

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken**

**Epilepsie: Erfahrungen mit Zonisamid 5 Jahre nach Zulassung**

**Die Therapie der chronischen Obstipation**

**Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Bevacizumab**

**Magenkarzinom: Docetaxel-haltige Chemotherapie auch bei Älteren einsetzbar**

**Antidiabetische Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion**



# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
28. Jahrgang · Heft 11  
November 2010

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.

**Signifikanz gleich Relevanz?** 333

## Übersichten

Ingo Stock, Bonn

**Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken** 334

Eine Herausforderung für die antibakterielle Therapie

## Zertifizierte Fortbildung



Andreas Disko und Günter Krämer, Zürich

**Zonisamid: Erfahrungen 5 Jahre nach Zulassung** 345

Viola Andresen und Peter Layer, Hamburg

**Die Therapie der chronischen Obstipation** 353

## Referiert & kommentiert

### Aus Forschung und Entwicklung

**Aus Forschung und Entwicklung** 358

Omacetaxin: Neue Therapie für Patienten mit Imatinib-resistenter CML?

### Therapiehinweise

**Therapiehinweise** 358  
Bakterielle Meningitis: Additive Behandlung mit Dexamethason erbringt keinen zusätzlichen Nutzen

### Kongresse, Symposien, Konferenzen

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 359  
Postmenopausales fortgeschrittenes Mammakarzinom: Längeres progressionsfreies Überleben mit 500 mg Fulvestrant – Fortgeschrittenes Mammakarzinom: Monotherapie mit Eribulin verlängert Gesamtüberleben – Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Bevacizumab – Blockade des EGF-Rezeptors: Panitumumab beim kolorektalen Karzinom – Magenkarzinom: Docetaxel-haltige Chemotherapie auch bei Älteren einsetzbar – Diabetes mellitus: Antidiabetische Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion – Asthma bronchiale: Der Phänotyp als Therapie-Lotse

## Impressum

368

## Signifikanz gleich Relevanz?

In jedem Heft dieser Zeitschrift werden Daten aus der aktuellen Literatur zu klinischen Studien referiert. Ebenso werden Befunde, die auf Kongressen oder auf in der Regel vom Hersteller des betreffenden Produkts gesponserten Pressegesprächen vorgestellt werden, präsentiert. Bereits bei Originalpublikationen in renommierten Zeitschriften findet sich ein deutlicher Bias zugunsten von Studien mit positivem Ergebnis (Arch Int Med 2009;169:1022–3 und andere). Bei den Pressegesprächen ist dies wohl noch stärker der Fall. Auch die Autoren der Kommentare und Referate unterliegen oftmals der Vorstellung, dass positive Studienergebnisse von höherem Interesse für die Leser, also die potenziellen Nutzer der jeweiligen Therapeutika sind. Dementsprechend werden häufig Studien – insbesondere aus dem Bereich der Hämatologie/Onkologie – dargestellt, die einen statistisch signifikanten Vorteil der additiven Gabe einer neuen, meist ökonomisch anspruchsvollen Substanz zu einer bereits etablierten Therapie zeigen. Für den mit Statistik weniger vertrauten Leser häufig verwirrend sind die verwendeten Parameter für die Wirkung, noch mehr aber die Frage, ob ein Effekt, der bei einer Fallzahl von 500 bis 1 000 Patienten signifikant ist, auch von praktischer Relevanz im Einzelfall ist.

Ein gutes Beispiel ist die Gabe des Tyrosinkinasehemmers Erlotinib additiv zu Gemcitabin im Vergleich zu alleiniger Gemcitabin-Gabe bei metastasiertem Pankreaskarzinom (Moore MJ et al. J Clin Oncol 2007;25:1960–6):

Für das Gesamtüberleben ergab sich ein Hazard-Ratio (Vergleich eines Ereignisseintritts über einen definierten Zeitraum) von 0,82 mit einem 95%-Konfidenzintervall, das knapp unterhalb von 1,0 endete (0,69 bis 0,99), und einem p-Wert  $< 0,038$ . Damit war die Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Gemcitabin-Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant überlegen. Betrachtet man nun das mediane Gesamtüberleben (aufgrund der Kaplan-Meier-Analyse geschätzter Zeitpunkt, zu dem 50% der Todesereignisse eingetreten sind), betrug der Unterschied zwischen Gemcitabin alleine mit 5,91 Monaten und der Kombinationstherapie mit 6,24 Monaten etwa 10 Tage. Somit ist für die gesamte Patientenpopulation der Studie (569 Patienten) die Relevanz dieses Effekts zumindest zu hinterfragen.

Zweifelsohne ist der Effekt der Substanz bei Patienten mit einer ausgeprägten Nebenwirkung (schwerer Hautausschlag) deutlicher. Für diese Patienten ist der Therapieeffekt also relevant, leider aber auch das Ausmaß der Nebenwirkungen. Therapien, die vor allem bei einer Subgruppe der Betroffenen wirksam sind, können einen geringeren Einfluss auf den initialen Kurvenverlauf haben, ihre Überlegenheit dann aber im späteren Kurvenverlauf zeigen. In diesem Fall ist das mediane Überleben der Subgruppe ähnlich dem der Gesamtgruppe; betrachtet man jedoch das Hazard-Ratio, das den gesamten Zeitraum der Observation erfasst, wird die Überlegenheit der Therapie sichtbar. Je nachdem welche Parameter in welcher Intensität referiert und kommentiert werden, ist das Bild der Relevanz also unterschiedlich. Ähnliche Beobachtungen lassen sich für die verschiedensten Untersuchungen und neu entwickelte Tumortheraeutika, aber auch für entzündungshemmende Medikamente machen.

Es wäre zu wünschen, dass in allen entsprechenden Mitteilungen in wissenschaftlichen Zeitschriften – am besten in einer übersichtlichen Tabelle – die verschiedenen Parameter, die zur Bewertung eines Effekts genutzt werden, als Ergebnis dargestellt und dann vom Autor des Referats oder Kommentars im Text bezüglich der Relevanz oder der Wirkungs-/Nebenwirkungsbeziehung interpretiert werden. Nur so ist es angesichts der Informationsflut dem Leser möglich, sich selbst ein Bild von der Relevanz beobachteter und mitgeteilter signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Therapiestrategien oder zwischen einer Substanz und einem Placebo zu machen und zu entscheiden, wie er diese in seiner Therapie nutzt und sie seinen Patienten kommuniziert. Ein signifikanter Effekt ist nicht immer relevant, und auch in Studien ohne signifikanten Gesamteffekt können relevante Effekte für Subgruppen verborgen sein.

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg

# Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken

## Eine Herausforderung für die antibakterielle Therapie

Ingo Stock, Bonn

Enterococcus faecalis und E. faecium gehören zu den wichtigsten Erregern nosokomial erworbener Erkrankungen. Neben Harnwegsinfektionen gehen vor allem Endokarditiden und septische Infektionen häufig auf diese grampositiven Bakterien zurück. Therapeutisch problematisch sind die zahlreichen natürlichen und erworbenen Antiinfektiva-Resistenzen von E. faecalis und E. faecium. Insbesondere die erworbene Aminopenicillin- und/oder Glykopeptid-Resistenz vieler E.-faecium-Stämme, aber auch die weit verbreitete sekundäre Aminoglykosid-„Hochresistenz“ stellen eine Herausforderung für die antibakterielle Therapie dar. Die Behandlung schwerer Enterokokken-Erkrankungen ist daher streng nach dem Antibiogramm auszurichten. Generell kommen für die Behandlung schwerer Erkrankungen durch Vancomycin-sensible Enterokokken Kombinationstherapien mit Penicillinen und Aminoglykosiden, Penicillinen und Cephalosporinen (bei Aminoglykosid-„Hochresistenz“) sowie Aminoglykosiden und Glykopeptiden (bei Aminopenicillin-Resistenz) infrage. Erkrankungen durch Vancomycin-resistente Erreger können mit Streptograminen (nur E. faecium), Linezolid und Tigecyclin therapiert werden.

Arzneimitteltherapie 2010;28:334–42.

Enterokokken gehören weltweit zu den häufigsten Erregern nosokomial erworbener Erkrankungen [53]. Insbesondere Harnwegsinfektionen, aber auch Endokarditiden, Sepsen und einige andere schwere Erkrankungen gehen vielfach auf Enterokokken zurück. Auf Intensivstationen deutscher Krankenhäuser gelten Enterokokken als viert-häufigste (Abb. 1), in deutschen Krankenhäusern ohne Berücksichtigung der Station sogar als zweit- bis dritthäufigste bakterielle Erreger nosokomialer Erkrankungen [12, 24, 39, 53]. In den letzten Jahren wurde in vielen europäischen Ländern eine weiter ansteigende Häufigkeit Krankenhaus-assoziiertes schwerer Enterokokken-Erkrankungen beobachtet (Beispiele: [30, 49]). Zu den wesentlichen Ursachen für die zunehmende Häufung dieser Erkrankungen gehö-

ren der stetig wachsende Anteil älterer und/oder immunsupprimierter Patienten und damit die steigende Zahl der intensivmedizinisch zu Betreuenden [38]. Eine adäquate intensivmedizinische Betreuung erfordert in der Regel eine breite und häufige Gabe von Antiinfektiva, unter denen die am häufigsten angewendeten Mittel jedoch nur eine geringe oder fehlende Wirksamkeit gegenüber Enterokokken besitzen. Die Anwendung vieler antibakterieller Antiinfektiva kann eine Selektion von Enterokokken nach sich ziehen, da diese gegenüber zahlreichen Wirkstoffen natürliche und erworbene Resistenzeigenschaften besitzen. Insbesondere die antibakterielle Therapie schwerer nosokomialer Erkrankungen durch multiresistente Enterococcus-faecium-Stämme ist eine besondere und im klinischen Alltag immer wichtiger werdende medizinische Herausforderung.

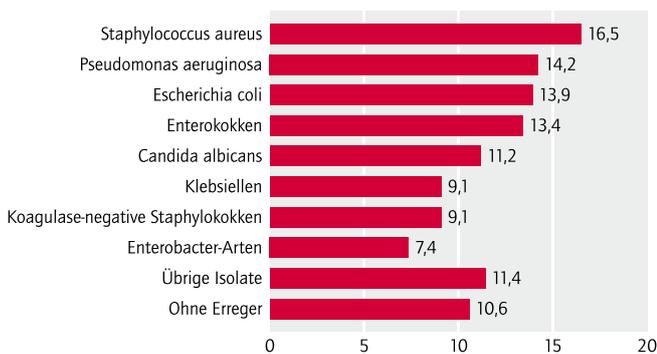


Abb. 1. Erregerspektrum auf deutschen Intensivstationen [12]  
Dargestellt ist der Anteil [%] der Infektionen mit dem Erreger bezogen auf 100 nosokomiale Infektionen

### Die Erreger

#### Allgemeine Eigenschaften

Enterokokken sind grampositive, Katalase-negative, fakultativ anaerobe Bakterien mit einer kugelförmigen Morphologie. Im mikroskopischen Bild erscheinen sie meist als kurze Ketten, seltener auch in Paaren (Abb. 2). Taxonomisch gesehen bilden die mehr als 30 bislang beschriebenen

Dr. rer. nat. Ingo Stock, An der Ohligsmühle 63, 53127 Bonn,  
E-Mail: Ingo\_Stock@web.de

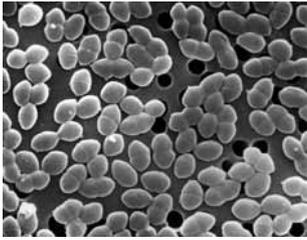


Abb. 2. Enterokokken, mikroskopisches Bild

Foto: CDC/Janice Haney Carr

Arten eine eigene, als Enterococcaceae bezeichnete Familie. Enterokokken zeigen auf festen bluthaltigen Kulturmedien keine oder eine unvollständige Hämolyse ( $\alpha$ -Hämolyse) und besitzen bis auf wenige Ausnahmen ein gemeinsames Antigen, das nach der sogenannten Lancefield-Serologie zur Gruppe D gehört (**Kasten**).

Ihr Name leitet sich von ihrem natürlichen Lebensraum ab; dies ist in erster Linie der Intestinaltrakt zahlreicher Säugetiere, einschließlich des Menschen, sowie das Verdauungssystem vieler Vogel-, Reptilien-, Fisch- und Insektenarten (griech. „enteron“ für „Darm, Dünndarm“). Die meisten Enterokokken können aber auch in der Umwelt überleben. So werden Enterokokken häufig aus Böden, auf denen Viehzucht betrieben wird, sowie aus Abwässern isoliert [17, 22]. Obwohl Enterokokken generell als eher schwach virulent eingeschätzt werden, gehören sie zu den klinisch bedeutendsten Krankheitserregern. Dies liegt zum einen an ihrer hohen Tenazität, also ihrer ausgeprägten Widerstandsfähigkeit gegenüber wechselnden Umweltfaktoren. So vermögen die meisten Enterokokken-Arten zwischen 10 und 45 °C zu wachsen und sind unempfindlich gegenüber Gallensalzen, alkalischen pH-Werten (Wachstum noch bei pH-Werten von bis zu 9,6) sowie hohen Kochsalzkonzentrationen [46, 55]. Letztere Eigenschaft erlaubt eine selektive Anreicherung dieser Bakterien in Gegenwart von 6,5% Natriumchlorid. Darüber hinaus sind Enterokokken relativ thermotolerant und überleben im Gegensatz zu vielen anderen bakteriellen Krankheitserregern auch eine thermische Behandlung bei 60 °C (für 30 Minuten) [55]. Die medizinische Bedeutung der Enterokokken geht andererseits auf die Resistenzeigenschaften dieser Mikroben gegenüber antibakteriellen An-

tiinfektiva zurück. Alle Enterokokken besitzen zahlreiche natürliche Antiinfektiva-Resistenzen, die sich von Art zu Art zum Teil unterscheiden. Neben dieser spezieabhängigen natürlichen Multiresistenz besitzen viele Stämme auch eine Reihe erworbener Resistenzeigenschaften.

### Erregerspektrum

Von den bislang bekannten Enterokokken-Arten haben *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* die mit Abstand größte medizinische Bedeutung. Obwohl nach wie vor *E. faecalis* die meisten nosokomialen Erkrankungen verursacht, tritt *E. faecium* mittlerweile nicht mehr wesentlich seltener als Krankheitserreger in Erscheinung. So war *E. faecalis* bis vor etwa 12 Jahren in Deutschland noch für etwa 90% aller nosokomialen Enterokokken-Erkrankungen verantwortlich [39]. Heute sind hingegen 10 bis 20%, in manchen Kliniken auch bis zu 40% aller Enterokokken-Isolate *E. faecium* zuzuordnen [24, 39]. Nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) stieg der Anteil der Enterokokken-Erkrankungen durch *E. faecium* allein zwischen 1998 und 2004 um etwa 15 Prozentpunkte (1998: 9,3%, 2001: 15,7%, 2004: 24,4% aller Enterokokken-Erkrankungen) [25]. Ein wesentlicher Grund für die steigende Anzahl von *E. faecium*-Erkrankungen ist die weltweite Ausbreitung des sogenannten klonalen Komplexes 17 (CC17), eines Ampicillin- und bisweilen auch Vancomycin-resistenten Stammes, der in den letzten Jahrzehnten in zahlreichen Ländern einschließlich Deutschland für eine Reihe nosokomialer Krankheitsausbrüche verantwortlich war (Beispiele: [28, 30, 49]).

Andere Enterokokken spielen aus klinischer Sicht nach wie vor keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Schätzungsweise 0,2 bis 2% aller Enterokokken-Erkrankungen gehen auf die sogenannten „Non-faecalis-non-faecium“-Enterokokken wie *E. casseliflavus* [36], *E. durans* [43], *E. gallinarum* [8] und *E. raffinosus* [18] zurück.

### Erkrankungen und Risikogruppen

*E. faecalis* und *E. faecium* sind, wie eingangs erwähnt, für eine Reihe unterschiedlicher Erkrankungen bzw. Infektionen verantwortlich. Hierzu gehören in erster Linie Harnwegsinfektionen, Sepsen, Endokarditiden, Peritonitiden, intraabdominale Abszesse, Katheter-assoziierte Infektionen und Wundinfektionen. Die meisten Erkrankungen werden ausschließlich oder vornehmlich im Krankenhaus erworben und betreffen häufig Patienten mit Immunsuppression, schweren Grunderkrankungen, intraabdominalen oder Herz-/Thoraxoperationen, Dauerkathetern und langen Krankenhausaufenthalten [39]. Personen unter einer vielschichtigen antibakteriellen Therapie sowie alte Menschen sind ebenfalls häufig betroffen. In den genannten Personengruppen sind Erkrankungen durch Enterokokken in der Regel besonders schwerwiegend und meist lebensbedrohlich [39]. Enterokokken-Erkrankungen entstehen bis auf wenige Ausnahmen endogen, das heißt, sie gehen aus der intestinalen Besiedlung des Menschen mit diesen Erregern hervor. Hierbei stellt die antibakterielle Therapie anderer Erkrankungen, insbesondere die orale Anwendung von Cephalosporinen, Carbapenemen und Chinolonen, einen wichtigen

#### Lancefield-Serologie

Die Lancefield-Serologie wird normalerweise für die Artendifferenzierung beta-hämolisierender Streptokokken (zum Beispiel *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*), also für *Streptococcus*-Spezies, die auf Blutagar eine vollständige Hämolyse zeigen, verwendet. Die meisten Enterokokken sind mit dieser Serologie ebenfalls zu erfassen, können jedoch nicht den jeweiligen Arten zugeordnet werden. Entscheidend für die Differenzierung ist ein Zellwand-Polysaccharid, die sogenannte C-Substanz („C“: engl. Abkürzung für *carbohydrate*), die den Bakterien als Zellwandschutz gegenüber unspezifischen Abwehrmechanismen des Wirts dient. Sie ist je nach Art oder Bakteriengruppe unterschiedlich aufgebaut. Nach Extraktion ist das Polysaccharid serologisch differenzierbar, so dass sich die Bakterien serologischen Gruppen zuordnen lassen. Die einzelnen Serogruppen werden nach einem auf Rebecca Lancefield zurückgehenden Schema (Lancefield-Serologie) mit lateinischen Großbuchstaben (A–H, K–V) gekennzeichnet. Im Gegensatz zu den humanmedizinisch besonders bedeutenden beta-hämolisierenden Streptokokken, die zu den Serogruppen A (*S. pyogenes*) und B (*S. agalactiae*) gehören, bilden Enterokokken zusammen mit einigen weniger klinisch relevanten Streptokokken die Serogruppe D.

Prädispositionsfaktor dar, da durch diese Antiinfektiva Enterokokken besonders häufig selektiert werden [13, 48].

Von besonderer klinischer Bedeutung sind Enterokokken als Erreger von Harnwegsinfektionen. Nach *Escherichia coli* sind sie die häufigsten Erreger nosokomial erworbener Harnwegsinfektionen. Schätzungsweise 10 bis 20% aller akuten Erkrankungen der Harnwege und vielfach mehr als 50% aller derartigen chronischen Infektionen gehen auf diese Mikroben zurück [46].

Nach Schätzungen werden zudem 3 bis 15% aller Endokarditiden und bis zu 30% der septischen Infektionen beim Erwachsenen von Enterokokken verursacht [46]. Die durch Enterokokken hervorgerufene Endokarditis geht mit einer hohen Letalität einher, die jedoch teilweise durch die bei den Betroffenen gleichzeitig auftretenden schweren Grunderkrankungen bedingt ist. Medizinisch besonders bedeutsam ist die durch *E. faecium* verursachte Sepsis, da sie mit einer höheren Sterblichkeitsrate als eine entsprechende *E. faecalis*-Sepsis assoziiert ist [13].

