003.  
 Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen, Prof. Dr. Joachim H. Hartlapp, Osnabrück. Satellitensymposium „Mehr als nur innovative Wirkmechanismen – Krebstherapie marinen Ursprungs“, veranstaltet von PharmaMar im Rahmen der ADKA-Tagung, Mannheim, 14. Juni 2003.

bp/sh

**Claudicatio intermittens**

**VEGF nicht wirksam**

Die regionale Angiogenese durch intramuskuläre Gabe eines Adenovirus mit einem Transgen für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Ad-VEGF<sub>121</sub>, Biobypass<sup>®</sup>) ist bei Claudicatio intermittens zwar sicher, aber nicht wirksamer als Placebo. Das ergab die RAVE-Studie (Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease) mit etwa 100 Teilnehmern.

Die Patienten hatten eine vorwiegend unilaterale Claudicatio intermittens und konnten zwischen 1 und 10 Minuten gehen. 33 erhielten Placebo, 32 eine niedrige und 40 eine höhere Dosis AdVEGF. Primäre Endpunkte waren die Unbedenklichkeit der Behandlung und die maximale Gehzeit nach 12 Wochen, die Patienten wurden über 52 Wochen untersucht. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Schenkel-Ödeme waren jedoch mit Ad-VEGF dosisabhängig häufiger als mit Placebo. Die Therapie war bei keinem der primären oder sekundären Endpunkte wirksamer als Placebo.

Rajagopalan S. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease (RAVE): A phase II randomized double blind controlled trial in patients with disabling intermittent claudication. 52nd Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 2. April 2003.

ah

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Therapiehinweise

## COX-2-Hemmer

### Valdecoxib zur oralen Schmerztherapie

Das Spektrum der selektiven Cyclooxygenase-(COX)-2-Hemmer ist um Valdecoxib (Bextra®) erweitert worden. Valdecoxib lindert die Symptome von Arthrose und rheumatoider Arthritis vergleichbar wie nichtsteroidale Antirheumatika bei besserer gastrointestinaler Verträglichkeit. Erfolgreich wurde es auch in Studien zur peri- und postoperativen Analgesie eingesetzt.

Valdecoxib (Abb. 1) ist das wirksame Prinzip des parenteral zu verabreichenden Parecoxib (Dynastat®), das zur Behandlung postoperativer Schmerzen zugelassen ist (siehe Arzneimitteltherapie 2002;20:312-4). Die zugelassenen Indikationen für Valdecoxib sind symptomatische Behandlung von Osteoarthrose oder rheumatoider Arthritis sowie Behandlung der primären Dysmenorrhö. Valdecoxib hat im Vollblut-assay ein COX-1/COX-2-IC<sub>50</sub>-Verhältnis von 30; es weist damit eine ähnliche COX-2-Selektivität auf wie Rofecoxib (Quotient 35) und eine stärkere Selektivität als Celecoxib (Quotient 7,6).

#### Pharmakokinetik

Valdecoxib wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, erreicht Plasma-Spitzenkonzentration nach etwa 3 Stunden und hat eine absolute Bioverfügbarkeit von 83 %. Bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit verzögert sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 1 bis 2 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Valdecoxib beträgt über 98 %, im Blut wird

es überdies stark an Erythrozyten gebunden (Blut/Plasma-Verhältnis ca. 2:1). Valdecoxib ist Blut-Hirn-Schranken-gängig.

Valdecoxib wird intensiv metabolisiert, vor allem durch Cytochrom P450(CYP)-3A4 und CYP-2C9; dabei entsteht unter anderem durch Hydroxylierung ein schwach wirksamer Metabolit (siehe Abb. 1). Es wird weitgehend in Form inaktiver Metaboliten (ca. 70 %) und als Valdecoxib-N-Glucuronid (ca. 20 %) im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Valdecoxib liegt bei 8 bis 11 Stunden. Da die Inaktivierung überwiegend in der Leber stattfindet, ist bei Nierenfunktionsstörungen jedenfalls aus pharmakokinetischen Gründen keine Dosisanpassung erforderlich. Aus pharmakodynamischen Gründen (Prostaglandin-Synthesehemmung) ist allerdings eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt. Bei mäßigen Leberfunktionsstörungen muss hingegen die Dosis reduziert werden; schwere Leberfunktionsstörungen sind (aufgrund mangelnder Erfahrungen) eine Kontraindikation.

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP-3A4- oder CYP-2C9-Inhibitoren (Ketoconazol, Fluconazol) steigt der Valdecoxib-Plasmaspiegel, klinisch hatte dies aber keine Auswirkungen.

#### Klinische Studien

In verschiedenen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien zur Schmerzlinderung bei Arthrose und rheumatoider Arthritis erwies sich Valdecoxib als ähnlich wirksam wie konventionelle nichtsteroidale Antirheumatika, meist Naproxen. So erhielten in einer multizentrischen Studie 466 Patienten mit symptomatischer Hüftgelenksarthrose 12 Wochen lang 5 mg/Tag (n = 120) oder 10 mg/Tag (n = 111) Valdecoxib einmal täglich, 500 mg/Tag Naproxen zweimal täglich (n = 118) oder Placebo (n = 117). Nach 12 Wochen waren nach Einschätzung der Ärzte und gemäß WOMAC(Western Ontario and McMaster)-Arthrose-Score Valdecoxib in beiden Dosen und Naproxen signifikant besser wirksam als Placebo, ohne dass zwischen beiden aktiven Medikationen ein Unterschied festzustellen war. Laut Einschätzung der Arthrose-Schmerzen durch die Patienten war zu diesem Zeitpunkt nur die 10-mg-Dosis Valdecoxib signifikant besser als Placebo.

In einer weiteren, ebenfalls 12-wöchigen Studie an 1019 Patienten mit Kniegelenksarthrose wurde Valdecoxib in den Dosen 5, 10 und 20 mg/Tag im Vergleich zu Naproxen 2 x 500 mg/Tag eingesetzt. Hier waren bei Studienende 10 und 20 mg/Tag Valdecoxib ebenso wie Naproxen im Globalurteil der Patienten und der Ärzte sowie gemäß WOMAC-Score Placebo überlegen. Bemerkenswerterweise waren die Schmerzen laut visueller Analogskala mit 10 mg/Tag Valdecoxib bereits nach einem Tag signifikant gegenüber Placebo gebessert. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde Valdecoxib in den Dosen 10, 20 und 40 mg/Tag im Vergleich zu Naproxen untersucht. Nach zwei, sechs

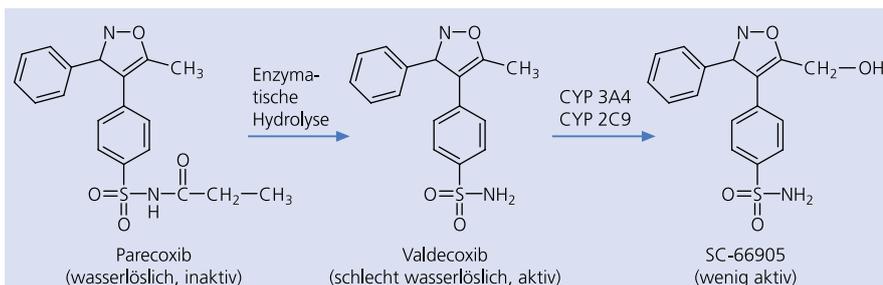


Abb. 1. Valdecoxib, sein Prodrug Parecoxib und der schwach aktive Metabolit SC-66905