### Pathogenitätsmechanismen

In die Pathogenese der durch Enterokokken verursachten Erkrankungen sind zahlreiche Pathogenitätsfaktoren involviert, deren Ausbildung zum Teil vom individuellen Stamm abhängt. Die meisten dieser Faktoren dienen der Adhäsion, der Etablierung und Ausbreitung der Erreger im Gewebe. Ähnlich wie Staphylokokken und einige Streptokokken vermögen viele Enterokokken-Stämme Biofilme zu bilden. Zu den Pathogenitätsfaktoren gehören unter anderem die sogenannte Aggregationssubstanz, ein akzessorischer Kolonisationsfaktor, ein Enterokokken-Oberflächenprotein (*enterococcal surface protein*, ES-Protein, ESP), verschiedene Enzyme wie Gelatinasen, Serin-Proteasen und Hyaluronidasen, Zytolysine/Hämolysine, Kollagen-bindende Proteine, Bacteriocine sowie extrazellulär gebildete Superoxide [46, 53]. Bei den sich im Hospitalmilieu besonders gut ausbreitenden *E. faecium*-Stämmen des klonalen Komplexes 17 ist in der Regel das ES-Protein und/oder eine Hyaluronidase sowie die Sekretion von Bacteriocinen nachzuweisen [39].

### Natürliche Antiinfektiva-Resistenz

Bei der Behandlung von Erkrankungen durch *E. faecalis* und *E. faecium* muss die natürliche Resistenz dieser Bakterien gegenüber zahlreichen Antiinfektiva berücksichtigt werden (Tab. 1). Im Gegensatz zur erworbenen Resistenz ist die natürliche ein Spezies-abhängiges Merkmal und tritt demzufolge bei (fast) allen Stämmen einer Art auf [46].

Klinisch und therapeutisch bedeutsam sind insbesondere die natürlichen Resistenzen von *E. faecalis* und *E. faecium* gegenüber *Cephalosporinen* und einigen anderen Beta-Lactamen wie *Isoxazolympenicillinen* (zum Beispiel Oxacillin, Flucloxacillin) und *Monobactamen* (Aztreonam) [55]. Cephalosporine sind aufgrund des sogenannten Penicillinbindepoteins (PBP) 5 – eines spezifischen von Enterokokken gebildeten Penicillinbindepoteins, das nur eine verminderte Affinität zu diesen Beta-Lactamen aufweist, – nicht wirksam. Dies hat eine meist „hochgradige“ Resistenz der Erreger zur Folge.

Tab. 1. Natürliche und erworbene Antiinfektiva-Resistenzen von *E. faecalis* und *E. faecium*

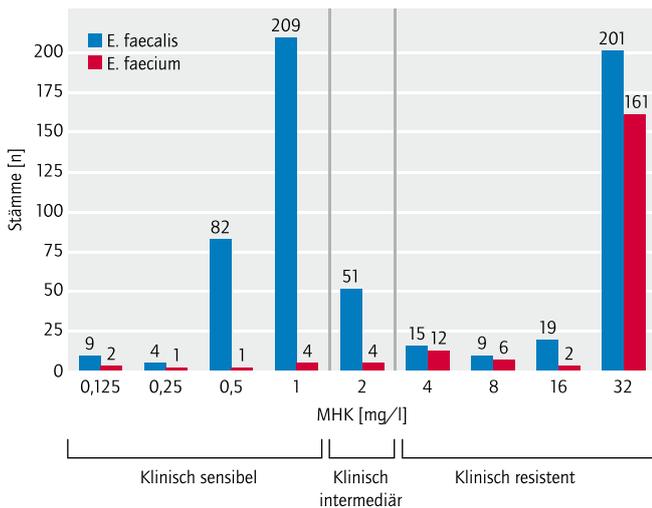
Antiinfektiva-Gruppe	Vorkommen	
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
<b>I. Natürliche Resistenzen</b>		
Cephalosporine	X	X
Isoxazolympenicilline	X	X
Monobactame	X	X
Aminoglykoside („niedriggradige“ Resistenz)	X	X
Polymyxine	X	X
Lincosamide	X	-
Streptogramine	X	-
Mupirocin	X	-
Chinolone	(X)	X
Glykopeptide <sup>1</sup>	-	-
<b>II. Erworbene Resistenzen</b>		
Aminopenicilline	Selten	Häufig
Aminoglykoside („hochgradige“ Resistenz)	Häufig	Häufig
Glykopeptide	Selten	Regional unterschiedlich häufig
Chinolone („hochgradige“ Resistenz)	Häufig	Häufig
Makrolide	Häufig	Häufig
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Häufig	Häufig
Rifampicin	Häufig	Häufig
Fosfomycin	Häufig	Häufig
Fusidinsäure	Häufig	Häufig
Tetracycline	Relativ häufig	Relativ häufig
Chloramphenicol	Selten	Selten
Streptogramine	- (natürliche Resistenz)	Relativ häufig
Linezolid	Selten (meist Einzelfälle)	Selten (meist Einzelfälle)
Tigecyclin	Selten (Einzelfälle)	Selten (Einzelfälle)

X: natürlich resistent; -: natürlich sensibel; (X): nach dem Resistenzgenotyp ggf. ebenfalls als natürlich resistent zu bewerten.

<sup>1</sup> *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* sind natürlich resistent gegenüber Vancomycin („niedriggradige“ Resistenz)

Eine natürliche Resistenz zeigen Enterokokken zudem gegenüber *Aminoglykosiden*. Diese Antiinfektiva können die Zellwand von Enterokokken nur in geringem Maße passieren, was zu einer „niedriggradigen“ Resistenz führt. Darüber hinaus bilden einige *Enterococcus*-Arten eine chromosomal kodierte Acetyltransferase (siehe unten), die ebenfalls zu einer „niedriggradigen“ Resistenz gegenüber bestimmten Aminoglykosiden beiträgt [7, 9, 55].

Viele Enterokokken-Arten zeigen auch eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber *Chinolonen*, wobei *E. faecium* im Gegensatz zu *E. faecalis* bereits als natürlich resistent ge-



**Abb. 3. Ciprofloxacin-Empfindlichkeit von E. faecalis und E. faecium**  
 Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) nach PEG-Daten aus dem Jahr 2004 [25]. E. faecium ist als natürlich resistent gegenüber Ciprofloxacin zu bezeichnen, da die natürliche Population (Stämme mit MHK-Werten zwischen 0,125 und 16 mg/l) als klinisch resistent zu bewerten ist [46]. E.-faecium-Stämme mit einer (sekundär erworbenen) „hochgradigen“ Ciprofloxacin-Resistenz zeigen MHK-Werte  $\geq 32$  mg/l (roter Balken rechts).

gegenüber den meisten Chinolonen zu bewerten ist (Abb. 3). Wesentlicher Grund für die schwache Aktivität von Chinolonen auf Enterokokken ist wahrscheinlich das natürliche Vorkommen von Resistenzgenen, die für Proteine kodieren, die die Topoisomerase II, eine wichtige Zielstruktur der Chinolone, vor einer inhibierenden Wirkung durch diese Antiinfektiva schützen können [4]. Da derartige Resistenzgene in E. faecalis nachgewiesen wurden, sollte diese Art ebenfalls als natürlicherweise Chinolon-resistent bezeichnet werden.

Abgesehen von der natürlichen Resistenz gegenüber vielen Beta-Lactamen, Aminoglykosiden und Chinolonen sind Enterokokken auch gegenüber Polymyxinen wie Polymyxin B oder Colistin natürlich resistent. Solche Antiinfektiva zeigen generell keine oder nur eine schwache Aktivität auf die meisten grampositiven Bakterien.

E. faecalis, nicht jedoch E. faecium, besitzt zudem eine natürliche Lincosamid- und Streptogramin-Resistenz. Die fehlende Wirkung von Lincosamiden und Streptograminen auf E. faecalis geht auf die natürliche Expression eines Spezies-spezifischen Effluxproteins, des sogenannten ABC-Transporters LSA, zurück [44].

Die natürliche „niedriggradige“ Vancomycin-Resistenz von E. gallinarum und E. casseliflavus, der sogenannte VanC-Phänotyp, ist aufgrund des seltenen Auftretens dieser Bakterien in der Klinik bislang von untergeordneter medizinischer Bedeutung. Die natürliche und erworbene Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken beruht auf einer Modifizierung des Angriffsorts für diese Antiinfektiva.

### Erworbene Antiinfektiva-Resistenz

Erworbene (sekundäre) Resistenzen gegenüber antibakteriellen Antiinfektiva spielen für die Therapie von Erkrankungen durch E. faecalis und E. faecium ebenfalls eine

wichtige Rolle. Während zahlreiche Sekundärresistenzen wie die Aminoglykosid-„Hochresistenz“ bei beiden Arten weit verbreitet sind, kommen andere wie die Aminopenicillin- oder Glykopeptid-Resistenz hauptsächlich bei E. faecium vor (Tab. 1, 2). Tabelle 2 zeigt die Resistenzsituation von E. faecalis und E. faecium gegenüber ausgewählten Antiinfektiva in Mitteleuropa nach den PEG-Daten aus dem Jahr 2007.

### Aminopenicilline

Der größte Unterschied in der Häufigkeit der Sekundärresistenz zwischen Stämmen von E. faecalis und E. faecium betrifft die Aminopenicillin-Resistenz. Auch wenn der Anteil Aminopenicillin-resistenter E.-faecalis-Stämme in Abhängigkeit von der Region variieren kann, zeigen weltweit in der Regel weniger als 5% aller klinischen E.-faecalis-Isolate eine Ampicillin- oder Amoxicillin-Resistenz. Studien aus den USA beispielsweise dokumentieren eine 1- bis 3%ige Ampicillin-Resistenzrate bei E. faecalis (Beispiele bei [50]). Demgegenüber sind insbesondere infolge der Ausbreitung des Ampicillin-resistenten CC17-E.-faecium-Klons derzeit weltweit mehr als 80% der klinischen E.-faecium-Stämme Aminopenicillin-resistent [28, 30, 49]. Nach PEG-Angaben betrug die Ampicillin-Resistenzrate bei E. faecium in Deutschland und Mitteleuropa 1995 noch 49% [24]. In den nachfolgenden Jahren wurde ein rascher Anstieg der Resistenzrate bis auf 89% im Jahr 2004 dokumentiert [24, 25]. Seitdem wird bei uns eine in etwa gleich bleibende Rate der Ampicillin-Resistenz bei E. faecium beobachtet [25]. Grundlage des in Deutschland bis vor Kurzem zu beobachtenden steilen Anstiegs der Resistenzrate ist ebenfalls die Ausbreitung des E.-faecium-Stammes CC17, der wahrscheinlich erstmalig im Mai 2003 in Krankenhäusern Südwestdeutschlands auftauchte [24].

Als Ursache der erworbenen Aminopenicillin-Resistenz wurden bei Enterokokken verschiedene Mechanismen beschrieben. Neben der Expression von Penicillinasen, also Penicilline inaktivierenden Beta-Lactamasen, sind dies eine verringerte Affinität bestimmter Penicillin-bindender Proteine für Beta-Lactame oder eine vermehrte Bildung dieser Proteine [31, 33, 35]. In Europa scheinen insbesondere Mutationen oder Rekombinationen im Penicillinbindepro-

**Tab. 2. Häufigkeit der erworbenen Antiinfektiva-Resistenz von E. faecalis und E. faecium in Mitteleuropa 2007 (gerundete Werte; PEG-Daten nach [25])**

Antiinfektivum	Anteil resistenter Stämme [%]	
	E. faecalis	E. faecium
Ampicillin	1,6 <sup>1</sup>	88 <sup>1</sup>
Teicoplanin	0	6,4
Vancomycin	0	11
Imipenem	2,5	89
Linezolid	0	0
Gentamicin – nur „hochresistente“ Stämme	30	35
Streptomycin – nur „hochresistente“ Stämme	36	43

<sup>1</sup>Daten gelten prinzipiell für alle Aminopenicilline (Ampicillin und Amoxicillin)

tein 5 für die Aminopenicillin-Resistenz klinischer E.-faecium-Stämme verantwortlich zu sein [21, 55].

**Aminoglykoside**

Von besonderem therapeutischem Interesse ist die sekundäre Resistenz von E. faecium und E. faecalis gegenüber Aminoglykosiden. Während Erkrankungen durch Stämme mit einer natürlichen Aminoglykosid-Resistenz durch Gabe von Aminoglykosiden in Kombination mit Beta-Lactamen therapiert werden können, gilt dies nicht für Erkrankungen durch Stämme mit einer (sekundär erworbenen) Aminoglykosid-„Hochresistenz“. Als „Hochresistenz“ ist meist eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von mindestens 2 000 mg/l des entsprechenden Antiinfektivums für den entsprechenden Erregerstamm definiert [6]. (Entsprechend wird von einer synergistischen Wirkung bei einer MHK ≤ 1 000 mg/l ausgegangen.)

Aminoglykosid-„hochresistente“ Enterokokken wurden erstmalig in den 1980er Jahren beschrieben [37] und sind heute weltweit weit verbreitet. Nach PEG-Angaben zeigen derzeit in Mitteleuropa 30% aller E.-faecalis- und sogar 35% aller E.-faecium-Stämme eine Gentamicin-„Hochresistenz“ [25].

Ursache der Aminoglykosid-„Hochresistenz“ von Enterokokken sind die sogenannten Aminoglykosid-modifizierenden Enzyme, die durch Übertragung von Acetyl-, Nukleotidyl- oder Phosphatgruppen bestimmte Aminoglykoside inaktivieren und entsprechend als Acetyltransferasen (AAC), Nukleotidyltransferasen (ANT) oder Phosphotransferasen (APH) bezeichnet werden. Zu den häufigsten bei E. faecalis und E. faecium vorkommenden Aminoglykosid-modifizierenden Enzymen gehört das sogenannte AAC(6<sup>+</sup>)-APH(2<sup>+</sup>)-Enzym, also ein bifunktionales, als Acetyl- und Phosphotransferase wirkendes Enzym, das vor allem Gentamicin, Amikacin, Kanamycin und Tobramycin inaktiviert [7, 57]. Durch die Expression des AAC(6<sup>+</sup>)-APH(2<sup>+</sup>)-Enzyms, dessen genetische Information durch Konjugation innerhalb beider Enterokokken-Arten leicht von Stamm zu Stamm übertragen werden kann, kommt es also faktisch zu einer „Hochresistenz“ gegenüber nahezu allen Aminoglykosiden, die für die antibakterielle Therapie schwerer Enterokokken-Erkrankungen eingesetzt werden.

**Glykopeptide**

Die erworbene und weit verbreitete Resistenz von E. faecium gegenüber Vancomycin und teilweise auch Teicoplanin stellt ein besonderes therapeutisches Problem dar. Dies ist vor allem deswegen so, weil entsprechende Stämme in der Regel fast immer auch gegenüber Aminopenicillinen und häufig auch gegenüber einer Reihe weiterer Antiinfektiva sekundär resistent sind (Tab. 3). Glücklicherweise weist in den meisten Ländern nach wie vor nur ein geringer Anteil der klinischen E.-faecalis-Stämme – in der Regel weniger als 2% der Isolate – eine Glykopeptid-Resistenz auf [25, 26, 39, 53].

Glykopeptid-resistente Enterokokken (GRE) bzw. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wurden erstmalig 1986 in Kliniken Frankreichs und Großbritanniens beobachtet [51] und kommen heute weltweit in nahezu allen Krankenhäusern vor. Als ursprüngliches Reservoir dieser Stämme gelten in Massentierhaltung aufgezogene Säugetiere, bei denen es als Folge der intensiven Anwendung des Vancomycin-Ana-

Tab. 3. Häufigkeit der erworbenen Antiinfektiva-Resistenz von Vancomycin-/Glykopeptid-resistenten E.-faecium-Stämmen (Deutschland, 2006/2007; gerundete Werte) (RKI-Daten nach [39])

Antiinfektivum	Anteil resistenter Stämme [%]	
	E. faecium, VanA (n = 433)	E. faecium, VanB (n = 118)
Ampicillin <sup>1</sup>	98	100
Erythromycin	98	97
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	65	87
Rifampicin	94	86
Fusidinsäure	61	72
Fosfomycin	71	61
Tetracyclin	13	14
Gentamicin – nur „hochresistente“ Stämme	12	20
Streptomycin – nur „hochresistente“ Stämme	13	36
Quinupristin/Dalfopristin	2,8	13
Chloramphenicol	7,2	2,5
Linezolid	0,7	0
Tigecyclin	0	0

VanA: Stamm ist Vancomycin- und Teicoplanin-resistent; VanB: Stamm ist Vancomycin-resistent, aber Teicoplanin-sensibel.

<sup>1</sup>Daten gelten prinzipiell für alle Aminopenicilline (Ampicillin und Amoxicillin)

logons Avoparcin, einer in der Tierzucht zum Teil bis in die 1990er Jahre hinein eingesetzten wachstumsfördernden Substanz, zu einer Selektion und Vermehrung Vancomycin-resistenter Stämme kam, die dann durch die Nahrungskette auf den Menschen übergingen [5, 22].

Die Häufigkeit Vancomycin-resistenter E.-faecium-Stämme variiert in Europa in Abhängigkeit von der Region zum Teil beträchtlich. Nach Angaben des European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems (EARSS) waren beispielsweise im Jahr 2007 in Griechenland und Irland mehr als 30% aller E.-faecium-Stämme Vancomycin-resistent, während im gleichen Zeitraum in den Beneluxländern und in Skandinavien weniger als 1% aller klinischen Isolate eine derartige Resistenz aufwiesen (Abb. 4).

In den meisten mitteleuropäischen Ländern wurde in den letzten zehn Jahren eine zunächst deutlich steigende und später in etwa gleich bleibende oder geringfügig sinkende Vancomycin-Resistenzrate bei E. faecium beobachtet. Während bei uns beispielsweise vor dem Jahr 2003 weniger als 5% aller E.-faecium-Stämme Vancomycin-resistent waren, wurden 2004 in mehreren Krankenhäusern Süddeutschlands Resistenzraten von bis zu 14% registriert [23]. In einer multizentrischen Antiinfektiva-Empfindlichkeitsstudie aus Deutschland, in der auch der Anteil Vancomycin-resistenter E.-faecium-Stämme ermittelt wurde, waren 2005 9,7% [26], 2007 18,3% [27] und 2009 11,9% [42] der betreffenden Isolate resistent. Die für das Jahr 2007 publizierte Resistenzrate erscheint dabei recht hoch; in einer ähnlich angelegten PEG-Studie wurde für das Jahr 2007 eine 11%ige Resistenzrate bei E.-faecium-Stämmen aus Deutschland und dem mitteleuropäischen Raum ermittelt [25].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

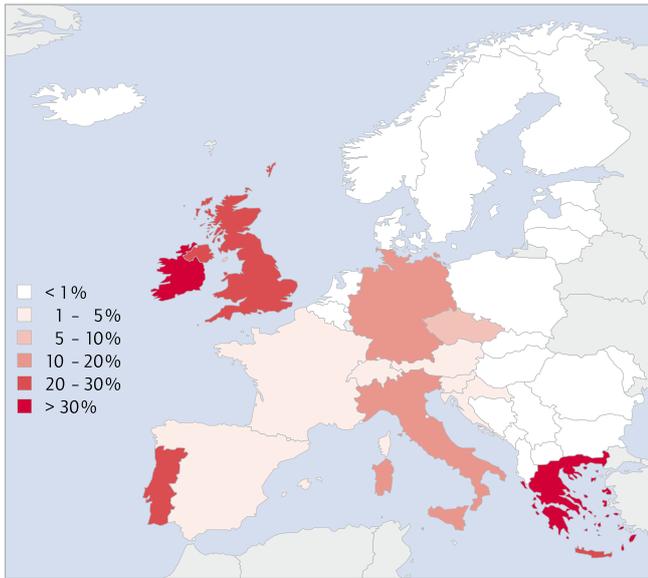


Abb. 4. Häufigkeit Vancomycin-resistenter *E. faecium*-Stämme in Europa (Daten nach [53])

Unter den Resistenzgenotypen, die eine erworbene Resistenz gegenüber Glykopeptiden bedingen, sind insbesondere der *vanA*- und der *vanB*-Genotyp verbreitet. Andere Genotypen, die zu einer Sekundärresistenz führen, sind nach wie vor selten. Stämme vom Genotyp *vanA* (VanA-Phänotyp) sind gegenüber Vancomycin und Teicoplanin resistent, Stämme des Phänotyps VanB zeigen hingegen eine Resistenz gegenüber Vancomycin, sind aber gegenüber Teicoplanin sensibel (Tab. 4). Bei den in den letzten Jahren bei uns und in vielen anderen Teilen der Welt gefundenen *E. faecium*-Isolaten wurde eine eindeutige Dominanz des VanA-Typs beobachtet [39, 53].