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

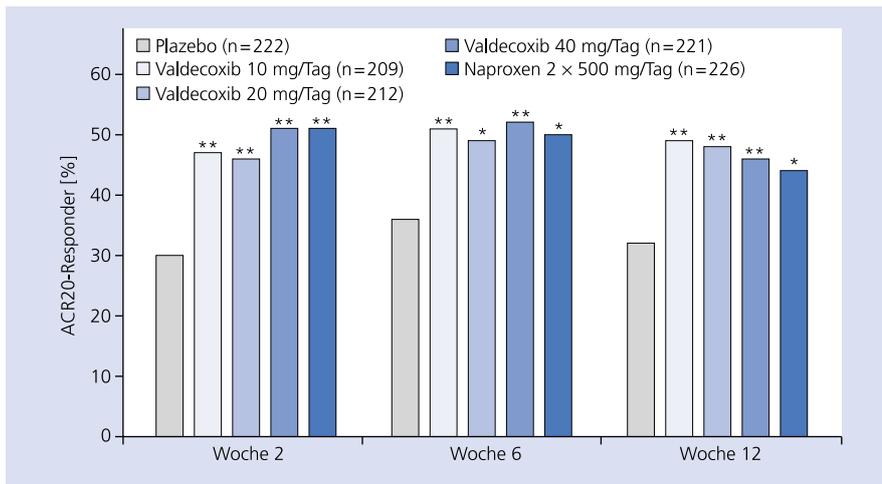


Abb. 2. Valdecoxib bei rheumatoider Arthritis im Vergleich zu Naproxen. \*  $p \leq 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  vs. Placebo [Bensen et al.]

und zwölf Wochen war der Anteil der Responder gemäß ACR20-Kriterien in allen aktiven Behandlungsgruppen höher als in der Placebo-Gruppe (Abb. 2). In ähnlicher Weise besserte sich auch die Zahl der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke sowie die funktionelle Beeinträchtigung in allen aktiven Behandlungsgruppen. Beispielsweise sank die Zahl der schmerzhaften Gelenke hier um Werte zwischen 11,2 und 12,6 (Placebo 8,1).

In einer weiteren, sechsmonatigen Studie war die Schmerzlinderung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit 20 oder 40 mg/Tag Valdecoxib ähnlich ausgeprägt wie mit zweimal täglich 75 mg Diclofenac.

Als Ergebnis dieser und weiterer klinischer Studien wird für Valdecoxib zum Einsatz bei Arthrose und rheumatoider Arthritis eine Tagesdosis von einmal 10 mg empfohlen, die bei Bedarf verdoppelt werden kann. Zur Behandlung der primären Dysmenorrhö beträgt die empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich.

### Nebenwirkungen

Zu den häufigen (1 bis 10 %) Nebenwirkungen von Valdecoxib gehören Mundtrockenheit, Hypertonie, periphere Ödeme und Magen-Darm-Beschwerden. Ödeme und Hypertonie sind eine mögliche Nebenwirkung aller nicht-steroidalen Antirheumatika und Folge der Prostaglandin-Synthesehemmung

in der Niere. Beispielsweise betrug die Inzidenz neu aufgetretener Hypertonie bei mehrmonatiger Behandlung mit 10 mg/Tag Valdecoxib etwa 1,6 %, mit 20 mg/Tag Valdecoxib 2 % und mit Diclofenac 2,5 %.

Seltener als konventionelle nichtsteroidale Antirheumatika führen COX-2-Hemmer zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Das zeigte sich auch für Valdecoxib. Subjektive Beschwerden waren beispielsweise seltener als bei Diclofenac-Behandlung (ca. 8 % vs. 17 %). In einer Doppelblindstudie mit 1052 Arthrose-Patienten wurde nach zwölfwöchiger Behandlung endoskopisch nach Ulzera ( $\geq 3$  mm Durchmesser) im Magen und Duodenum gefahndet. Mit 10 und 20 mg/Tag Valdecoxib lag die Inzidenz gastroduodenaler Ulzera auf Placebo-Niveau (5 bzw. 4 % vs. 7 %), mit dreimal täglich 800 mg Ibuprofen bei 16 %, mit zweimal täglich 75 mg Diclofenac bei 17 %.

### Weitere Entwicklungen

Es gibt inzwischen eine Reihe von Studien zum Einsatz von Valdecoxib zur perioperativen Schmerztherapie. Nach mundchirurgischen Eingriffen konnte Valdecoxib dosisabhängig den Anteil der Patienten, die nach weiterer schmerzstillender Medikation verlangten, verringern und den Zeitpunkt, zu dem weiteres Analgetikum verlangt wurde, hinauszögern. Im Vergleich zu Oxycodon/Paracetamol (10 mg/100

mg) hielt die Analgesie mit 20 oder 40 mg Valdecoxib länger an, nachdem die Schmerzstillung in allen Gruppen nach etwa einer halben Stunde eingesetzt hatte. In den Valdecoxib-Gruppen kam es wesentlich seltener zu Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Somnolenz trat hier anders als mit Oxycodon/Paracetamol nicht auf.