### Andere Antibiostatika

Erworbene Resistenzen von Enterokokken sind gegenüber allen therapeutisch eingesetzten Antibiostatika mit einer

potenziellen Enterokokken-Wirksamkeit bekannt. Neben den bereits beschriebenen Sekundärresistenzen ist beispielsweise auch die „Hochresistenz“ gegenüber Chinolonen bei Enterokokken weit verbreitet. Als Ursache der Ciprofloxacin-„Hochresistenz“ wurden bei *E. faecium* Mutationen in den Genen, die für die Topoisomerase II und die Topoisomerase IV kodieren, nachgewiesen [29, 55]. (Ebenso wie die Topoisomerase II ist auch die Topoisomerase IV eine wichtige Zielstruktur der Chinolone in grampositiven Bakterien.) Darüber hinaus kommen bei *E. faecalis*- und *E. faecium*-Stämmen häufig (oftmals bei mehr als 30% der Stämme) erworbene Resistenzen gegenüber Makroliden, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol), Rifampicin, Fusidinsäure und Fosfomycin vor [24, 39, 47]. Wie bereits erwähnt, werden besonders hohe Resistenzraten gegenüber diesen Antibiostatika bei Glykopeptid-resistenten *E. faecium*-Stämmen beobachtet (Tab. 3). Sekundärresistenzen von *E. faecium*-Stämmen gegenüber Streptograminen, Tetracyclinen und Chloramphenicol sind ebenfalls nicht selten; eine nosokomiale Ausbreitung Streptogramin-resistenter *E. faecium*-Stämme wurde kürzlich beschrieben [56].

In der Regel selten sind hingegen Sekundärresistenzen von Enterokokken gegenüber Antibiostatika, die zu den erst seit Kurzem verfügbaren Wirkstoffgruppen mit einer potenziellen Aktivität auf multiresistente grampositive Bakterien gehören, wie die Oxazolidinone und Glycylcycline. So waren bislang in allen größeren multizentrischen Studien zur antibakteriellen Empfindlichkeit von Enterococcus-Isolaten aus Deutschland und anderen mitteleuropäischen Ländern keine oder nur einzelne Stämme Linezolid-resistent (Beispiele: [25–27, 42]). Allerdings sind auch nosokomiale Ausbrüche mit Linezolid-resistenten Enterokokken bekannt [15]; in Einzelfällen wurde eine schnelle Resistenzentwicklung unter Linezolid-Therapie bei Infektionen mit *E. faecium* beschrieben [41]. Erworbene Resistenzen von Enterokokken gegenüber Tigecyclin sind bislang ebenfalls auf einzelne Fälle beschränkt [54]. In einer multizentrischen Studie aus Deutschland, in der unter anderem die Tigecy-

Tab. 4. Glykopeptid-Resistenz in Enterokokken: Genotypen, Phänotypen, Eigenschaften [mod. nach 55]

Phänotyp	VanA	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanC
Ligase-Gen	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanD</i>	<i>vanE</i>	<i>vanG</i>	<i>vanL</i>	<i>vanC</i>
MHK von Vancomycin [mg/l]	16–1 000	4–32 (–1 000)	64–128	8–32	16	8	2–32
MHK von Teicoplanin [mg/l]	(4–)16–512	0,5–1	4–64	0,5	0,5	Sensibel (ohne Wertangabe)	0,5–1
Expression	Induzierbar	Induzierbar	Konstitutiv	Induzierbar	Induzierbar	Induzierbar	Konstitutiv/ Induzierbar
Lokalisation	Plasmid/ Chromosom	Plasmid/ Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom?	Chromosom
Übertragbarkeit durch Konjugation	+/-	+/-	-	-	+	-	-
Vorkommen (Enterococcus-Art)	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> und viele andere Arten	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i>

MHK: minimale Hemmkonzentration

clin-Empfindlichkeit klinischer Enterokokken-Stämme, die in den Jahren 2005, 2007 und 2009 isoliert worden waren, untersucht wurde, waren keine Tigecyclin-resistenten E.-faecalis- oder E.-faecium-Stämme nachzuweisen [26, 27, 42].

## Therapeutische Möglichkeiten

Durch Enterokokken hervorgerufene Erkrankungen sind grundsätzlich antibakteriell zu therapieren. Aufgrund der zahlreichen natürlichen Resistenzen gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen und der besorgniserregenden epidemiologischen Situation der erworbenen Antiinfektiva-Resistenz sollte insbesondere die Therapie schwerer nosokomialer Enterokokken-Erkrankungen, die oft mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergehen, streng nach dem Antibiogramm ausgerichtet und eine Identifizierung des Erregers durchgeführt werden. Die sorgfältig zu kalkulierende Initialtherapie ist im Bedarfsfall so rasch wie möglich den Ergebnissen aus den Empfindlichkeitsbestimmungen anzupassen.

Aminopenicilline gelten als Standardtherapeutika bei leichteren Harnwegsinfektionen mit E. faecalis [55]. Bei schweren Erkrankungen durch E. faecalis, insbesondere der Endokarditis, gilt die Gabe eines Aminopenicillins oder Ureidopenicillins (insbesondere Mezlocillin) in Kombination mit einem Aminoglykosid (in der Regel Gentamicin) als Therapie der ersten Wahl. Diese Kombination wirkt trotz der natürlichen Aminoglykosid-Resistenz von E. faecalis, da das primär unwirksame Aminoglykosid in die Bakterienzelle eindringen kann, wenn die Zellwand durch die Wirkung des Beta-Lactams „aufgelockert“ ist. Die Kombinationstherapie sollte mindestens zwei bis drei Wochen eingesetzt werden, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Rezidivs möglichst gering zu halten [16, 34].

### Stämme mit Aminoglykosid-„Hochresistenz“

Eine synergistische Wirksamkeit von Aminoglykosiden und Beta-Lactamen ist nicht mehr gegeben, wenn der betreffende Erreger gegenüber dem eingesetzten Beta-Lactam sensibel, gegenüber dem therapeutisch relevanten Aminoglykosid jedoch „hochresistent“ ist (siehe oben). Als Erfolg versprechende therapeutische Option für schwere Erkrankungen durch Aminopenicillin-sensible Enterokokken mit Aminoglykosid-„Hochresistenz“ hat sich in den letzten Jahren eine hoch dosierte Kombinationstherapie von Ampicillin und Ceftriaxon herausgestellt. So wurde beispielsweise in einer kürzlich publizierten spanischen Studie nach sechswöchiger Anwendung dieser Kombination (Ampicillin i. v. 2 g alle 4 Stunden, Ceftriaxon i. v. 2 g alle 12 Stunden) eine klinische Heilungsrate von 71 % bei Patienten mit Endokarditiden durch Aminoglykosid-„hochresistente“ E.-faecalis-Stämme dokumentiert [11]. Eine solche Therapie ist nach den bisherigen Daten auch bei Patienten mit Endokarditiden durch E.-faecalis-Stämme ohne Aminoglykosid-„Hochresistenz“ erfolgreich einsetzbar und könnte daher eine wichtige Behandlungsalternative darstellen, wenn bei einer Standardtherapie das Absetzen des Aminoglykosids infolge einer nephrotoxischen Nebenwirkung erforderlich werden sollte [11, 32].

### Aminopenicillin-resistente Stämme

Eine synergistische Wirksamkeit wie bei Aminoglykosiden und Beta-Lactamen wird prinzipiell auch bei Anwendung von Aminoglykosiden in Kombination mit Glykopeptiden und anderen „zellwandaktiven“ Substanzen beobachtet, solange keine Aminoglykosid-„Hochresistenz“ und/oder eine Resistenz gegenüber dem „zellwandaktiven“ Wirkstoff vorliegt. Erkrankungen durch Aminopenicillin-resistente und Vancomycin-sensible E.-faecium- (und E.-faecalis-)Stämme werden daher meist mit einem Aminoglykosid in Kombination mit Vancomycin therapiert. Die zum Teil hohe Rate der Aminoglykosid-„Hochresistenz“ (siehe oben) kann die Erfolgsaussichten dieser Therapie jedoch einschränken.

### Vancomycin-resistente Stämme

Extrem problematisch ist die Therapie schwerer Erkrankungen durch Vancomycin-resistente E.-faecium-Stämme, da solche Erreger in der Regel auch Aminopenicillin-resistent sind und häufig außerdem eine „Hochresistenz“ gegenüber Aminoglykosiden und weitere Sekundärresistenzen aufweisen. Für die antibakterielle Therapie solcher Erkrankungen wurde bis vor wenigen Jahren vor allem die Streptogramin-Kombination Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) eingesetzt. Der hohe Stellenwert der Wirkstoffkombination (Beispiele bei [55]) ging infolge der Entwicklung neuer Reserve-Antiinfektiva wie Linezolid oder Tigecyclin, gegenüber denen Enterokokken meist nur niedrige Resistenzhäufigkeiten zeigen, stark zurück. Generell scheinen Linezolid und Tigecyclin eine gute Wirksamkeit bei schweren Erkrankungen durch Vancomycin-resistente E.-faecium-Stämme zu haben (Beispiele bei [10, 45, 58]). Allerdings liegen insbesondere zur Wirksamkeit von Tigecyclin bislang nur relativ wenig klinische Daten vor. Durch die Entwicklung von Linezolid und Tigecyclin wurde auch eine neue Therapieoption für die Behandlung von Erkrankungen durch (selten vorkommende) Vancomycin-resistente E.-faecalis-Stämme ermöglicht, bei denen aufgrund ihrer natürlichen Streptogramin-Resistenz kein Quinupristin/Dalfopristin eingesetzt werden kann. Allerdings liegen auch Kasuistiken vor, in denen eine Linezolid-Therapie schwerer Enterokokken-Erkrankungen nicht erfolgreich war, wie im Fall einer Endokarditis durch einen Vancomycin-resistenten E.-faecalis-Stamm [50].

Daptomycin, ein neues Lipopeptid, zeigt ebenfalls auf Vancomycin-resistente Enterokokken eine gute In-vitro-Wirksamkeit [40]. Über die In-vivo-Wirksamkeit von Daptomycin gibt es bislang allerdings widersprüchliche Daten [3, 52]. In einigen Fällen führte die klinische Anwendung von Daptomycin in Kombination mit Tigecyclin, so beispielsweise bei einer E.-faecium-Meningitis [19] oder einer Endokarditis durch einen Linezolid- und Vancomycin-resistenten E.-faecium-Stamm [20], zu einer Ausheilung der Erkrankung.

### Nosocomial acquired diseases due to Enterococcus faecalis and E. faecium – challenges in antibacterial therapy

Enterococcus faecalis and E. faecium are one of the most frequently encountered pathogens of nosocomial acquired diseases. Numerous urinary tract infections, endocarditis and sepsis cases are attributed to these gram positive, against changing environment conditions largely unsusceptible bacteria. Due to natural (intrinsic) and secondary (acquired) resistances of these bacteria to a wide range of antimicrobial drugs, antibacterial treat-

ment of enterococcal diseases is difficult. The acquired resistances of numerous *E. faecium* strains to aminopenicillins such as amoxicillin and ampicillin and/or classical glycopeptides such as vancomycin ( $\pm$  teicoplanin) as well as the high number of *E. faecalis* and *E. faecium* strains with high level aminoglycoside resistance represent a particular challenge for antimicrobial therapy. Therefore, treatment of severe enterococcal diseases has to be aligned with the antimicrobial susceptibility testing results. Suitable therapeutic options for treatment of severe diseases due to vancomycin-sensitive enterococci is the adjunction using penicillins and aminoglycosides, penicillins and cephalosporins (strains with high level aminoglycoside resistance) or aminoglycosides with glycopeptides (strains with aminopenicillin resistance). Severe enterococcal diseases due to vancomycin-resistant strains should be treated with streptogramins (dalfopristin/quinupristin, only *E. faecium*) or some of the recently established antimicrobial agents against multidrug resistant bacteria such as linezolid or tigecycline.

**Key words:** *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, urinary tract infections, endocarditis, sepsis, natural (intrinsic) resistance, acquired (secondary) resistance, multidrug resistance, aminopenicillin resistance, vancomycin/glycopeptide resistance, high level aminoglycoside resistance, antibacterial resistance pattern, penicillins, aminoglycosides, cephalosporins, glycopeptides, streptogramins, linezolid, tigecycline

### Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Literatur

- Arhin FF, Draghi DC, Pillar CM, Parr TR Jr., et al. Comparative in vitro activity profile of oritavancin against recent gram-positive clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4762–71.
- Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including beta-lactamase-producing and vancomycin-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2043–7.
- Arias CA, Torres HA, Singh KV, Panesso D, et al. Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an *Enterococcus faecium* strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2007;45:1343–6.
- Arsene S, Leclercq R. Role of a *qnr*-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3254–8.
- Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1:314–25.
- Caron F, Pestel M, Kitzis MD, Lemeland JF, et al. Comparisons of different beta-lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly beta-lactam-resistant and highly glycopeptides-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 1995;171:106–12.
- Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000;31:586–99.
- Contreras GA, DiazGranados CA, Cortes L, Reyes J. Nosocomial outbreak of *Enterococcus gallinarum*: untaming of rare species of enterococci. *J Hosp Infect* 2008;70:346–52.
- Costa Y, Galimand M, Leclercq R, Duval J, et al. Characterization of the chromosomal *aac(6)-II* gene specific for *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1896–903.
- Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 1):i17–i28.
- Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574–9.
- Geffers C, Zuschneid I, Sohr D, Rüdén H, et al. Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen: Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) aus 274 Intensivstationen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:15–9.
- Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, et al. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1054–9.
- Henry X, Amoroso A, Coyette J, Joris B. Interaction of ceftobiprole with the low-affinity PBP 5 of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:953–5.
- Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Eng J Med* 2002;346:867–9.
- Herzstein J, Ryan JL, Mangi RJ, Greco TP, et al. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1984;76:186–91.
- Iversen A, Kühn I, Franklin A, Möllby R. High prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Swedish sewage. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:2838–42.
- Jasovich A, Ganaha MC, Ebi C, García RD, et al. Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* successfully treated with linezolid: case report and review of literature. *Rev Argent Microbiol* 2008;40:204–7.
- Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ, McGuire JK, et al. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:379–81.
- Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med* 2007;2:343–4.
- Jureen R, Mohn SC, Harthug S, Haarr L, et al. Role of penicillin-binding protein 5 C-terminal amino acid substitutions in conferring ampicillin resistance in Norwegian clinical strains of *Enterococcus faecium*. *APMIS* 2004;112:291–8.
- Klare I, Konstabel C, Badstübner D, Werner G, et al. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol* 2003;88:269–90.
- Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:815–25.
- Klare I, Witte W, Werner G, Fahr A-M. *Enterococcus* spp. In: GERMAP 2008. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 1. Auflage. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, 2008. Online unter [http://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/00\\_doks\\_downloads/Germap\\_2008,template=raw,property=publicationFile.pdf/Germap\\_2008.pdf](http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/00_doks_downloads/Germap_2008,template=raw,property=publicationFile.pdf/Germap_2008.pdf)
- Kresken M, Hafner D, Schmitze FJ, Wichelhaus TA, et al. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1998/2001/2004/2007. Online unter [http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm).
- Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, et al. Empfindlichkeit klinischer Isolate häufig vorkommender Bakterienspezies gegenüber Tigecyclin. Ergebnisse einer multizentrischen Surveillance-Studie in Deutschland (G-TEST, 2005). *Chemother J* 2008;17:205–26.
- Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, et al. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007–11.
- Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:454–60.
- Leavis HL, Willems RJL, Top J, Bonten MJM. High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in *gyrA* and *parC* confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2006;44:1059–64.
- Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schönheyder HC, et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1203–6.
- Ligozzi M, Pittaluga F, Fontana R. Modification of penicillin-binding protein 5 associated with high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:354–7.
- Miro JM, Cervera C, Garcia-de-la-Maria C, Del Rio A, et al. Success of ampicillin plus ceftriaxone rescue therapy for a relapse of *Enterococcus faecalis* native-valve endocarditis and in vitro data on double beta-lactam activity. *Scand J Infect Dis* 2008;40:968–72.
- Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355–9.
- Olaisson L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–66.
- Ono S, Muratani T, Matsumoto T. Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2954–8.
- Pappas G, Liberopoulos E, Tsianos E, Elisaf M. *Enterococcus casseliflavus* bacteremia. Case report and literature review. *J Infect* 2004;48:206–8.

37. Patterson JE, Zervos MJ. High-level gentamicin resistance in Enterococcus: microbiology, genetic basis, and epidemiology. Rev Infect Dis 1990;12:644–52.
38. Robert Koch-Institut. Multi- und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Robert Koch-Institut, Fachbereich 13, Nosokomiale Infektionen. Online unter <http://www.rki.de>.
39. Robert Koch-Institut. Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007. Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung. Epidemiol Bull 2008;23:179–89.
40. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). BMC Infect Dis 2007;7:29.
41. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, et al. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an Enterococcus faecium infection. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:4217–9.
42. Seifert H. Meet-the-Expert Tygacil®: Antibiotikaresistenzen im Fokus – aktuelle Erkenntnisse aus der Langzeitstudie G-T.E.S.T. III, Wyeth Pharma im Rahmen des ECCMID, Wien, 13. April 2010.
43. Singer DA, Jochimsen EM, Gielerak P, Jarvis WR. Pseudo-outbreak of Enterococcus durans infections and colonization associated with introduction of an automated identification system software. J Clin Microbiol 1996;34:2685–7.
44. Singh KV, Malathum K, Murray BE. Disruption of an Enterococcus faecium species-specific gene, a homologue of acquired macrolide resistance genes of staphylococci, is associated with an increase in macrolide susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:263–6.
45. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin resistant enterococci: case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2005;41:1134–42.
46. Stock I. Bakterien, Viren, Wirkstoffe. Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner. Eschborn: Govi-Verlag, 2009.
47. Stock I, Wiedemann B. Untersuchungen zur natürlichen und erworbenen Antibiotika-Empfindlichkeit grampositiver Kokken. Bonn 1999/2000. [Unveröffentlichte Daten]
48. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission control. Int J Antimicrob Agents 2008;31:99–106.
49. Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, et al. Emergence of clonal complex 17 Enterococcus faecium in The Netherlands. J Clin Microbiol 2008;46:214–9.
50. Tsigrelis C, Singh KV, Coutinho TD, Murray BE, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecalis endocarditis: linezolid failure and strain characterization of virulence factors. J Clin Microbiol 2007;45:631–5.
51. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci [letter]. Lancet 1988;1:57–8.
52. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multi-drug-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2006;58:1208–14.
53. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill 2008;47:1–11.
54. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, et al. Tigecycline-resistant Enterococcus faecalis strain isolated from a German ICU patient. J Antimicrob Chemother 2008;61:1182–3.
55. Werner G, Klare I, Hübner J, Kern WV, et al. Vancomycin-resistente Enterokokken. Chemother J 2008;17:183–93.
56. Werner G, Klare I, Spencker FB, Witte W. Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a paediatric ward of a German hospital. J Antimicrob Chemother 2003;52:113–5.
57. Zarrilli R, Tripodi M-F, Di Popolo A, Fortunato R, et al. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. J Antimicrob Chemother 2005;56:827–35.
58. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001;33:477–82.

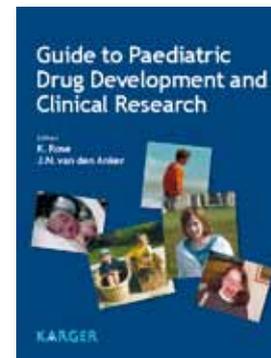
## — Bücherforum —

### Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research

Von Klaus Rose und John N. van den Anker (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2010. XX, 222 Seiten, 19 Abbildungen, 23 Tabellen. Gebunden. 115,50 Euro.