Ebenfalls bei mundchirurgischen Eingriffen trat eine wahrnehmbare Schmerzlinderung mit 40 mg Valdecoxib schneller ein als mit 50 mg Rofecoxib (34 vs. 55 min).

Der Nutzen einer präoperativen Gabe von Valdecoxib wurde unter anderem in einer Placebo-kontrollierten Studie mit 220 Patienten untersucht, die sich einer orthopädischen Operation (Ballenabtragung am Fuß) unterziehen mussten. Valdecoxib verzögerte den Zeitpunkt, zu dem weitere schmerzstillende Medikation verlangt wurde, von rund 3 Stunden auf 7 bis 8 Stunden, und erhöhte dosisabhängig den Anteil der Patienten, die während der ersten 24 Stunden gar keine analgetische Bedarfsmedikation benötigten (Placebo 0 %, 20 mg 12 %, 40 mg 22 %, 80 mg 29 %).

Je nach Erfordernissen ist auch vorstellbar, präoperativ Parecoxib parenteral einzusetzen und postoperativ die Analgesie mit Valdecoxib oral fortzusetzen. Dieses Prinzip wurde zum Beispiel bereits erfolgreich bei laparoskopischer Cholezystektomie eingesetzt.

### Quellen

- Prof. Dr. med. J. Fauler, Dresden, Dr. med. U. Junker, Remscheid, Priv.-Doz. Dr. med. M. Gaubitz, Münster, Einführungspresskonferenz Bextra®, Berlin, 9. Mai 2003, veranstaltet von Pfizer/Pharmacia.
- Bensen W, et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002;41:1008-16.
- Fachinformation Bextra®, Stand März 2003.
- Ormrod D, et al. Valdecoxib. *Drugs* 2002;62:2059-71.
- Sikes DH, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1101-11.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Amiodaron in der Notfalltherapie unverzichtbar

Amiodaron ist ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, das sowohl bei supraventrikulären als auch bei ventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen wirkt. Unverzichtbar ist die Substanz bei therapierefraktärem Kammerflimmern und für die Dauertherapie von Patienten mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

Das Antiarrhythmikum Amiodaron (Cordarex®; Abb. 1) besitzt ein komplexes Wirkprofil. Neben seinem Klasse-III-Effekt (Verlängerung der Aktionspotentialdauer v. a. durch Blockade von Kaliumkanälen) zeigt es auch Natrium- und Calciumkanal-blockierende sowie Alpha- und Beta-Rezeptoren-hemmende Wirkungen. Vorteilhaft ist, dass die Substanz kaum negativ inotrop wirkt und nur eine sehr geringe proarrhythmogene Wirkung besitzt. Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums eignet sich Amiodaron sowohl für die Therapie supraventrikulärer als auch ventrikulärer tachykarder Herzrhythmusstörungen. Unverzichtbar ist Amiodaron bei der notfallmäßigen Behandlung von Patienten mit *therapierefraktärem Kammerflimmern*. In einer Plazebo-kontrollierten randomisierten Studie konnte durch die Gabe von 300 mg Amiodaron i.v. nach dreimaliger erfolgloser Defibrillation der Anteil der reanimierten Patienten, die lebend die Klinik erreichten, signifikant von 34 % auf 44 % erhöht werden.

Darüber hinaus eignet sich Amiodaron aber auch für die Therapie von Patienten mit *malignen ventrikulären Tachykardien*. Amiodaron zeigte bei dieser Indikation eine hohe Effektivität bei einer relativ niedrigen Rate von Torsade-de-Pointes-Tachykardien (< 1 %).

Für die *parenterale Applikation* von Amiodaron kommen drei Dosierungsschemata in Betracht:

- Bei der Behandlung von therapierefraktärem Kammerflimmern unter Reanimationsbedingungen empfiehlt sich die Bolusinjektion von 300 mg Amiodaron über mindestens 3 Minuten.

- Bei rezidivierenden ventrikulären Tachykardien oder Vorhofflimmern empfiehlt sich eine Kurzinfusion mit 150 bis 300 mg Amiodaron in 250 ml Glucose-Lösung über mindestens 10 bis 20 Minuten.
- Zur Einleitung einer Dauertherapie bei nicht akut vital bedrohlichen Herzrhythmusstörungen empfiehlt sich die Gabe von 1050 mg Amiodaron als Infusion in 250 bis 500 ml Glucose 5 % über 24 Stunden.

Ist nach der intravenösen Notfalltherapie eine dauerhafte orale Amiodaron-Therapie indiziert, so sind für die *Umstellung* zwei Strategien möglich: Entweder wird parallel zur Dauerinfusion mit der oralen Therapie in einer Dosierung von 600 mg/Tag begonnen und die Infusion weitergeführt, wobei die Tagesdosis von 1050 mg beibehalten wird, bis eine Sättigung von 12 bis 15 g erreicht ist, oder die Infusionsbehandlung wird nach dem 7. Tag abgesetzt und die orale Weiterbehandlung erfolgt mit 200 bis 400 mg/Tag.

Die intravenöse Gabe von Amiodaron sollte grundsätzlich nur unter intensivmedizinischen Bedingungen mit EKG-Monitoring und Blutdrucküberwachung erfolgen. Zur Vermeidung einer Phlebitis sollte das Medikament nur über einen zentral-venösen Zugang appliziert werden. Auch sollte Amiodaron nur mit 5%iger Glucose-Lösung zubereitet werden. Wegen des Risikos chemischer Wechselwirkungen sollte Amiodaron nicht parallel zu Aminophyllin, Mezlocillin, Cefamandol, Cefazolin, Heparin-Natrium, Natriumacetat oder Chindinguconat gegeben werden.

*Kontraindiziert* ist Amiodaron bei vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen, Sinusbradykardien (Frequenz < 60/min)

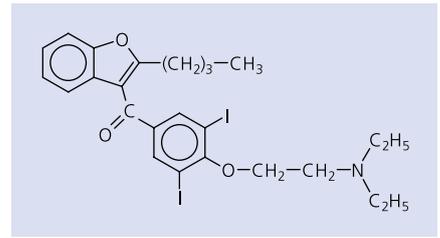


Abb. 1. Amiodaron

und sinuatrialen und/oder atrioventrikulären Leitungsstörungen (AV-Blockierungen II. und III. Grades). Gleiches gilt bei einer bestehenden Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer-Therapie, bei einer Iod-Allergie oder einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Amiodaron. Auch bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption, bei stillenden Müttern und bei Neu- und Frühgeborenen ist Amiodaron kontraindiziert. Treten unter der Amiodaron-Infusion Torsade-de-Pointes-Tachykardien oder eine Verlängerung der QT-Zeit > 550 ms auf, so sollte die Therapie sofort abgebrochen werden.

Unter einer Amiodaron-Therapie können sowohl kardiale als auch extrakardiale *Nebenwirkungen* auftreten. Die Gesamtinzidenz solcher unerwünschten Begleitwirkungen liegt bei 25 %. Zu den *kardialen Nebenwirkungen* gehören *Leitungsstörungen*, vor allem bradykarde Herzrhythmusstörungen, die *negative Inotropie* und die *Proarrhythmie*. Im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika ist die negativ-inotrope und proarrhythmogene Komplikationsrate relativ gering. Trotz der guten hämodynamischen Verträglichkeit kann sich jedoch auch unter Amiodaron eine Herzinsuffizienz neu entwickeln oder verschlechtern.

Zwar nicht nach einer einmaligen Bolusgabe, aber bei einer Dauertherapie erhöht Amiodaron die *Defibrillationsschwelle*. Dies ist von praktischer Bedeutung bei Patienten mit einem automatischen implantierbaren Defibrillator (AICD); nach Einleitung einer Amiodaron-Therapie muss die Funktion eines solchen Systems kontrolliert werden. Darüber hinaus müssen mögliche *Interaktionen* berücksichtigt werden. So kann Amiodaron zu einem Anstieg des *Digoxin-Spiegels* und zur Wirkungsver-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

stärkung einer *oralen Antikoagulation* führen. Eine gleichzeitige *Betablocker-Therapie* verstärkt die Bradykardie-neigung und bei Gabe eines *Calciumantagonisten* mit elektrophysiologischer Begleitwirkung können Leitungsstörungen auftreten.