Der „Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research“ stellt eine umfassende Übersicht zu Themen in Verbindung mit der Arzneimittelforschung bei Kindern und Jugendlichen dar. Beide Herausgeber haben langjährige Erfahrung im Bereich klinischer Arzneimittelforschung bei Minderjährigen – Klaus Rose insbesondere im Bereich der pharmazeutischen Industrie, John N. van den Anker im Bereich der universitären Forschung. In Beiträgen werden die gesetzlichen Regelungen in Europa, Japan und den USA dargestellt und die Folgen dieser Gesetzgebung aufgezeigt. Pharmakologische Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen und deren Auswirkungen auf die Planung von Studien

und klinischen Prüfungen werden erläutert. Auf die Besonderheiten hinsichtlich ethischer und rechtlich regulatorischer Anforderungen, beispielsweise bei der Aufklärung über klinische Studien bei Minderjährigen, wird in einem eigenen ausführlichen Teil eingegangen. Anhand krankheitsspezifischer Kapitel – leider unter Ausparung der wichtigen Psychopharmakotherapie – werden exemplarisch Schwierigkeiten und besondere Anforderungen für klinische Prüfungen und Studien dargestellt. Insgesamt ist das Buch gut lesbar und jeder der Beiträge ist informativ und konzentriert sich auf relevante Aspekte, die sowohl für Neulinge auf dem Gebiet als auch für Experten zum Nachschlagen und „Auffrischen“ von Nutzen sind. Natürlich ergeben sich in manchen Kapiteln Redundanzen aufgrund der Thematisierung inzwischen gut bekannter Sachverhalte (z. B. des Themas „Off-Label-Use“), die aber nicht wirklich störend sind. Insgesamt ist das Buch empfehlenswert



für jeden, der sich mit pädiatrischer Pharmakologie, klinischen Prüfungen und der Arzneimittelentwicklung beschäftigt. Die Einbeziehung der Psychopharmakotherapie wäre für zukünftige Ausgaben wünschenswert, da dieses Feld zunehmende Bedeutung besitzt und gerade auch im Hinblick auf Langzeitsicherheitsaspekte besonders kritisch betrachtet wird, weshalb auch hier gut geplante Studien notwendig sind.

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Kölch,  
Ulm

# Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zu Enterokokken ist falsch?

- A Es handelt sich um grampositive, Katalase-negative, fakultativ anaerobe Bakterien
- B Sie gehören weltweit zu den häufigsten Erregern nosokomial erworbener Erkrankungen
- C Sie zeigen auf Blutagar keine oder eine unvollständige Hämolyse ( $\alpha$ -Hämolyse)
- D Eine 30-minütige thermische Behandlung mit 60 °C überstehen sie in der Regel nicht

### 2. Zu den häufig durch E. faecalis oder E. faecium ausgelösten Erkrankungen/Infektionen gehört nicht:

- A Harnwegsinfektion
- B Endokarditis
- C Konjunktivitis
- D Katheter-assoziierte Infektion

### 3. Welche Aussage zur Sepsis ist korrekt?

- A Bis zu 15 % der septischen Infektionen beim Erwachsenen sind durch Enterokokken bedingt
- B Die durch E. faecalis bedingte Sepsis geht mit einer höheren Sterblichkeitsrate einher als die E.-faecium-Sepsis
- C Ein wichtiger Prädispositionsfaktor einer durch Enterokokken bedingten Sepsis ist die antibakterielle Therapie anderer Erkrankungen, z. B. mit Cephalosporinen
- D Die meisten der durch Enterokokken bedingten Sepsis-Fälle sind ambulant erworben

### 4. Was ist kein Pathogenitätsfaktor der Enterokokken?

- A Aggregationssubstanz
- B Erythrogenes Toxin
- C Hyaluronidase
- D Enterokokken-Oberflächenprotein (ES-Protein)

### 5. Gegenüber welcher Antiinfektiva-Gruppe besitzt E. faecium keine natürliche Resistenz?

- A Lincosamide
- B Chinolone
- C Cephalosporine
- D Aminoglykoside

### 6. Gegenüber welchem Antiinfektivum erwirbt E. faecalis häufig Resistenzen?

- A Chloramphenicol
- B Tigecyclin
- C Rifampicin
- D Linezolid

### 7. Erworbene Antiinfektiva-Resistenz – welche Aussage ist korrekt?

- A Die Aminopenicillin-Resistenz kommt bei E. faecalis wesentlich häufiger vor als bei E. faecium

- B Ursache der Aminoglykosid-„Hochresistenz“ bei Enterokokken sind Aminoglykosid-modifizierende Enzyme
- C E.-faecium-Stämme sind seltener Glykopeptid-resistent als E.-faecalis-Stämme
- D Als Ursache der Ciprofloxacin-„Hochresistenz“ bei E. faecalis wurden Mutationen in den Genen für die Topoisomerasen II und IV nachgewiesen

### 8. Welche Aussage zur Therapie von Enterokokken-Infektionen ist falsch?

- A V. a. schwere nosokomiale Enterokokken-Erkrankungen sollten streng nach Antibiogramm behandelt werden
- B Aminopenicilline sind Standardtherapeutika bei leichter Harnwegsinfektionen mit E. faecalis
- C Bei Endokarditis durch E. faecalis gilt die Kombination eines Aminopenicillins mit einem Aminoglykosid als eine Therapie der ersten Wahl
- D Eine Kombinationstherapie mit Mezlocillin und Gentamicin bei Enterokokken-Endokarditis sollte über mindestens eine Woche fortgeführt werden

### 9. Therapie bei Aminoglykosid-„Hochresistenz“ – welche Aussage ist korrekt?

- A Bei Erkrankungen durch Enterokokken-Stämme mit sekundär erworbener Aminoglykosid-Resistenz muss zusätzlich zum Aminoglykosid ein Beta-Lactam gegeben werden
- B Eine Erfolg versprechende Therapieoption schwerer Erkrankungen durch Aminopenicillin-sensible Enterokokken ist Ampicillin/Ceftriaxon in hoher Dosierung
- C Ampicillin/Ceftriaxon darf keinesfalls bei Endokarditis durch E.-faecalis-Stämme ohne Aminoglykosid-„Hochresistenz“ eingesetzt werden
- D Amikacin ist gegen Aminoglykosid-„hochresistente“ Enterokokken in der Regel wirksam

### 10. Welches Antiinfektivum ist gegen Vancomycin-resistente E.-faecium-Stämme i. d. R. nicht wirksam?

- A Linezolid
- B Quinupristin/Dalfopristin
- C Tigecyclin
- D Ampicillin

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

### Lösungen aus Heft 9/2010:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Nosokomiale Erkrankungen durch Enterokokken

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002041970019; 1.1.–31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010)

für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. November 2010 bis  
15. Dezember 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Dezember 2010 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Zonisamid: Erfahrungen 5 Jahre nach Zulassung

Andreas Disko und Günter Krämer, Zürich

Zonisamid (Zonegran®) ist in Europa seit fünf Jahren als Add-on-Medikament für die Behandlung fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen zugelassen. Erfahrungen aus Asien und die Ergebnisse verschiedener Studien geben Hinweise auf einen möglicherweise breiteren Anwendungsbereich. In diesem Artikel werden die seit der Zulassung erschienenen Publikationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antiepileptikums kritisch zusammengefasst.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:345–52.*

Zonisamid wurde in Deutschland und den anderen Ländern der Europäischen Union im März 2005 und in der Schweiz im Oktober 2006 [19] als Zusatztherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fokaler Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen. In Studien wurde es darüber hinaus als Phasenprophylaktikum bei bipolar-affektiven Störungen, bei Tremor, bei Adipositas, als Komedikation bei Morbus Parkinson sowie zur Migräneprophylaxe eingesetzt [11].

Zonisamid ist ein Benzisoxazol-Derivat, das chemisch nicht mit anderen bekannten Antiepileptika verwandt ist (Abb. 1). Seine Wirkungsmechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Primär wirkt es über eine Inhibition spannungsabhängiger Natrium- und T-Typ-Calciumkanäle sowie eine Modulation der GABA-vermittelten neuronalen Inhibition. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Blockierung der Calcium-evozierten Glutamat-Antwort, eine Reduktion der Glutamat-vermittelten synaptischen Exzitation und eine Erleichterung der dopaminergen und serotonergen Neurotransmission. Im Tiermodell konnte zudem eine Neuroprotektion durch Schutz vor Radikalen nachgewiesen werden [34].

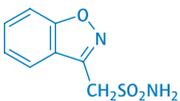


Abb. 1. Chemische Struktur von Zonisamid (1,2-Benzisoxazol-3-Methansulfonamid)

Der Zulassungsstatus variiert international beträchtlich. So ist Zonisamid in Japan bereits seit 1989 auf dem Markt und wird für fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierte Anfälle, tonisch-klonische und tonische Anfälle sowie atypische Absencen als Mono- und Zusatztherapeutikum für Erwachsene und Kinder  $\geq 1$  Jahr eingesetzt. Im Jahr 2000 erfolgte die Einführung in den USA als Zusatztherapie für Erwachsene  $> 16$  Jahre für fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung. 2005 erhielt Eisai schließlich die Zulassung für die Vermarktung in 25 europäischen Ländern für die gleiche Indikation wie in den USA,

jedoch erst ab einem Alter von 18 Jahren (Tab. 1). Die Zulassung erfolgte auf der Basis von vier Plazebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 845 Patienten, die zwischen 1983 und 2002 durchgeführt wurden.

Für die EU-Zulassung ausschlaggebend war eine Plazebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design, in der Sicherheit und Wirksamkeit von 100, 300 und 500 mg Zonisamid pro Tag als Zusatztherapie bei 351 Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie untersucht wurden [5]. Primäre Studienendpunkte waren die Reduktion der Frequenz komplexer partieller Anfälle sowie die Ansprechrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz um  $\geq 50\%$ ) unter 500 mg Zonisamid/Tag im Vergleich zu Plazebo. Sowohl bei der Reduktion der Anfallsfrequenz (51,2% vs. 16,3%;  $p < 0,0001$ ) als auch im Hinblick auf die Ansprechrate (52,3% vs. 21,3%;  $p < 0,001$ ) erwiesen sich 500 mg Zonisamid/Tag Plazebo als überlegen. 5% der mit 500 mg Zonisamid/Tag behandelten Patienten erreichten zumindest für die Zeitdauer der Beobachtung in der Studie völlige Anfallsfreiheit.

## Neue Daten zur Wirksamkeit

Seit der Zulassung wurde der weitere Behandlungserfolg bei über 1000 Patienten in acht offenen („open-label“) Verlängerungsstudien bis zu neun Jahre lang überwacht [21, 46]. Diese Studien ergaben, dass die Wirksamkeit von Zonisamid auch unter einer Langzeittherapie ohne Hinweise auf eine pharmakologische Toleranzentwicklung erhalten blieb.

Während die Zulassungsstudien in erster Linie hochgradig pharmakoresistente Patienten einschlossen, wurde in der paneuropäischen Studie ZEUS (Zonisamide in the european union study) die Wirksamkeit von Zonisamid in einer heterogenen, weniger therapierefraktären Population erwachsener Patienten untersucht [10]. Im Rahmen dieser offenen,

Dr. med. Andreas Disko, Dr. med. Günter Krämer, Schweizerisches Epilepsiezentrum, Bleulerstraße 60, 8008 Zürich, Schweiz, E-Mail: andreas.disko@swisepi.ch

Tab. 1. Übersicht über die verschiedenen Zulassungen von Zonisamid weltweit

Land/Zulassungs-jahr	Mono-/Add-on-Therapie	Indikation	Patientenalter
Japan 1989	+/+	- Fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung - Primär generalisierte Anfälle - Tonisch-klonische und tonische Anfälle - Atypische Absencen	Erwachsene und Kinder ≥ 1 Jahr
USA 2000	-/+	- Fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung	Erwachsene und Kinder ≥ 16 Jahre
Europa 2005	-/+	- Fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung	Erwachsene

nicht vergleichenden Studie wurden 281 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung beobachtet, die während einer achtwöchigen Screeningphase mindestens vier fokal beginnende Anfälle hatten und ein oder zwei weitere Antiepileptika in stabiler Dosierung einnahmen. Im Anschluss an eine Aufdosierungsphase, in der die Tagesdosis innerhalb von 6 Wochen anhand eines festen Schemas auf 300 mg erhöht wurde, konnte die Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Befund auf 200 mg reduziert oder in zwei einzelnen Schritten um jeweils 100 mg erhöht werden. Darunter zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz (primärer Studienendpunkt) um 41,1%; 44,2% der Patienten erreichten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥ 50% und 15,9% der Patienten waren völlig anfallsfrei (OC[observed cases]-Analyse). Zudem kam es zu einer Verbesserung des Schweregrads der einzelnen Anfälle und damit neben einer quantitativen auch zu einer qualitativen Verbesserung.

Für die Cochrane Library werteten Chadwick und Marson vier Studien zur Wirksamkeit von Zonisamid als Add-on-Therapie bei insgesamt 850 Patienten mit therapieresistenten partiellen Epilepsien aus. Ein signifikanter Therapieeffekt im Sinne einer 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz konnte mit einer Dosis von 300 bis 500 mg pro Tag nachgewiesen werden (Gesamtansprechrate vs. Placebo 2,44 [95%-Konfidenzintervall 1,81–3,30]). Die häufigsten Nebenwirkungen (Ataxie, Somnolenz, Schwindel, Agitation und Anorexie) traten ebenfalls signifikant häufiger auf als unter Placebo [6].

Die bisher noch nicht veröffentlichte ZADE(Zonisamid im Alltag deutschsprachiger Epilepsiepatienten)-Studie ist eine multizentrische, nicht interventionelle Praxisstudie, die 365 Patienten mit weniger schweren fokalen Epilepsien in Deutschland und Österreich einschloss, die mindestens ein Antiepileptikum als Basismedikation einnahmen. Aus Kongressberichten geht hervor, dass über einen Beobachtungszeitraum von acht Wochen eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% bei 78,6% der Patienten und um mehr als 75% bei 52,8% der Patienten erreicht werden konnte; 36% der Patienten wurden anfallsfrei. Unerwünschte Nebenwirkungen aus dem bekannten Spektrum (Tab. 2)

wurden bei 12,6% der Patienten registriert; 6,3% der Patienten mussten daher die Therapie vorzeitig beenden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte eine retrospektive Auswertung der Erfahrungen mit Zonisamid an der Klinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn nur bei 22% von 50 Patienten, die Zonisamid als Add-on-Therapie bei fokaler Epilepsie erhalten hatten, eine Verminderung der Anfallsfrequenz um ≥ 50%, weswegen es dort eher als Antiepileptikum der dritten Wahl eingestuft wurde. Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich allerdings um Patienten, die zuvor bereits hochgradig therapieresistent auch gegenüber anderen Antiepileptika gewesen waren [42].

In einer italienischen Studie zur Behandlung von Hirntumor-bedingten Epilepsien mit Zonisamid konnte eine sehr hohe Responderrate beobachtet werden (83,3%), allerdings wurde hierbei mit nur sechs Patienten eine sehr geringe Fallzahl einbezogen [24].

In einer US-amerikanischen retrospektiven Datenerhebung wurden die zehn am häufigsten verschriebenen Antiepileptika in der Behandlung von über 55-jährigen Patienten miteinander verglichen. Dabei wurden Daten zur Beibehaltung der Behandlung (12-Monats-Retentionsrate), zur Rate einer mindestens 12-monatigen Anfallsfreiheit sowie zu den auftretenden Nebenwirkungen erhoben. Die höchsten Retentions- und Anfallsfreiheitsraten wurden unter Lamotrigin und Levetiracetam erreicht. Zonisamid war mit einer Retentionsrate von 68,2% und einer 12-Monats-Anfallsfreiheitsrate von 22,2% mit den übrigen Antiepileptika mit Ausnahme von Oxcarbazepin, das schlechtere Ergebnisse erzielte, vergleichbar [1].

Insgesamt muss zu den neuen Daten zur Wirksamkeit festgehalten werden, dass sie ausnahmslos aus offenen sowie teilweise retrospektiven Studien stammen. Ein korrekter Wirksamkeitsnachweis ist damit ebenso wenig möglich wie ein Vergleich der Responderraten mit denjenigen der Zulassungsstudien.

## Anwendungserfahrungen außerhalb der europäischen Zulassungsbestimmungen

### Anwendung als Monotherapie

Es bestehen Hinweise darauf, dass Zonisamid auch über die der europäischen Zulassung entsprechenden Anwendungsgebiete hinaus eine Wirkung zeigt. So erreichten in einer retrospektiven koreanischen Studie von 60 nicht vorbehandelten Patienten mit unterschiedlichen Anfallstypen unter einer Monotherapie mit Zonisamid über mindestens 6 Monate (im Mittel 255 mg/d) 45% Anfallsfreiheit und weitere 33% eine Anfallsreduktion um mehr als 50%. Es zeigte sich jedoch eine hohe Nebenwirkungsrate im bekannten Spektrum (Tab. 2), insbesondere kam es zu neuropsychologischen Defiziten [32].

Ähnliche Zahlen für eine Anfallsfreiheit konnten in einer retrospektiven US-amerikanischen Studie mit 54 Patienten (sowohl Kinder als auch Erwachsene) unter einer Monotherapie mit Zonisamid (durchschnittlich etwa 200 mg/d) beobachtet werden. 15 der Patienten waren nicht vorbehandelt, die übrigen 39 hatten in der Vorgeschichte mindestens 2 Antiepileptika erhalten. In einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wurden 44,4% der Patienten anfallsfrei [27].

In einer weiteren US-amerikanischen retrospektiven Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Zonisamid sowohl als Add-on-Medikament als auch als Monotherapie getestet. Von den 90 Patienten, die Zonisamid 3 Monate lang eingenommen hatten und in die Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen wurden, erhielten 45 Zonisamid als Monotherapie in einer Dosierung von durchschnittlich 324 mg/d. Von diesen wurden etwa 56% anfallsfrei, weitere 20% zeigten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% oder mehr [39].

Schließlich kam es bei 64% von 77 pädiatrischen und erwachsenen Patienten einer japanischen, ebenfalls retrospektiven Studie unter einer Zonisamid-Monotherapie mit 200–250 mg/d zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% oder mehr, von diesen wurden 24% für einen Beobachtungszeitraum zwischen 6 und 180 Monaten anfallsfrei [14]. Einschränkend muss zu den Daten dieser vier Studien festgehalten werden, dass ihr retrospektives, nicht kontrolliertes und offenes Design nicht den Zulassungsanforderungen für eine Monotherapie genügt – hierzu sind prospektive, Plazebo-kontrollierte und randomisierte Doppelblindstudien erforderlich.

### Anwendung bei Kindern

Während Zonisamid in Europa nicht für die Behandlung von Kindern zugelassen ist, besteht in Japan ein weiteres Indikationsspektrum mit einer Anwendungsmöglichkeit ab dem 2. Lebensjahr (Tab. 1). In einer koreanischen retrospektiven Studie mit 163 Kindern mit einer therapierefraktären Epilepsie wurde durch Komedikation mit Zonisamid (mittlere Erhaltungsdosis: 8,2 mg/kg/d; Beobachtungszeit nach Behandlungsbeginn: mindestens 6 Monate) eine Reduktion der Anfallsfrequenz um > 50% bei 40,5% der Kinder mit fokalen Epilepsien und bei 51,2% der Kinder mit generalisierten Epilepsien erreicht. Zu Nebenwirkungen kam es bei 9,2% der Patienten. Neben dem bekannten Spektrum wurde zudem eine Pankreatitis beobachtet [20].

Im Gegensatz dazu wurde in einer englischen retrospektiven Studie bei 57 Kindern zwischen 1,3 und 18,5 Jahren mit unterschiedlichen Anfallsarten, -ätiologien und Epilepsiesyndromen eine niedrige Responderrate von nur 25,5% beobachtet, wobei keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Anfallsart bestanden. Die Patienten hatten durchschnittlich 5 mg Zonisamid/kg/d über einen Zeitraum von 12 Monaten erhalten. Das schlechtere Ansprechen wurde durch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit vielen refraktären Epilepsien und einem hohen Anteil von generalisierten Epilepsien erklärt [38].

In einer offenen italienischen Studie wurden von 82 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 3 bis 34 Jahren nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,9 Monaten 10,9% anfallsfrei, 37,8% erfuhren eine Besserung der Anfallsfrequenz um 50% und mehr. Die mittlere Tagesdosis von Zonisamid betrug in dieser Studie 5,7 mg/kg. Insgesamt war Zonisamid bei fokalen Epilepsien effektiver als bei generalisierten Epilepsien, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Die Wirksamkeit bei Kindern mit Dravet-Syndrom, myoklonisch-astatischer Epilepsie oder Lennox-Gastaut-Syndrom war – bei jeweils sehr niedrigen Fallzahlen – eher schwach [8].

In einer offenen deutschen Studie wurde ein Kollektiv von 24 Patienten zwischen 2 und 40 (im Mittel 12,5) Jahren mit therapierefraktärer Epilepsie mit Beginn vor dem 10. Lebensjahr und geistiger, meist auch körperlicher Behinderung über einen Zeitraum von durchschnittlich 55 Wochen mit Zonisamid behandelt, wobei die Erhaltungsdosis im Mittel bei 7,7 mg/kg/d lag. 58,3% der Patienten zeigten nach 8 Wochen eine Besserung der Anfallsfrequenz um 50%. Entgegen den Erfahrungen anderer Autoren zeigte sich jedoch bei mehr als einem Viertel dieser Patienten (28,6%) im weiteren Verlauf ein Wirkungsverlust, weshalb Zonisamid wieder abgesetzt wurde [16].

### Idiopathische generalisierte Epilepsien und spezielle Epilepsiesyndrome

Bisher wurden keine doppelblinden, randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Zonisamid bei idiopathischen generalisierten Epilepsien durchgeführt [12].

Erfahrungen in Japan lassen Hinweise auf eine möglicherweise gute Wirksamkeit bei verschiedenen Formen generalisierter Epilepsien erkennen [29, 35, 45].

Eine spanische Arbeitsgruppe untersuchte retrospektiv 13 Patienten mit unterschiedlichen Formen idiopathischer generalisierter Epilepsien, die im Zeitraum von 2006 bis 2008 in vier Zentren behandelt wurden. Wegen unerwünschter Nebenwirkungen beendeten zwei Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums die Behandlung. Nach sechs Monaten zeigte sich bei 66,6% der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50%, 58,3% waren anfallsfrei. Nach 12 Monaten zeigte sich bei 72,7% der Patienten, die noch Zonisamid in einer Dosierung von 100 bis 500 mg/Tag einnahmen, eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50%, 63,3% waren anfallsfrei [23]. In einer weiteren offenen, koreanischen Studie erhielten 17 Kinder mit West-Syndrom Zonisamid als Mono- oder Add-on-Therapie. Von diesen zeigten 42% der Kinder mit kryptogener und 40% der Patienten mit symptomatischer Epilepsie über einen Beobachtungszeitraum von 28 Tagen ein Sistieren der epileptischen Spasmen unter einer effektiven Dosis von 10 bis 22 mg/kg. Bei drei von sieben Kindern kam es jedoch im weiteren Verlauf zu einem Wiederauftreten der Anfälle [49].

In einer anderen offenen koreanischen Multicenter-Studie führte eine Add-on-Therapie mit Zonisamid über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten bei 33 von 62 Patienten (51,6%) mit Lennox-Gastaut-Syndrom zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50% [48].

Darüber hinaus wurden in einer retrospektiven koreanischen Studie bei sieben Patienten mit zuvor therapierefraktärer juveniler myoklonischer Epilepsie Responderaten von 83,3%, 100% und 100% bei generalisierten Anfällen, Myoklonien und Absenzen beschrieben [28].

In einer offenen Multicenter-Studie erhielten 30 Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie über 16 Wochen ≤ 6 mg Zonisamid/kg/d als Komedikament. Auch in dieser Studie zeigte sich ein gutes Ansprechen auf Zonisamid als Add-on-Medikament – bei 36% der Patienten konnte eine Reduktion der Anfälle um ≥ 50%, bei 21% um ≥ 75% erreicht werden –, jedoch war die Fallzahl für eine sichere Beurteilung zu klein [40].

## Pharmakokinetik, Interaktionen und Teratogenität

### Pharmakokinetik

Zonisamid wird nach Einnahme nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Serumkonzentration wird innerhalb von 2 bis 5 Stunden erreicht. Im Organismus wird es zu 40 bis 50% an humanes Serumalbumin gebunden. Hauptsächlich erfolgt die Inaktivierung von Zonisamid durch hepatische Metabolisierung mit anschließender renaler Ausscheidung. Es besteht eine terminale Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 60 Stunden. Zonisamid wird zu etwa 50% durch CYP3A4-vermittelte Reduktion zu 2-Sulfamoylacetylphenol (SMAP) abgebaut. Sowohl SMAP als auch die Muttersubstanz können zusätzlich glukuronidiert werden. Weitere 20% von Zonisamid werden über N-Acetylierung abgebaut und etwa 15 bis 30% werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden [50].

Zonisamid ist aufgrund der langen Halbwertszeit von über 24 Stunden grundsätzlich für eine Einnahme einmal täglich geeignet. Es ist aktuell als Kapsel in einer Dosierung von 25 mg, 50 mg und 100 mg erhältlich. Um die orale Aufnahme zu vereinfachen und damit die Compliance und Akzeptanz zu fördern, wurde eine Darreichungsform entwickelt, die sich mit dem Speichel schnell auflöst und mit diesem heruntergeschluckt wird. Zudem wurde eine Dosierung mit 300 mg entwickelt. Im Rahmen einer randomisierten offenen Studie konnte Bioäquivalenz für diese beiden Darreichungsformen bewiesen werden [22].

### Interaktionen

Als adjuvantes Antiepileptikum hat Zonisamid wenig oder keinen Einfluss auf die Serumkonzentration anderer Antiepileptika, jedoch kann durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon der Abbau von Zonisamid induziert werden. Da man bei der Eintitrierung normalerweise vom klinischen Effekt ausgeht, sind die klinischen Folgen meist wenig relevant. Werden CYP3A4-induzierende Arzneistoffe unter einer Therapie mit Zonisamid abgesetzt, neu angesetzt oder in ihrer Dosierung variiert, kann eine Dosisanpassung von Zonisamid erforderlich werden. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren scheint keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Zonisamid zu haben. Auch sind bei einer Komedikation mit oralen Kontrazeptiva keine wesentlichen Interaktionen und keine Gefahr eines Wirkungsverlustes zu erwarten [37]. Da Zonisamid eine Sulfonamidgruppe enthält, ist eine Beeinflussung einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen.

### Teratogenität

In Tiermodellen wurden für Zonisamid teratogene Effekte nachgewiesen (zerebrovaskuläre Defekte, Gaumenspalte, renale und zerebrale Malformationen und muskuloskeletale Abnormitäten), wenn es während der Organogenese in Dosierungen verabreicht wurde, die zu mütterlichen Plasmakonzentrationen führten, die vergleichbar oder geringer als der humantherapeutische Plasmaspiegel waren.

Von bislang 26 Schwangerschaften unter Zonisamid-Therapie wurde bei den sechs Schwangerschaften unter einer Monotherapie kein teratogener Effekt beobachtet, bei zwei der verbleibenden 20 Schwangerschaften unter Mehrfachtherapie kam es jedoch zu Malformationen (Anenzephalie und Atrium-Septum-Defekt) [17]. Bei einer 30-jährigen Frau mit juveniler myoklonischer Epilepsie erfolgten nach Eintritt einer Schwangerschaft unter einer Monotherapie mit 200 mg Zonisamid pro Tag wiederholte Bestimmungen der Serumkonzentrationen. Es zeigte sich ein Abfall der Konzentration nach der 27. Woche, am ehesten als Zeichen einer erhöhten Clearance, woraufhin die Dosis auf 300 mg pro Tag angehoben wurde. Die Schwangerschaft verlief bis auf weiterhin bestehende gelegentliche Myoklonien unauffällig, beim Kind konnten keine Schäden beobachtet werden [30]. Insgesamt sind die Daten für die Beurteilung der Teratogenität nicht ausreichend, so dass Zonisamid im Rahmen einer Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Indikationsstellung verordnet werden sollte.

## Neue Daten zur Verträglichkeit

Die in den Abschnitten zu neuen Wirksamkeitsdaten und Anwendungserfahrungen außerhalb der europäischen Zulassung angeführten Studien zeigten unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen aus dem aus den Zulassungsstudien bekannten Spektrum (Tab. 2). Es überwogen dabei psychiatrische und kognitive Störungen, Appetitminderung und Gewichtsverlust, Nierensteine, Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Nebenwirkungen waren größtenteils dosisabhängig.

In einer US-amerikanischen Studie wurden die Daten von 479 Patienten für fünf neuere Antiepileptika (neben Zonisamid Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramate) im Hinblick auf die Retentionsrate als kombinierter Erfolgsparameter für die Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgewertet (Evaluierung nach 4, 12, 24, 52 und 104 Wochen). Zonisamid belegte dabei einen mittleren Platz, wobei relativ viele Patienten die Therapie früh abbrachen. Hauptgründe für einen Behandlungsabbruch waren neben fehlender oder unzureichender Wirksamkeit Müdigkeit und Übelkeit, wobei Letztere im Vergleich zu den anderen Antiepileptika unter Zonisamid am häufigsten auftrat (9,8% der Therapieabbrüche unter Zonisamid) [7].

In eine weitere US-amerikanische Studie wurden 109 Kinder zwischen 3 und 15 Jahren mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen eingeschlossen, die sich im Vorfeld gegenüber ein bis zwei Antiepileptika als therapierefraktär erwiesen hatten. Über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 34 Monaten zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit von Zonisamid (mittlere Dosierung 8,5 mg/kg/d) mit den bekannten Nebenwirkungen (insbesondere Somnolenz, Appetitverlust, Aggressivität und Nervosität). Es wurden jedoch auch drei schwerwiegendere Fälle mit Pankreatitis, Hypohidrosis und Schwindel beobachtet. Zudem trat ein plötzlicher unerwarteter Todesfall ein (Sudden unexplained death in epilepsy patients, SUDEP) [36].

Bei einem Vergleich der von den Patienten beklagten kognitiven Nebenwirkungen unter einer Therapie mit den gängigen Antiepileptika wurden in einer retrospektiven US-amerikanischen Studie mit über 1000 erwachsenen Pa-

Tab. 2. Übersicht über das Nebenwirkungsspektrum von Zonisamid [nach Arzneimittel-Kompodium der Schweiz 2010, Document]

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % bis < 10 %)	Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %)	Sehr selten (< 0,01 % inkl. Einzelfälle)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Rhinitis, Pharyngitis	Pneumonie, Harnwegsinfektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Kleinflächige Hautblutung		Agranulozytose, aplastische Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Hypokaliämie	Metabolische Azidose
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit/Reizbarkeit, Verwirrtheit, Depression	Affektlabilität, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, psychotische Störungen	Wut, Aggression, Suizidgedanken, Suizidversuch	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Ataxie, Schwindel, Gedächtnisbeeinträchtigung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen	Bradyphrenie, Aufmerksamkeitsstörung, Sprachstörung, Nystagmus, Parästhesie, Geschmacksstörung, Tremor	Anfälle	Amnesie, Koma, Grand-Mal-Anfall, myasthenisches Syndrom, malignes neuroleptisches Syndrom, Status epilepticus
Augenerkrankungen	Diplopie	Amblyopie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Aspirationspneumonie, Respirationsstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Verstopfung, Mundtrockenheit	Erbrechen	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholezystitis, Cholelithiasis	Leberzellschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag		Anhidrose, Erythema multiforme, Pruritus, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis	Harnsteine	Hydronephrose, Nierenversagen, abnormer Urin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Müdigkeit, Grippe-ähnliche Symptome		
Untersuchungen	Erniedrigte Bicarbonatspiegel	Gewichtsabnahme	Leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Anstieg von Harnstoff und Creatinin im Serum)	Erhöhung der Creatinphosphokinase und Creatininspiegel im Blut, Leberfunktions-test abnorm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Hitzschlag

tienten für Zonisamid nach Topiramaten und vor Phenytoin am häufigsten kognitive Nebenwirkungen angegeben [2]. In einer offenen, prospektiven koreanischen Studie mit 34 Patienten beklagten 47% nach einjähriger Beobachtungsdauer bei einer Behandlung mit 100 bis 400 mg/d Zonisamid in Monotherapie kognitive Defizite. In der neuropsychologischen Testung waren insbesondere der Wortabruf und die Wortflüssigkeit beeinträchtigt; hierbei konnte auch eine Abhängigkeit von der Dosierung beobachtet werden. Hingegen zeigte sich keine signifikante Ver-

schlechterung auf den verwendeten Skalen für Depression und Angst (BDI, Beck depression inventory, und BAI, Beck anxiety inventory). 15% der Patienten dokumentierten jedoch eine Stimmungsverschlechterung ohne Abhängigkeit von der Medikamentendosierung [31]. In einer retrospektiven US-amerikanischen Studie mit 544 Patienten kam es bei einer relativ hohen Retentionsrate von 74% in erster Linie aufgrund von psychiatrischen (Depression, Aggression, Psychose und Irritabilität) und kognitiven Nebenwirkungen (Beeinträchtigung der Sprache,

kognitive Verlangsamung, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Konzentrationsprobleme) zu Therapieabbrüchen (6,9% bzw. 5,8%). Risikofaktoren für psychiatrische Nebenwirkungen waren eine psychiatrische Vorgeschichte und eine symptomatische generalisierte Epilepsie, für kognitive Nebenwirkungen eine höhere Anzahl zusätzlicher Antiepileptika und vorangegangene Behandlungsversuche. Die durchschnittliche Serumkonzentration der Therapieabbrecher war signifikant geringer als in den Kontrollgruppen, so dass toxische Konzentrationen als Auslöser der Nebenwirkungen ausgeschlossen werden können [43].

Da Zonisamid ein schwacher Inhibitor der Carboanhydratase ist, wurden sowohl die Ergebnisse der Zulassungsstudien als auch der offenen Nachfolgestudien und die Erfahrungsberichte seit der Zulassung im Hinblick auf das Risiko für die Ausbildung von Nierensteinen ausgewertet. Es zeigte sich mit 15/1296 Patienten (1,2%) eine niedrige Prävalenz für symptomatische Nierensteine. In einer Studie war zudem ein systematisches Screening durch bildgebende Verfahren durchgeführt worden, wobei sich eine vergleichbare Frequenz für Patienten mit Zonisamid- und Placebo-Einnahme zeigte (2,1% vs. 2,8%). Bei Patienten, die gleichzeitig andere Carboanhydratase-Inhibitoren wie Topiramate oder Anticholinergika einnehmen, die das Risiko einer Urolithiasis erhöhen, ist jedoch Vorsicht geboten, auch wenn anhand der aktuellen Datenlage keine erhöhte Inzidenz für Nierensteine bewiesen werden kann [47]. Zudem sollte auf eine ausreichende Hydratisierung der Patienten geachtet werden, da in seltenen Fällen auch eine Oligohydrosis mit nachfolgender Erhöhung der Körpertemperatur beschrieben wurde. Davon waren besonders Kinder betroffen; weitere Risikofaktoren waren ausgeprägte körperliche Aktivität sowie eine hohe Umgebungstemperatur [18].

Aufgrund des vergleichbaren Nebenwirkungsprofils von Topiramate und Zonisamid wurden in einer deutschen retrospektiven Studie 19 Patienten untersucht, die gleichzeitig beide Medikamente erhielten. Bei jeweils zwei Patienten kam es zu Nebenwirkungen im Sinne von gastrointestinalen Problemen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und Gewichtsverlust, die vor Eindosierung von Zonisamid nicht aufgetreten waren. Eine Potenzierung von substanztypischen Nebenwirkungen scheint daher in der Komedikation auf längere Sicht möglich [4].

Während Valproinsäure, Gabapentin, Pregabalin und Vigabatrin mit Gewichtszunahme assoziiert werden, ist für Zonisamid ebenso wie für Topiramate und Felbamate ein gewichtsreduzierender Effekt bekannt. In einer retrospektiven Studie mit 103 Patienten kam es bei 35% der Patienten unter Zonisamid-Therapie zu einem Gewichtsverlust von >5%; insbesondere waren hiervon Übergewichtige betroffen. Ein Zusammenhang mit der Zonisamid-Dosis konnte nicht hergestellt werden. In der Studie wurde jedoch keine Änderung der Essgewohnheiten beziehungsweise des Appetits evaluiert [41].

Neben den bekannten Arzneimittelnebenwirkungen sind auch Einzelfälle bekannt, bei denen es zum Beispiel zur Entwicklung eines Zonisamid-induzierten Hypersensitivitätssyndroms (DRESS/DIHS) kam [13]. Schwerwiegende Hautauschläge sind jedoch ansonsten selten [18]. Zudem sind einzelne Fallberichte bekannt, in denen das Auftreten

von Psychosen und Manien unter Zonisamid beschrieben wird. Letztendlich war bei vielen dieser Fallberichte eine medikamentenunabhängige interiktale Psychose nicht völlig auszuschließen [26]. Auch gibt es einen Fallbericht zu einem 24-jährigen Patienten mit schwerer mentaler Retardierung und symptomatischer fokaler Epilepsie, bei dem es nach abruptem Absetzen von Zonisamid und gleichzeitiger Steigerung der Carbamazepin-Dosis zu einem mit einem malignen neuroleptischen Syndrom vergleichbaren Zustand kam. Dieser wurde mit einer Imbalance der Dopamin-Level erklärt, da Zonisamid auch die Dopamin-Synthese erhöhen kann [3]. Unter Therapie mit Zonisamid wurde zudem das Auftreten einer erektilen Dysfunktion bei einem Patienten mit einem Oligoastrozytom beschrieben. Diese Symptomatik sistierte nach Absetzen von Zonisamid [25]. Die Evidenz aus kontrollierten Prüfungen spricht für die Wirksamkeit von Zonisamid in Dosierungen von 100 bis 600 mg/Tag. In den USA und Japan ist Zonisamid bis zu einer Dosierung von 600 mg/Tag zugelassen. In Europa werden gemäß Zulassung nur Dosierungen von 300 bis 500 mg Zonisamid/Tag für erwachsene Patienten empfohlen, wobei ein Ansprechen auf geringere Dosierungen bei einigen Patienten möglich ist. Es gibt nur wenig Erfahrung mit Dosierungen oberhalb von 600 mg/Tag. Unter Dosierungen von  $\geq 700$  mg/Tag wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse berichtet: geistige Verlangsamung, Ataxie, Dysarthrie, Lethargie, Zunahme der Anfallsfrequenz, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel sowie Sprech- und Schreibperseveration [44].

## Beurteilung in Leitlinien internationaler Gesellschaften

2004 wurde von der American Academy of Neurology (AAN) und der American Epilepsy Society (AES) eine Leitlinie veröffentlicht, bei der es sich aber in erster Linie um eine Zusammenfassung des Zulassungsstatus der einzelnen Antiepileptika handelt. Darin wurde die Wirksamkeit von Zonisamid neben der der anderen neueren Antiepileptika (Gabapentin, Lamotrigin, Topiramate, Oxcarbazepin und Levetiracetam) als Add-on-Therapie bei therapierefraktären Epilepsien bestätigt. Die Datenlage bezüglich der monotherapeutischen Behandlung mit Zonisamid bei neu diagnostizierten oder therapierefraktären Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern sowie bei idiopathischen Epilepsien war jedoch für eine klare Stellungnahme nicht ausreichend [12]. Während in US-Richtlinien zu einer individuellen antiepileptischen Therapie unter Einbeziehung sämtlicher Wirkstoffe geraten wird, wird nach europäischen Leitlinien, beispielsweise des National Institute for Clinical Excellence (NICE), erst dann ein Einsatz neuerer Wirkstoffe empfohlen, wenn sich ältere Antiepileptika wie Carbamazepin oder Valproinsäure als wirkungslos erwiesen haben oder Kontraindikationen für deren Einsatz vorliegen. Da diese Richtlinien bereits 2004 und damit vor der Zulassung von Zonisamid in Europa erschienen sind, wurde es darin noch nicht berücksichtigt [33]. Die internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) veröffentlichte im Jahr 2006 Richtlinien zur initialen antiepileptischen Behandlung mittels Monotherapie. Für Zonisamid fehlen hierfür Studien mit ausreichenden

dem Evidenzgrad. Klasse-IV-Studien sprechen jedoch für eine mögliche Effektivität bei neu diagnostizierter juveniler myoklonischer Epilepsie [15]. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird die Wirksamkeit von Zonisamid hinsichtlich der Anfallskontrolle bei fokalen Epilepsien als anderen Antiepileptika weitgehend gleichwertig eingeschätzt, wobei noch keine Zulassung für eine Monotherapie besteht [9].