Die *extrakardialen Nebenwirkungen*, die nur bei einer Dauertherapie auftreten, betreffen Augen, Haut, Schilddrüse, Lunge, Magen-Darm-Trakt und das Nervensystem. Sie führen nicht selten zum Therapieabbruch. Eine relativ harmlose Nebenwirkung sind *Cornea-Ablagerungen*, die bei fast allen Patienten 10 Tage nach Beginn der Behandlung auftreten. Der Pathomechanismus ist noch unklar. Ein Therapieabbruch ist jedoch nur bei sehr dichten Ablagerungen und/oder Visusverlust angezeigt. Die Veränderungen am Auge sind dann vollständig reversibel.

Relativ häufig ist auch die *Photosensibilität*, deren Pathomechanismus ebenfalls ungeklärt ist. Deshalb empfiehlt sich während der Amiodaron-Therapie ein Schutz vor ultravioletten Strahlen. Eine grau-blaue *Pseudozyanose* als Folge der Akkumulation von Lipofuszin und Iodid in der Haut ist relativ selten und erfordert nur bei starker kosmetischer Beeinträchtigung einen Therapieabbruch.

Eine der gefürchtetsten Nebenwirkungen bei einer Dauertherapie sind *Schilddrüsenfunktionsstörungen* in Form einer Hypo- oder einer Hyperthyreose. Bei der Hyperthyreose spielen autoimmunologische, toxische und Iod-induzierte Vorgänge eine Rolle. Die Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln sich meist bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenenerkrankung. Die Hyperthyreose entsteht dadurch, dass die Umwandlung von T4 nach T3 gehemmt wird. Außerdem werden vermehrt Schilddrüsenhormone aus der

Schilddrüse freigesetzt. Typisch für die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose ist die anfänglich atypische Symptomatik. Da unter Amiodaron auch isolierte T4-Erhöhungen ohne Symptomatik auftreten können, erfordert die Diagnostik die Bestimmung von TSH, fT4 und fT3.

Bei Auftreten einer klinisch manifesten Hyperthyreose muss Amiodaron sofort abgesetzt und eine thyreostatische Therapie eingeleitet werden. Zusätzlich empfiehlt sich die Gabe eines Glucocorticoids. Eine operative Therapie ist nur in Ausnahmesituationen erforderlich.

Relativ selten, aber sehr gefürchtet ist die Amiodaron-bedingte *Lungenfibrose*, die in Einzelfällen sogar tödlich verläuft. Ein sofortiges Absetzen des Antiarrhythmikums ist unumgänglich; die interstitiellen Lungenveränderungen bilden sich dann innerhalb von Wochen bis Monaten weitgehend zurück.

Auch am *Gastrointestinaltrakt* können unter Amiodaron eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen auftreten. Das Spektrum reicht von leichten Störungen wie Übelkeit und Erbrechen bis hin zur Cholestase, Cholangitis, Hepatitis, Fibrose und Zirrhose. Bei rund 20 % der Patienten treten unter Amiodaron Transaminasenerhöhungen auf. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Medikaments erforderlich.

Auch die *zentral-nervösen* Nebenwirkungen sind vielgestaltig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Tremor, Dyskinesie, Myopathie und periphere Neuropathie.

#### Quelle

Prof. H.-J. Trappe, Herne, Vortrag „Amiodaron-Therapie in der Intensivmedizin“ im Rahmen des Seminarkongresses Interdisziplinäre Intensivmedizin, Garmisch-Partenkirchen, 9. bis 14. März 2003.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## 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

#### Redaktion

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

**Regelmäßige Textbeilage:** Neue Arzneimittel

#### Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245  
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,  
Tel. (07 11) 25 82-2 42

#### Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Allertal, 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. I. 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:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 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