## Abschließende Beurteilung

In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass Zonisamid die Anfallsfrequenz bei fokalen Epilepsien reduzieren kann. Auch zeigen Erfahrungen in Asien sowie weitere, allerdings praktisch ausnahmslos offene und unkontrollierte Studien mit zudem meist kleinen Fallzahlen, dass es auch bei anderen Indikationen wirksam sein könnte. Speziell für generalisierte Epilepsiesyndrome und Epilepsien bei Kindern fehlen jedoch bislang aussagekräftige Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien.

An unserem Epilepsie-Zentrum wird Zonisamid insbesondere im Hinblick auf das weitgehend fehlende Interaktionsrisiko und die teilweise erwünschte Nebenwirkung einer Gewichtsreduktion als Add-on-Medikament bei fokalen Epilepsien bei Erwachsenen eingesetzt. Jedoch deckt sich unser Eindruck einer sowohl besseren antiepileptischen Wirksamkeit als auch Verträglichkeit anderer neuerer Antiepileptika wie Lamotrigin und Levetiracetam mit den Beobachtungen anderer Autoren und Arbeitsgruppen, weshalb wir Zonisamid bei einer Kombinationsbehandlung nicht als Antiepileptikum erster Wahl anwenden. Der definitive Stellenwert von Zonisamid in der Epilepsie-therapie wird sich wie bei allen Antiepileptika erst nach Abschluss derzeit laufender Monotherapie-Zulassungsstudien zeigen.

### Zonisamide: 5 years of experience after approval

Zonisamide has been approved in Europe in 2005 as an add-on-drug for the treatment of focal epileptic seizures with or without secondary generalization of adults older than 18 years. Experience in Asia and several international studies have shown a potentially broader range of application. The objective of this review is to summarize the publications about efficacy and tolerability of this new antiepileptic drug that have been printed since its approval.

**Key words:** Zonisamide, epilepsy, antiepileptic therapy, monotherapy, add-on-therapy

### Interessenkonflikterklärung

Günter Krämer hat in den letzten drei Jahren Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Pfizer und UCB erhalten.

Bei Andreas Disko bestehen keine Interessenkonflikte.

### Literatur

1. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, Whalen M, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* 2010;67:408–15.
2. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009;14:202–9.
3. Azuma H, Negi A, Hattori M, Masayasu T, et al. Neuroleptic malignant syndrome-like state in an epileptic patient with organic brain comorbidity treated with zonisamide and carbamazepine. *Epilepsia* 2007;48:1999–2001.

4. Bös M, Bauer J. Antikonvulsive Komedikation von Topiramat und Zonisamid. Eine erste Analyse der Verträglichkeit bei 19 Patienten. *Nervenarzt* 2007;78:1425–9.
5. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31–41.
6. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001416.
7. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007;16:296–304.
8. Coppola G, Grosso S, Verrotti A, Parisi P, et al. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study. *Epilepsy Res* 2009;83:112–6.
9. Elger CE, Beyenburg S, Dennig D, et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener H, Putzki N. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2008:2–16.
10. Dupont S, Striano S, Trinka E, Springub J, et al. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand*. 2010;121:141–8.
11. Farooq MU, Moore PW, Bhatt A, Aburashed R, et al. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem* 2008;8:968–75.
12. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:410–23.
13. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med* 2010;49:409–13.
14. Fukushima K, Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy. *Epilepsia* 2006;47:1860–4.
15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.
16. Kluger G, Zsoter A, Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:19–23.
17. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:1242–4.
18. Kothare SV, Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:493–506.
19. Krämer G. Zonisamid – Ein interessantes Antiepileptikum zur Add-on-Therapie von Epilepsien mit fokalen Anfällen bei Erwachsenen (Editorial). *Akt Neurol* 2007;34(Suppl 3):S243–4.
20. Lee YJ, Kang HC, Seo JH, Lee JS, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain Dev* 2010;32:208–12.
21. Leppik IE. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 2):S17–24.
22. Maanen RV, Bentley D. Bioequivalence of zonisamide orally dispersible tablet and immediate-release capsule formulations: results from two open-label, randomized-sequence, single-dose, two-period, two-treatment crossover studies in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2009;31:1244–55.
23. Marinas A, Villanueva V, Giráldez BG, Molins A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11:61–6.
24. Maschio M, Dinapoli L, Saveriano F, Pompili A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report. *Acta Neurol Scand* 2009;120:210–2.
25. Maschio M, Saveriano F, Dinapoli L, Jandolo B. Reversible erectile dysfunction in a patient with brain tumor-related epilepsy in therapy with zonisamide in add-on. *J Sex Med*, published online: 29 Jun 2009; DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01373.x.
26. Michael CT, Starr JL. Psychosis following initiation of zonisamide. *Am J Psychiatry* 2007;164:682.
27. Newmark ME, Dubinsky S. Zonisamide monotherapy in a multi-group clinic. *Seizure* 2004;13:223–5.
28. O'Rourke D, Flynn C, White M, Doherty C, et al. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy: retrospective evidence from an Irish compassionate-use case series. *Ir Med J* 2007;100:431–3.
29. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy – Japanese experience. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 2):S25–33.

30. Oles KS, Bell WL. Zonisamide concentrations during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42:1139–41.
31. Park S, Hwang Y, Lee H, Suh C, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008;12:102–8.
32. Park S, Kim S, Hwang Y, Lee H, et al. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J Clin Neurol* 2007;3:175–80.
33. Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ* 2004;328:1273–4.
34. Rösler TW, Arias-Carrión O, Höglinger GU. Zonisamide: aspects in neuroprotection. *Exp Neurol* 2010;224:336–9.
35. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:115–26.
36. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:3–9.
37. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007;48:435–41.
38. Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: a retrospective review. *Seizure* 2010;19:31–5.
39. Tosches WA, Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav* 2006;8:522–6.
40. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord* 2008;10:31–4.
41. Wellmer J, Wellmer S, Bauer J. The impact of zonisamide on weight. A clinical study in 103 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2009;119:233–8.
42. Wellmer S, Wellmer J, Bauer J. Zonisamid als Komedikation fokaler Epilepsien. Eine Behandlungsanalyse von 74 Patienten. *Nervenarzt* 2008;79:1416, 1418–23.
43. White JR, Walczak TS, Marino SE, Beniak TE, et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: A case-control study. *Neurology* 2010;75:513–8.
44. Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM, Dodrill CB, et al. Zonisamide in epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1985;26:212–20.
45. Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005;64:31–4.
46. Wroe SJ, Yeates AB, Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;118:87–93.
47. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Curr Med Res Opin* 2007;23:1765–73.
48. You SJ, Kang H, Kim HD, Lee HS, et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008;30:287–90.
49. Yum M, Ko T. Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord* 2009;11:339–44.
50. Fachinformation Zonisamid (Zonegran®), Stand März 2010.

## — Bücherforum —

### Hepatitis C im Dialog 100 Fragen – 100 Antworten

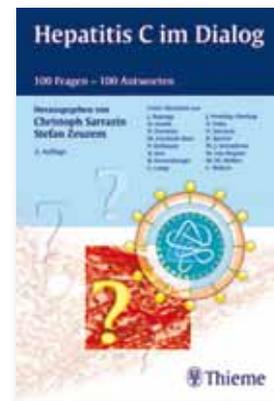
Von Christoph Sarrazin und Stefan Zeuzem (Hrsg.). *Bibliografie. 2., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010. 113 Seiten, 11 Tabellen. Kartoniert. 4,95 Euro.*

Weltweit sind über 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus chronisch infiziert. Die jährliche Neuinfektionsrate wird auf 3 bis 4 Millionen geschätzt.

Die chronische Hepatitis C kann im Langzeitverlauf zur Leberzirrhose mit Komplikationen (gastrointestinale Blutung, hepatozelluläres Karzinom etc.) führen. Seit den 1990er Jahren wird bei chronischer Hepatitis C eine Therapie durchgeführt. Durch eine Vielzahl klinischer Studien und eine Modifikation der Medikation konnte es zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie und somit auch der Heilungsrate bei den unterschiedlichen Genotypen der chronischen Hepatitis kommen.

Ebenso konnten durch ein besseres Verständnis des Lebenszyklus des Hepatitis-C-Virus eine Reihe neuer Medikamente identifiziert werden, die in naher Zukunft die Therapie der chronischen Hepatitis C weiter verfeinern werden.

In Anbetracht der zunehmenden Komplexität der Behandlung der chronischen Hepatitis C stellt das Buch von Sarrazin und Zeuzem „Hepatitis C im Dialog: 100 Fragen – 100 Antworten“ einen hervorragenden Überblick über die verschiedenen Aspekte der Hepatitis-C-Virusinfektion, deren Übertragungsmodus, Diagnostik, natürlichen Verlauf, Therapie und Therapieüberwachung sowie das Management der Nebenwirkungen dar. Für den klinischen Alltag werden praxisrelevante Fragen gezielt und gut verständlich sowie eindeutig beantwortet. Das klar gegliederte Buch stellt somit ein komprimiertes Nachschlagewerk zur Hepatitis-C-Virusinfektion und einen guten Ratgeber für den Arzt dar, der sich in kurzer Zeit



wichtige Informationen über die Hepatitis C verschaffen möchte. Aufgrund der klaren und einfachen Struktur, der übersichtlichen Darstellung und der zielgerichteten Antworten ist dieses Buch darüber hinaus auch für den HCV-infizierten Patienten, der einen tieferen Einblick in seine Erkrankung haben möchte, zu empfehlen.

Prof. Dr. med. Hans Christian Spangenberg,  
Freiburg

# Die Therapie der chronischen Obstipation

Viola Andresen und Peter Layer, Hamburg

Chronische Obstipation ist eine häufige Störung, die die Betroffenen zum Teil erheblich in ihrer Lebensqualität einschränken kann. Wichtig ist zunächst die diagnostische Abklärung und Differenzierung zwischen einer primären (idiopathischen) und einer sekundären (beispielsweise durch eine organische Erkrankung oder medikamentöse Therapie bedingten) Form. Bei der primären Form muss zudem noch zwischen transitabhängigen Störungen und Stuhlentleerungsstörungen unterschieden werden. Reichen Basismaßnahmen wie Bewegung und ballaststoffreiche Ernährung nicht aus, werden zur medikamentösen Therapie zunächst Laxanzien angewendet. Kann durch Laxanzien keine ausreichende Wirkung erzielt werden, steht für Frauen mit chronischer Obstipation seit Januar 2010 mit dem prokinetisch wirksamen 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonisten Prucaloprid eine neue Second-Line-Therapieoption zur Verfügung. Weitere medikamentöse Ansätze sind Sekretagoga und Opioid-Rezeptorantagonisten. Ziel dieses Beitrags ist es, unter besonderer Berücksichtigung der medikamentösen Therapie einen Überblick über die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Obstipation zu geben.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:353-7.*

Chronische Obstipation kann die Betroffenen in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Viele Patienten leiden unter einem aufgeblähten, „vollen“ Bauch. Die Entleerung des oft sehr harten Stuhls ist meist sehr mühsam, gelingt oftmals nur unter starkem Pressen und ist häufig unvollständig. Die Therapie der chronischen Obstipation kann für Ärzte eine Herausforderung darstellen, wenn sich allgemeine Behandlungsmaßnahmen als refraktär erweisen. Eine medikamentöse Therapie kann für Patienten in dieser Situation eine hilfreiche Unterstützung sein [14].

## Definition der Obstipation

Früher wurde die Obstipation in erster Linie anhand der Frequenz der Stuhlentleerung definiert. Als normal galt eine Stuhlfrequenz zwischen dreimal täglich und einmal jeden dritten Tag. Eine Obstipation lag definitionsgemäß dann vor, wenn die Stuhlentleerung seltener als jeden dritten Tag erfolgte. Patienten hingegen definieren Obstipation vorwiegend über die typischen Symptome: mühsame Stuhlentleerung, harter Stuhl, häufiges Gefühl eines vollen Bauchs und unvollständige Entleerung [5]. Da viele Patienten dann an manchen Tagen mehrfach kleine Mengen harten Stuhls absetzen, wird die allein auf der Stuhlfrequenz basierende Definition zunehmend zugunsten einer Definition verlassen, die unter anderem die Stuhlkonsistenz berücksichtigt und mit den von den Patienten angegebenen Symptomen besser korreliert. Mit den Rom-III-Kriterien von 2006 steht ein nützliches Instrument zur Definition der sogenannten funktionellen Obstipation zur Verfügung, das insgesamt acht verschiedene Kriterien berücksichtigt (Tab. 1) [10].

Tab. 1. ROM-III-Kriterien zur Diagnose der funktionellen Obstipation (2006) [nach 10]

Während mindestens 3 der letzten 6 Monate:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 2 der folgenden Kriterien (&gt;25 % der Zeit):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Starkes Pressen bei der Defäkation</li> <li>- Harter oder klumpiger Stuhlgang</li> <li>- Gefühl der inkompletten Entleerung</li> <li>- Gefühl der anorektalen Blockierung</li> <li>- Manuelle Unterstützung der Stuhlentleerung</li> <li>- Weniger als drei Stuhlentleerungen/Woche</li> </ul> </li> <li>• Kein weicher Stuhlgang ohne Anwendung von Laxanzien</li> <li>• Kein Reizdarmsyndrom</li> </ul>

Die Obstipation zählt zu den weit verbreiteten gastroenterologischen Störungen. In Europa leiden 17,1% der Bevölkerung darunter. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Untersuchungen für Nordamerika haben ergeben, dass doppelt so viele Frauen unter der gastroenterologischen Störung leiden wie Männer [18].

## Epidemiologie

Die Obstipation zählt zu den weit verbreiteten gastroenterologischen Störungen. In Europa leiden 17,1% der Bevölkerung darunter. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Untersuchungen für Nordamerika haben ergeben, dass doppelt so viele Frauen unter der gastroenterologischen Störung leiden wie Männer [18].

## Chronische Obstipation

### Mechanismen der chronischen Obstipation

Bei der chronischen Obstipation unterscheidet man zwei Formen: die primäre (idiopathische) und die sekundäre Form, der beispielsweise eine organische Erkrankung oder eine medikamentöse Therapie zugrunde liegt [8].

Im Folgenden wird näher auf die verschiedenen primären Obstipationsformen eingegangen: Die häufigsten primären

Prof. Dr. Peter Layer, Dr. Viola Andresen (MSc), Israelitisches Krankenhaus, Medizinische Klinik, Orchideenstieg 14, 22297 Hamburg, E-Mail: layer@ik-h.de

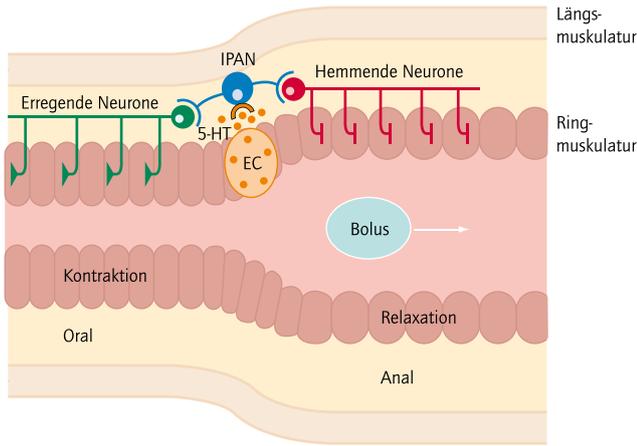


Abb.1. Der peristaltische Reflex

In der Darmschleimhaut lokalisierte enterochromaffine Zellen (EC) reagieren auf chemische und mechanische Reize mit der Freisetzung von Serotonin (5-HT). Serotonin bindet an serotonerge Rezeptoren auf den Fortsätzen intrinsischer primär afferenter Neurone (IPAN). Diese aktivieren daraufhin oralwärts erregende und analwärts hemmende Motoneurone zur zirkulären Muskulatur sowie erregende Motoneurone zur Längsmuskulatur (nicht eingezeichnet), wodurch der Bolus analwärts transportiert wird.

Formen sind die *klassische chronische Obstipation* sowie das *obstipationsdominante Reizdarmsyndrom*, das zusätzlich zur Obstipation noch durch abdominelle Schmerzen gekennzeichnet ist. Zwischen diesen beiden Erkrankungen kommt es vielfach zu Überschneidungen. Ihnen liegen unter anderem Störungen der gastrointestinalen Motilität zugrunde. Diese wird durch neuronale Prozesse gesteuert, die unter anderem das Zusammenspiel von proximaler Kontraktion und distaler Relaxation des Darms bewirken, wodurch der Darminhalt fortbewegt wird (peristaltischer Reflex, Abb. 1). Von diesen beiden häufigen Obstipationsformen ist die sehr seltene, äußerst schwere Form der sogenannten *Slow-transit-Obstipation* abzugrenzen, die wegen ihrer starken Symptomatik auch *Kolonparese* genannt wird und mit einer schwerwiegenden Motilitätsstörung des Darms einhergeht. Als weitere, mit einer schweren Obstipation einhergehende Motilitätsstörung ist der *Morbus Hirschsprung* zu nennen, der zwar extrem selten erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird, der aber bei Vor-Operation in der Kindheit als Rezidiv in späteren Jahren erneut manifest und therapiebedürftig werden kann.

Neben den verschiedenen Formen der transitabhängigen Obstipation kann eine chronische Obstipation auch durch eine *Stuhlentleerungsstörung* verursacht werden. Dabei kann aufgrund eines strukturellen Hindernisses, wie einer Rektozele, oder aufgrund gestörter Defäkationsfunktionen, zum Beispiel bei paradoxer Sphinkteranspannung, der Stuhlgang nur sehr schwer entleert werden [17]. Aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Ansätze sollte jede chronische Obstipation hinsichtlich einer Stuhlentleerungsstörung abgeklärt werden.

## Diagnostik

### Basisdiagnostik

Kernbestandteil der allgemeinen Diagnostik bei einer Obstipation sind die *Anamnese* und die *körperliche Untersuchung*. Um das individuelle Problem des Patienten zu erfassen, sind

Fragen nach Grunderkrankungen und der Einnahme von Medikamenten unerlässlich. Darüber hinaus sollten Alarmsymptome (wie Fieber, Leistungsknick, Gewichtsverlust, Blut im Stuhl) und Begleitsymptome der Obstipation sowie deren Dauer abgeklärt werden. Weiterhin sollten eine *Basislaboruntersuchung* einschließlich Nüchtern-Blutzucker, Elektrolyten (wichtig: Hypokaliämie!), Leber-, Nieren- und Pankreaswerten sowie Schilddrüsenparametern (wichtig: Hypothyreose!) und gegebenenfalls ein Test auf okkultes Blut im Stuhl vorgenommen werden. Im Bedarfsfall kann eine *Abdomen-Sonographie* oder eine *Ileokoloskopie* die Untersuchung ergänzen. All diese Untersuchungen dienen vor allem dem Ausschluss anderer Erkrankungen und Mechanismen, die eine Obstipation auslösen können und gegebenenfalls gezielt behandelt werden sollten.

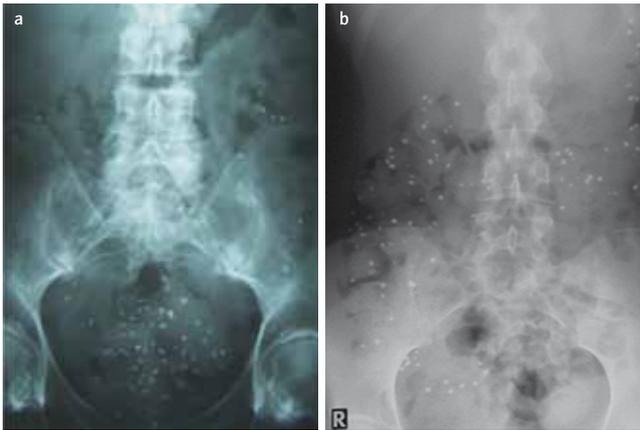
### Spezielle Diagnostik

Die spezielle Diagnostik der chronischen Obstipation hat zum Ziel, zwischen den verschiedenen Formen der chronischen Obstipation zu differenzieren und den Schweregrad zu erfassen. Dies ist wichtig für die weitere Ausrichtung der Therapie. Am Anfang steht hier eine *gezielte Stuhlganganamnese*, gegebenenfalls ergänzt durch ein Stuhlprotokoll (z. B. Bristol Stool Form Scale). Dabei sollte auch gezielt nach Hinweisen auf eine Stuhlentleerungsstörung gefragt werden, beispielsweise nach manueller Unterstützung bei der Stuhlentleerung (z. B. digitale Ausräumung oder Abstützung des Beckenbodens). Diese Anamnese sollte behutsam erhoben werden, da das Thema für die Patienten oftmals schambesetzt ist. Durch eine umfassende Stuhlganganamnese kann man Hinweise auf die Art und Ausprägung der Obstipation erhalten.

In jedem Fall sollte bei allen Patienten einmalig eine *rektale Untersuchung* mit Überprüfung der Sphinkterfunktion durchgeführt werden. Hier kann bereits klinisch ein Ver-

Tab. 2. Diagnostische Verfahren bei chronischer Obstipation

Untersuchungsart	Indikation/Ziel
Hinton-Transitzeitmessung	Kolontransitzeitbestimmung (Abb. 2)
Lactulose-/Lactitol-H <sub>2</sub> -Atemtest	Messung der oroökalen Transitzeit (→ nicht resorbierbare Lactulose oder Lactitol wird bei Erreichen des Kolons durch Bakterien unter Bildung von H <sub>2</sub> enzymatisch abgebaut; H <sub>2</sub> wird enteral resorbiert und über die Atemluft abgegeben; anhand der innerhalb einer bestimmten Zeit in der Ausatemluft gemessenen H <sub>2</sub> -Konzentration kann auf die oroökale Passagezeit rückgeschlossen werden)
Anorektale Manometrie	Untersuchung der Sphinkterfunktion sowie des anorektalen Inhibitionsreflexes (z. B. bei Verdacht auf M. Hirschsprung)
Defäkographie	Untersuchung der Morphologie des Anorektums und der Defäkationsfunktion bei Verdacht auf Stuhlentleerungsstörung
Ballonexpulsionstest	Verdacht auf Stuhlentleerungsstörung
Kolonmanometrie/Barostat	Schwere Motilitätsstörung mit Verdacht auf „Kolonparese“
Dünndarmmanometrie	Schwere Motilitätsstörung mit Verdacht auf Dünndarmbefall



**Abb. 2. Hintontest**

Der Patient nimmt über 6 Tage jeden Tag nüchtern 10 röntgendichte Marker auf; am 7. Tag wird eine Abdomenübersichtsaufnahme angefertigt. Anhand von Zahl und Lokalisation der verbliebenen Marker kann das Ausmaß der Obstipation beurteilt und zwischen einer Entleerungsstörung („Outlet-Obstruktion“, → Ansammlung der Marker im Rektosigmoid, **a**) und einem langsamen Kolontransit (→ Verteilung der Marker über den gesamten Kolonrahmen, **b**) unterschieden werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass eine chronische Entleerungsstörung auch sekundär zu einem verlangsamten Kolontransit führen kann.

dacht auf eine Stuhlentleerungsstörung erhärtet werden, zum Beispiel bei paradoxer Sphinkteranspannung beim Pressen oder ausgeprägter Beckenbodensenkung.

Nach Stuhlanamnese und klinischer Untersuchung entscheidet sich in Abhängigkeit von der Art und Ausprägung der Obstipation, welche speziellen weiterführenden Untersuchungen angezeigt sind. Die wichtigsten Untersuchungen und ihre Indikationen sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

## Therapie

Zu Therapiebeginn sollte ein aufklärendes Gespräch mit dem Patienten erfolgen. Insbesondere ist es hier hilfreich, die Patienten dahingehend zu beruhigen, dass eine Stuhlentleerung nur alle zwei bis drei Tage unbedenklich ist und bei sonstiger Beschwerdefreiheit keinerlei therapeutischer Maßnahmen bedarf. Ist der Stuhlgang seltener und/oder bestehen typische Obstipationsbeschwerden, ist eine Therapie sinnvoll und indiziert [14].

Besteht eine *Stuhlentleerungsstörung*, ist zwischen einer strukturellen Form und einer funktionellen Form zu unterscheiden (**Abb. 3**). Bei der strukturellen Form kann gegebenenfalls eine chirurgische Intervention notwendig sein. Bei der funktionellen Form hat sich die Biofeedback-Therapie als gute und langfristig erfolgreiche Therapie erwiesen. Dabei trainieren die Patienten mit unterschiedlichen Methoden ihre Beckenboden- und anorektale Willkür-Muskulatur für den Defäkationsvorgang zu koordinieren [17].

Die Therapie der *transitabhängigen Obstipation* besteht in der Regel in Basismaßnahmen, die im Bedarfsfall medikamentös im Sinne einer Stufentherapie ergänzt werden (**Abb. 3**).

### Basismaßnahmen

Hier empfehlen sich zunächst Maßnahmen wie die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten (z. B. ballaststoffreiche Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr). Die zusätz-

liche Einnahme von Ballaststoffen kann den Stuhlgang verbessern [11]. Allerdings können sich Ballaststoffe bei gleichzeitigem Vorliegen eines Reizdarmsyndroms als problematisch erweisen, weil sie die oft bestehenden Symptome wie Blähungen und Schmerzen verschlimmern können. Einen guten Effekt hat außerdem eine regelmäßige körperliche Bewegung (z. B. Spaziergehen) [4].

### Laxanzien

Wenn bei Patienten mit einer transitabhängigen Obstipation therapeutische Basismaßnahmen wie die Umstellung der Ernährung keine Wirkung zeigen, sollten als nächster Schritt Laxanzien eingesetzt werden. Empfehlenswert ist die bedarfsadaptierte Anwendung osmotisch wirksamer Substanzen [3]. Zu bevorzugen sind dabei vor allem *Polyethylenglycol(PEG)-haltige Trinklösungen* (Makrogol, z. B. Laxofalk®), da beispielsweise *Lactulose* (z. B. Bifiteral®) oder *Sorbitol* aufgrund der Nebenwirkung Meteorismus häufig schlecht vertragen werden. Auch stimulatorisch wirkende Laxanzien wie *Bisacodyl* (z. B. Dulcolax®), *Natriumpicosulfat* (Laxoberal®) oder *Ricinusöl* (Laxopol®) erweisen sich als wirksam gegen Obstipation, sind aber oftmals mit Beschwerden wie Krämpfen verbunden.

Patienten können Laxanzien ohne Weiteres längerfristig einsetzen, wenn sie diese gut vertragen und maßvoll anwenden. Bei Anzeichen eines Laxanzienabusus ist Vorsicht geboten. Dieses Verhalten wird allerdings in erster Linie bei Patienten mit psychischen Störungen (z. B. Essstörungen) beobachtet. In diesen Fällen kann eine durch Laxanzien induzierte Hypokaliämie die Obstipation auch noch zusätzlich verstärken.

Bei Patienten, die über einen vollen Enddarm und eine schwere Stuhlentleerung klagen, können auch *Defäkationsstimulanzien* wie klassische Klistiere oder auch Suppositorien, die einen Defäkationsreiz auslösen (z. B. CO<sub>2</sub>-Bildner oder Glycerinzäpfchen), eingesetzt werden.

### Prokinetika

Sind Laxanzien nicht ausreichend effektiv oder werden schlecht vertragen, stellen prokinetische Medikamente

Symptomatische Therapie	Kausale Therapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Stufe 1 (Basismaßnahmen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ballaststoffreiche Ernährung</li> <li>▪ Ballaststoffe</li> <li>▪ Leichte Bewegung</li> <li>▪ Ausreichend Flüssigkeit</li> </ul> </li> <li>■ <b>Stufe 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Laxanzien (vorzugsweise osmotisch wirksame, z.B. Lactulose oder Polyethylenglycol)</li> <li>▪ Bei vollem Enddarm: Abführzäpfchen (z.B. CO<sub>2</sub>-Bildner, Glycerin)</li> </ul> </li> <li>■ <b>Stufe 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prokinetika (Prucaloprid)</li> <li>▪ Sekretagogica, z.B. Lubiproston*</li> </ul> </li> <li>■ <b>Stufe 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regelmäßige Klistiere</li> <li>▪ Darmlavage</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Stuhlentleerungsstörung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Funktionell: Biofeedback-Training</li> <li>▪ Strukturell: Gegebenenfalls Operation</li> </ul> </li> <li>■ <b>Neuropathische Kolonparese</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls subtotale Kolektomie</li> </ul> </li> </ul>

**Abb. 3. (Medikamentöse) Stufentherapie und kausale Therapieansätze bei chronischer Obstipation (\* in Deutschland nicht zugelassen)**

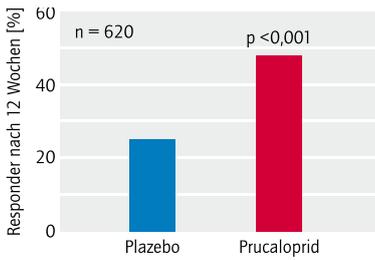


Abb. 4. Signifikant erhöhte Ansprechraten bei der Steigerung der Stuhlfrequenz von Prucaloprid versus Placebo bei Patienten mit schwerer chronischer Obstipation [modifiziert nach 2]

eine weitere Therapieoption dar. Prokinetika zielen direkt auf die gestörte Darmmotilität ab. Schlüsselsubstanz ist der Neurotransmitter Serotonin, der die Motilität, die Sensitivität und die Sekretion des Gastrointestinaltrakts steuert. Die 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonisten binden an den 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor, über den wiederum der peristaltische Reflex beeinflusst wird (Abb. 1).

Mit *Prucaloprid* (Resolor®) ist seit Januar 2010 ein Prokinetikum („Enterokinetikum“) zur Behandlung der chronischen Obstipation verfügbar. In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass Prucaloprid die Stuhlfrequenz und die Symptome der Obstipation wirksam verbessern kann (Abb. 4) [2, 12, 15]. Die Studienpopulationen in diesen Untersuchungen bestanden überwiegend aus Frauen. Die verfügbaren Daten lassen zwar eine gleichwertige Wirksamkeit der Substanz auch bei Männern vermuten, abschließende Studien hierzu stehen aber noch aus. Prucaloprid wurde daher zunächst nur für Frauen mit chronischer Obstipation zugelassen, bei denen Laxanzien keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.

Im Vergleich zu älteren Wirkstoffen der Substanzklasse, wie Tegaserod und Cisaprid, die aufgrund von kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht mehr verfügbar sind, wirkt Prucaloprid sehr selektiv auf den 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor. Diese hohe Selektivität vermindert das Risiko für Nebenwirkungen durch unspezifische Wechselwirkungen an anderen Rezeptoren [7]. In den Zulassungsstudien traten bei Anwendung von Prucaloprid keine kardiovaskulären Nebenwirkungen auf [1]. Insbesondere fand sich in einer speziellen Placebo-kontrollierten EKG-Rhythmus-Studie kein Anhalt für einen Einfluss von Prucaloprid auf die Dauer der QT-Zeit [19].

### Sekretagoga (Lubiproston, Linaclotid)

Weitere therapeutische Alternativen für Patienten, bei denen Ballaststoffe und Laxanzien keine ausreichende Wirkung zeigen, könnten demnächst die Sekretagoga darstellen. Sekretagoga induzieren eine vermehrte Wassersekretion ins intestinale Lumen und verbessern darüber den Stuhlgang. Ein Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist der Chloridkanal-2-Aktivator *Lubiproston* (Amitiza®), der in den USA seit Januar 2006 zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Obstipation und seit April 2008 zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation und in der Schweiz seit November 2009 zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Obstipation bei Erwachsenen zugelassen ist [6]. Eine weitere Neuentwicklung ist *Linaclotid*, ein spezifischer Agonist der humanen Guanylatcyclase-C, der derzeit in Phase-III-Studien untersucht wird [9]. Linaclotid scheint neben der Wirkung auf den Stuhlgang auch direkte Effekte auf die Sensitivität des Darms zu haben, so dass diese Substanz in der Zukunft insbesondere für Patienten mit Reizdarm-

syndrom und Obstipation eine wirksame Therapieoption darstellen könnte.

### Opioid-Rezeptorantagonisten

Für Patienten, bei denen die Obstipation infolge einer Opioid-Therapie aufgetreten ist, kommt der Einsatz eines Opioid-Rezeptorantagonisten infrage. Mit *Methylnaltrexon* (Relistor®) steht seit 2008 ein  $\mu$ -Opioid-Rezeptorantagonist zur Verfügung, der für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Patienten in der Palliativsituation zugelassen ist, die unzureichend auf Laxanzien ansprechen [16]. Der Wirkstoff hemmt selektiv die Wirkung von Opioiden im Darm; die zentralnervöse Wirkung des Opioids bleibt dabei erhalten.

### Behandlung bei schweren Motilitätsstörungen

Bei einer schweren therapierefraktären Obstipation mit schweren Motilitätsstörungen (z. B. „Slow-transit-Obstipation“/„Kolonparese“) kommen neben Laxanzien, Prokinetika und Sekretagoga als nächster Schritt großvolumige Klistiere oder regelmäßige perorale Darmspülungen zum Einsatz. Bei diesen Patienten reicht eine konservative Therapie manchmal jedoch nicht aus. In einzelnen Fällen kann daher eine chirurgische Intervention (z. B. eine subtotale Kolektomie) indiziert sein [13].

### Fazit

Die Obstipation ist eine weitverbreitete gastroenterologische Störung, die in vielen Fällen mit Basismaßnahmen ausreichend behandelt werden kann. Bei schwerwiegenden Fällen sollte jedoch eine gezielte diagnostische Abklärung stattfinden. Eine differenzierte Behandlung unter Einschluss medikamentöser Therapieansätze sollte erwogen werden. Mit dem innovativen Serotonin-Rezeptoragonisten Prucaloprid steht seit Januar 2010 eine neue Option für die Therapie der chronischen Obstipation zur Verfügung.

### Therapy of chronic constipation

Chronic constipation is a common disorder that may have a substantial impact on the patients' quality of life. The diagnostic workup should help and differentiate between primary, idiopathic constipation and secondary constipation, e. g. drug induced or caused by underlying diseases. In primary constipation, it is important to discriminate between transit associated disorders and defecation disorders. If basic measures such as exercise and fiber are not sufficient, patients should try laxatives. If laxatives do not work well enough, a new treatment option is available since January 2010 for women with chronic constipation: the prokinetic 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist prucalopride. Other treatment approaches are secretory agents and opioid antagonists. This article aims to give an overview of the different treatment options for chronic constipation with special focus on drug therapy.

**Key words:** Chronic constipation, laxatives, prucalopride, lubiprostone, linaclotide

### Interessenkonflikterklärung

Dr. MSc. Viola Andresen: Referententätigkeit für Norgine, Falck, Solvay/Abbott, Movetis, Axcan; Beratertätigkeit für Solvay/Abbott, Movetis  
Prof. Dr. Peter Layer: Referententätigkeit für Norgine, Falck, Solvay/Abbott, Movetis, Axcan; Beratertätigkeit für Solvay/Abbott, Movetis, Novartis

### Literatur

1. Camilleri M, Beyens G, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1256–e117.

2. Camilleri M, Kerstens R, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344–54.
3. Corazzari E, Badiali D, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522–6.
4. De Schryver AM, Keulemans YC, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:422–9.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599–608.
6. Johanson JF, Morton D, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170–7.
7. Lacy BE, Loew B, et al. Prucalopride for chronic constipation. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:843–53.
8. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360–8.
9. Lembo AJ, Kurtz CB, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:886–95, e881.
10. Longstreth GF, Thompson WG, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
11. Müller-Lissner S. Obstipation – Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:424–31.
12. Müller-Lissner S, Rykx A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991–8, e255.
13. Ripetti V, Caputo D, et al. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006;140:435–40.
14. Tack J, Muller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502–8; quiz 496.
15. Tack J, van Outryve M, et al. Prucalopride (Resolor®) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357–65.
16. Thomas J, Karver S, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332–43.
17. Whitehead WE, Bharucha AE. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: what's new and what to do. *Gastroenterology* 2010;138:1231–5, 1235.e1–4.
18. Choung RS, Locke GR, et al. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1983–9.
19. Frampton JE. Prucalopride. *Drugs* 2009;69:2463–76.

## — Bücherforum —

### Wundmanagement

#### Ein illustrierter Leitfaden für Ärzte und Apotheker

Von Wiltrud Probst und Anette Vasel-Biergens. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. 537 Seiten, 171 vierfarbige Abbildungen, 133 Tabellen. Gebunden. 84,- Euro.

In dem Buch „Wundmanagement“ haben sich die Autoren Probst/Vasel-Biergens einem in der Medizin und für die medizinischen Fachberufe sehr aktuellen Thema umfassend gewidmet. Da diese Thematik in der Ausbildung der Mediziner, Apotheker und in Pflegeberufen Tätigen nicht immer den ihr zustehenden Stellenwert erhält, darf der interessierte Leser von diesem Buch eine echte Vervollkommnung seines Wissens in diesem speziellen Gebiet erwarten. Im ersten Teil des Buches wird auf die verschiedenen Wundarten, die Pathophysiologie der Wundheilung und auf Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen, eingegangen. Komplikationen der Wundheilung, wie Wundinfektionen, Serome und Hämatome, werden ausführlich besprochen. Ein zweiter, sehr ausführlicher Teil des Buches widmet sich dann den aktuellen Prinzipien der Wundversorgung. Zwei wichtige Kapitel befassen sich mit Wundaufgaben und

Externa. Wundaufgaben werden nicht mehr nur als Schutz der Wunde nach außen, sondern als therapeutisches Prinzip verstanden. Differenzialindikationen für Mullkompressen, Vlies- und kombinierte Saugkompressen werden ausführlich behandelt, die Produktauswahl wird übersichtlich in Tabellenform dargestellt. Sehr informativ und von praktischer Bedeutung sind die Ausführungen zu Wundschnellverbänden, Fixiermitteln, imprägnierten Wundgazens und den hydroaktiven Wundaufgaben, beispielsweise den Alginaten und Hydrogelen. Sehr hilfreich ist hier das umfangreiche Tabellenmaterial, das dem Leser detaillierte Informationen für die praktische Umsetzung von Verbänden an die Hand gibt. Im Kapitel zu den Externa wird auf die Vielzahl der derzeit verwendeten Substanzen eingegangen, die reinigend, desinfizierend, entzündungshemmend sowie granulationsfördernd wirken und die Epithelialisierung fördern sollen. Unter der Überschrift „Was Sie vermeiden sollten“ werden ganz praktische Vorgehensweisen besprochen, die aus einer profunden Erfahrung mit Wundbehandlung resultieren und die Wundheilung durch Vermeidung falscher Behandlung professionell ermöglichen. Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung chronischer Wunden dar. Hier sind



als häufig vorkommende Wundarten das Dekubitusgeschwür, das venöse Unterschenkelgeschwür und das diabetische Fußsyndrom exemplarisch dargestellt. In einem Anhang findet der Leser ein Herstellerverzeichnis, wichtige Adressen, Internetkontakte und eine Übersetzungshilfe Englisch-Deutsch in der Wundbehandlung. Das Buch schließt mit einem ausführlichen Sachregister ab. Dieses Buch gibt dem fachlich interessierten Leser eine sehr gute Übersicht über alle Facetten der Wundbehandlung. Insbesondere das umfangreiche Bildmaterial, die vielen Tabellen und Abbildungen erleichtern dem Leser die Orientierung in diesem manchmal nicht leicht verdaulichen Stoff. Insgesamt ist dieser illustrierte Leitfaden für die kompetente Behandlung von Wunden eine echte Bereicherung.

Prof. Dr. med. Clemens Unger,  
Freiburg

# Aus Forschung und Entwicklung

## Omacetaxin

### Neue Therapie für Patienten mit Imatinib-resistenter CML?

Erste Ergebnisse einer noch laufenden Phase-II/III-Studie zeigen, dass mit Omacetaxin-Mepesuccinat bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Imatinib-Resistenz aufgrund einer T315I-Mutation ein anhaltendes hämatologisches und zytologisches Ansprechen erreicht werden kann.

Bei etwa 50% der CML-Patienten, die auf Imatinib nicht ansprechen, liegen BCR-ABL-Mutationen vor. In bis zu 20% der Fälle tritt eine T315I-Mutation auf, bei der an Position 315 die Aminosäure Threonin gegen Isoleucin ausgetauscht wurde. Sie geht für die Patienten mit einer schlechten Prognose einher, und die bisher verfügbaren Tyrosinkinasehemmer sind nicht mehr wirksam.

Omacetaxin (Abb. 1) ist ein halbsynthetisches Derivat des Alkaloids Homoharringtonin aus dem chinesischen immergrünen Baum *Cephalotaxus fortunei*. Als Inhibitor der Proteinverlänge-

rung hemmt es das Zellwachstum und kann eine Apoptose induzieren.

In einer offenen Phase-II/III-Studie werden CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz und T315I-Mutation mit Omacetaxin behandelt, das sie sich selbst subkutan spritzen.

Bislang liegen die Daten von 81 Patienten vor, und zwar von 49 Patienten in der chronischen Phase (CP), von 17 Patienten in der akzelerierten Phase (AP) und von 15 Patienten in der Blastenkrise (BP). Ein komplettes hämatologisches Ansprechen wurde bei 50 Patienten erreicht, ein komplettes zytologisches Ansprechen bei 10 Patienten, ein partielles zytologisches Ansprechen bei 4 Patienten. Das Gesamtüberleben in den drei Gruppen zeigt **Abbildung 2**. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in der CP-Gruppe 11,2 Monate, in der AP-Gruppe 2,1 Monate und bei Patienten in der Blastenkrise 1,2 Monate.

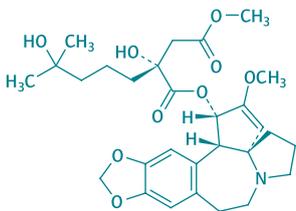


Abb. 1.  
Omacetaxin

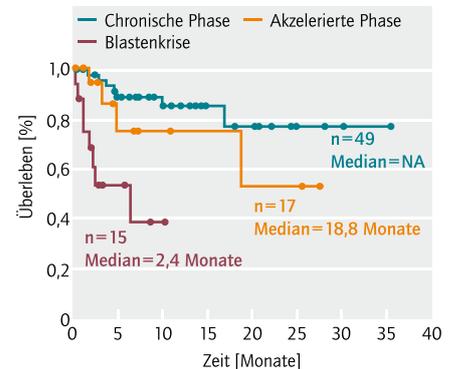


Abb. 2. Überleben von Patienten mit CML und T315I-Mutation bei Behandlung mit Omacetaxin; NA: noch nicht anzugeben [nach Cortes]

Als schwere unerwünschte Wirkungen wurden vor allem Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie beobachtet.

#### Fazit

Die bisher vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Omacetaxin eine neue Therapiemöglichkeit für Imatinib-resistente CML-Patienten mit T315I-Mutation sein könnte.

#### Quelle

Cortes J, et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered Omacetaxine-Mepesuccinat in Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients who harbor the Bcr-Abl T315I mutation – results of an ongoing multicenter phase 2/3 study. Vortrag Nr. 644, 51<sup>th</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## Therapiehinweise

### Bakterielle Meningitis

#### Additive Behandlung mit Dexamethason erbringt keinen zusätzlichen Nutzen

In einer Metaanalyse fünf großer randomisierter Studien zur adjuvanten Therapie der bakteriellen Meningitis mit Dexamethason wurde kein Effekt auf die Mortalität sowie die Häufigkeit neurologischer Komplikationen nachgewiesen.

In Europa beträgt die jährliche Inzidenz der bakteriellen Meningitis zwischen 2,6 und 6 Fälle pro 100 000 Personen. Die Prognose ist trotz früher

antibiotischer Behandlung weiterhin schlecht. Dies liegt daran, dass die klinische Symptomatik nicht allein durch die Bakterientoxine hervorge-

rufen wird, sondern auch durch die immunologische Reaktion des Gehirns auf die Erreger bedingt ist. Daher schien eine adjuvante Therapie mit Glucocorticoiden sinnvoll zu sein. Die Datenlage zur Wirksamkeit ist jedoch uneinheitlich.

#### Studiendesign

Um herauszufinden, welche Patienten am ehesten von einer zusätzlichen Behandlung mit Glucocorticoiden profitieren, führten die Autoren eine Metaanalyse individueller Patientendaten

aus fünf doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung von bakterieller Meningitis mit Dexamethason durch, die seit 2001 publiziert wurden. In die Auswertung gingen die Daten von 2229 Patienten ein, davon hatten 1019 Patienten Dexamethason und 1010 Patienten Placebo erhalten.

Die vordefinierten Studienendpunkte waren Tod zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups, Tod oder schwerwiegende neurologische Komplikationen nach einem Monat, Tod oder jegliche neurologische Ausfälle bei der ersten Nachuntersuchung und Tod oder schwerwiegende beidseitige Hörstörungen bei der ersten Kontrolluntersuchung.

### Ergebnisse

Ein mikrobiologischer Nachweis einer bakteriellen Meningitis lag bei 80,8% der Patienten vor. Bei 28,6% der Patienten war eine HIV-Infektion wahr-

scheinlich oder gesichert. Für keinen der vordefinierten Endpunkte zeigte sich eine Überlegenheit von Dexamethason gegenüber Placebo: Die Mortalität betrug 26,5% unter Dexamethason im Vergleich zu 27,2% unter Placebo, Tod oder schwerwiegende neurologische Ausfälle oder bilaterale schwere Hörstörungen kamen in 42,3% versus 44,3% der Fälle vor, Tod oder jedwede neurologische Ausfälle oder Hörstörungen bei 54,2% versus 57,4% der Patienten und Tod oder schwere beidseitige Hörstörungen bei 36,4% versus 38,9%. Lediglich Hörschäden jeglicher Ausprägung waren bei den überlebenden Patienten, die mit Dexamethason behandelt worden waren, seltener (24,1% vs. 29,5%;  $p=0,04$ ). In keiner der vordefinierten Subgruppen (nach zugrunde liegendem Erreger, vorangegangener Dexamethason-Behandlung, HIV-Status, Alter) war die zusätzliche Gabe von Dexamethason Placebo überlegen.

### Kommentar

In dieser großen Metaanalyse zur additiven Behandlung der bakteriellen Meningitis mit Dexamethason konnte kein signifikanter Effekt auf die Mortalität sowie die Häufigkeit neurologischer Komplikationen und schwerer Hörschäden gezeigt werden. Ein möglicher Nutzen einer solchen Behandlung für das Gesamtkollektiv der Patienten mit bakterieller Meningitis oder für bestimmte Subgruppen bleibt somit weiterhin unbewiesen. Eine routinemäßige Anwendung von Dexamethason in dieser Indikation kann daher nicht empfohlen werden.

### Quelle

Van de Beek D, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254-63.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Postmenopausales fortgeschrittenes Mammakarzinom

## Längeres progressionsfreies Überleben mit 500 mg Fulvestrant

Seit März 2010 ersetzt die 500-mg-Dosierung (zweimal 250 mg i. m.) die bisher zugelassene 250-mg-Dosierung des Estrogen-Rezeptorantagonisten Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs. Die höhere Dosierung ermöglicht eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil. Die Daten der CONFIRM-Studie wurden auf einem Symposium der Firma Astra Zeneca im Mai 2010 in Berlin vorgestellt.

Fulvestrant (Faslodex®) ist zugelassen zur Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit Estrogenrezeptor-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom, bei Rezidiv während/nach einer adjuvanten antihormonellen Therapie oder bei Progression unter einer Behandlung mit einem Anti-estrogen. Es blockiert als ein reiner Estrogen-Rezeptorantagonist im Gegensatz zu anderen endokrinen Therapien nicht nur die Estrogenrezeptoren, sondern hemmt auch die Signalwege,

so dass es zu einer Downregulation der Estrogenrezeptoren kommt. Bei der Zulassung von einmal monatlich 250 mg Fulvestrant i. m. forderte die europäische Zulassungsbehörde EMA, eine höhere Dosierung von Fulvestrant in Studien zu überprüfen. Der Grund: Fulvestrant zeigte in präklinischen Studien als neoadjuvante Therapie eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Verringerung der Estrogenrezeptor-Expression auf Tumorzellen, in der Zulassungsstudie

zur adjuvanten Second-Line-Therapie wurde es jedoch nur bis maximal 250 mg untersucht. Daraufhin wurde die CONFIRM(Comparison of faslodex in recurrent or metastatic breast cancer)-Studie initiiert, in der die monatliche 250-mg-Dosis direkt mit der 500-mg-Dosis verglichen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie waren die Grundlage für die Zulassung der 500-mg-Dosierung im März 2010.

### Studiendesign

In der randomisiert durchgeführten CONFIRM-Studie erhielten 374 Patientinnen i. m. 250 mg Fulvestrant alle 28 Tage plus i. m. Placebo, 362 Patientinnen erhielten i. m. 500 mg Fulvestrant an Tag 0, 14 und 28 und danach alle 28 Tage. Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zur Progression. Die postmenopausalen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom hatten vor Studienbeginn alle ein Rezidiv oder eine Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie (43% unter Aromatasehemmer

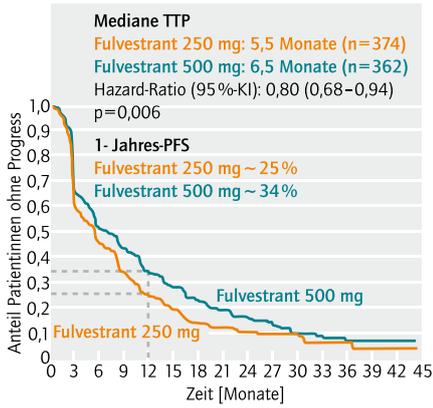


Abb. 1. CONFIRM-Studie. Unter 500 mg Fulvestrant dauerte es im Median 1 Monat länger bis zur Progression (TTP: time to progression=primärer Studienendpunkt) als unter 250 mg. Nach 1 Jahr waren unter der höheren Dosierung absolut 9% mehr Patientinnen progressionsfrei (PFS: progression free survival).

und 57% unter Tamoxifen), davon 52% während oder binnen zwölf Monaten nach der adjuvanten Therapie. Die Frauen waren zu Studienbeginn im Median 61 Jahre alt und wiesen zwei Lokalisationen auf; zwei Drittel der Frauen hatten eine viszerale Erkrank-

kung. Die mediane Zeit zwischen der Diagnosestellung und der Randomisierung betrug 3,3 Jahre.

**Ergebnisse**

Beim primären Endpunkt – Zeit bis zur Progression – war die höhere Dosis signifikant überlegen: In der 500-mg-Gruppe lebten die Frauen im Median 6,5 Monate progressionsfrei, in der 250-mg-Gruppe 5,5 Monate. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um 20% (p=0,006). Nach einem Jahr waren unter 500 mg Fulvestrant absolut 9% mehr Patientinnen ohne Progress als unter 250 mg (34% versus 25%) (Abb. 1).

Beim medianen Gesamtüberleben zeigte sich ein positiver Trend für die höhere Dosierung (25,1 versus 22,8 Monate). Das Nebenwirkungsprofil der beiden Dosierungen war vergleichbar (Tab. 1).

**Quelle**

Prof. Dr. Christoph Thomsen, Halle/Saale; Symposium „Fortgeschrittenes Mammakarzinom – Frühzeitig Aussichten verbessern“, Berlin, 7. bis 8. Mai 2010, veranstaltet von Astra Zeneca.

Tab. 1. CONFIRM: Nebenwirkungsprofil von 250 mg und 500 mg Fulvestrant

	Fulvestrant 500 mg (n=362)	Fulvestrant 250 mg (n=374)
Endometriumhyperplasie	0	0
Gastrointestinale Beschwerden	73 (20,2%)	76 (20,3%)
Hitzewallungen	30 (8,3%)	23 (6,1%)
Reaktionen an der Einstichstelle	49 (13,6%)	50* (13,4%)
Gelenksbeschwerden	68 (18,8%)	70 (18,7%)
Osteoporose	1 (0,3%)	0
Thromboembolische Ereignisse	3 (0,8%)	6 (1,6%)
Urogenitale Infektionen	8 (2,2%)	8 (2,1%)
Vaginitis	3 (0,8%)	1 (0,3%)

\* 5 ml Fulvestrant + 5 ml Placebo

Andrea Warpakowski, Itzstedt

**Fortgeschrittenes Mammakarzinom**

**Monotherapie mit Eribulin verlängert Gesamtüberleben**

Erstmals konnte eine Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Frauen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem Mammakarzinom die Überlebensrate signifikant verbessern: Das Zytostatikum Eribulin-Mesylat verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 2,5 Monate im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl der behandelnden Ärzte. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie EMBRACE wurden auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology am 6. Juni 2010 in Chicago/USA vorgestellt.

Das Zytostatikum Eribulin-Mesylat (früher: E7389) ist ein synthetisches Analogon der Substanz Halichondrin B, die aus dem marinen Schwamm Halichondria okadaï gewonnen wird. Eribulin hemmt während der Mitose die Dynamik der Mikrotubuli, ist jedoch kein Taxan.

**Studiendesign**

In der randomisierten offenen Studie EMBRACE (Eisai metastatic breast cancer study assessing physician's choice versus eribulin) wurden 762 Patientinnen mit lokal rezidivierendem oder

metastasiertem Brustkrebs behandelt, die mit zwei bis fünf Chemotherapien (≥2 bei fortgeschrittener Erkrankung) vorbehandelt waren, darunter eine Anthracyclin- und eine Taxan-haltige Therapie. Randomisiert im Verhältnis 2 : 1 erhielten 508 Frauen Eribulin (1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 bis 5 Minuten an Tag 1 und Tag 8 eines Behandlungszyklus von 21 Tagen) und 254 Frauen eine von den jeweiligen behandelnden Ärzten individuell ausgewählte Therapie (Treatment of physician's choice, TPC). Dies konnte jede zugelassene Monotherapie (Chemotherapie, endokrine

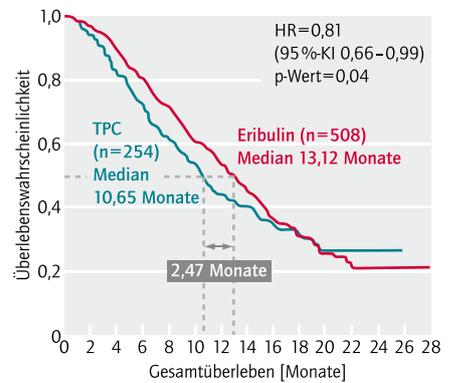


Abb. 1. EMBRACE-Studie: Das mediane Gesamtüberleben war unter Eribulin signifikant länger als unter einer vom jeweiligen behandelnden Arzt individuell ausgewählten Therapie (Treatment of physician's choice, TPC) [nach Twelves R, et al., ASCO 2010, Abstract #CRA1004] HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Therapie, Biologikum) oder Supportive Care sein. 96% der TPC-Patientinnen erhielten eine Chemotherapie, 4% eine endokrine Therapie, keine der Studienteilnehmerinnen erhielt Best Supportive Care oder ein Biologikum. Die Patientinnen waren im Median 55 Jahre (Bereich 27–85) alt, 16% hatten einen HER2-positiven und 19% einen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

triple-negativen (ER-, PR- und HER2-negativen) Tumor. Sie waren im Median mit vier Chemotherapien vorbehandelt, 73% von ihnen mit Capecitabin.

### Ergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie – Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Eribulin – wurde erreicht. Die Patientinnen in der Eribulin-Gruppe überlebten im Median 13,1 Monate, die Patientinnen der TPC-Gruppe 10,7 Monate ( $p=0,04$ ) (Abb. 1). Auch das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich unter Eribulin

(3,7 versus 2,3 Monate;  $p=0,09$ ) und die Gesamtansprechrate erhöhte sich (ORR 12% [0,4% komplettes Ansprechen, CR, und 11,5% partielles Ansprechen, PR] versus 5% [0,0% CR und 5,0% PR];  $p=0,005$ ).

Das Nebenwirkungsprofil von Eribulin war akzeptabel und handhabbar, insbesondere im Hinblick auf die stark vorbehandelte Patientenpopulation. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3/4 waren Fatigue (7,6%), Neutropenie (44%), periphere Neuropathie (8,4%) und Haarausfall (44,5%).

Der Antrag zur Zulassung von Eribulin-Mesylat zur Behandlung des lokal rezidivierenden oder metastasierten Mammakarzinoms wurde am 31. März 2010 bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA und parallel auch in Japan und den USA gestellt.

### Quelle

Prof. Christopher Twelves, Leeds/UK, ASCO 2010 oral abstract session, Abstract #CRA1004, Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago/USA, 4.–8. Juni 2010.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

### Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Bevacizumab

In einer Phase-III-Studie hatten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom, die eine Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab (ab dem 2. Zyklus) und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab über 16 Zyklen erhielten, ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als Frauen, die ausschließlich mit 6 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel behandelt wurden. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie Nr. 0218 der Gynecologic Oncology Group (GOG) wurden im Juni 2010 auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

Nach Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) in Berlin stieg die Prävalenz für Eierstockkrebs im neuen Jahrtausend in Deutschland stark an. So wurden im 5-Jahres-Zeitraum bis 2004 etwa 25 700 Frauen mit dieser Erkrankung statistisch erfasst, für 2010 rechnet das RKI mit 26 300 Patientinnen. Diese Entwicklung ist auf eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten von 34% im Jahr 2000 auf 47% in 2004, demografische Veränderungen (Zunahme der älteren Altersgruppen) sowie zunehmende Erkrankungsraten (plus 40% seit 1980) zurückzuführen. Pro Jahr erkranken in Deutschland knapp unter 10 000 Frauen an Eierstockkrebs, wobei die Mortalitätsrate bis auf die Altersgruppe der über 80-Jährigen seit 1980 kontinuierlich (um 26% bis 2004) sinkt.

Bevacizumab (Avastin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der an den Ge-

äßwachstumsfaktor VEGF (Vascular endothelial growth factor) bindet, der in Krebszellen stark vermehrt auftritt. Dadurch hemmt es die Bindung des Faktors an seine Rezeptoren auf der Endothelzell-Oberfläche. Infolgedessen werden Wachstum und Ausbreitung der Tumorgefäße und damit das Tumorstadium gehemmt. Der Angiogenesehemmer kam 2005 auf den Markt und ist für folgende Indikationen zugelassen:

- In Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur First-Line-Therapie von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom
- In Kombination mit einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom
- Zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie als First-Line-Behandlung bei inoperablem fortge-

schrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nichtkleinzeligem Bronchialkarzinom

- Als First-Line-Therapie in Kombination mit Interferon alfa-2a bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom

Im Rahmen der Phase-III-Studie Nr. 0218 der Gynecologic Oncology Group (GOG), deren Ergebnisse auf dem ASCO-Kongress 2010 vorgestellt wurden, wurde der Angiogenesehemmer in der Primärtherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht.

### Studiendesign

In die multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie waren 1873 im Mittel 60 Jahre alte Frauen mit neu diagnostiziertem, nicht medikamentös vorbehandeltem, fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom eingeschlossen. Die Tumoren waren weitgehend reseziert worden. Die Patientinnen wurden in folgende drei Studienarme mit jeweils 15-monatiger Therapiedauer randomisiert:

- Studienarm 1: Carboplatin (AUC 6) plus Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus Placebo (ab dem 2. Behandlungszyklus) über 6 Behandlungszyklen, gefolgt von Placebo für weitere 16 Zyklen
- Studienarm 2: Carboplatin (AUC 6) plus Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus Bevacizumab (BEV; 15 mg/kg; ab dem 2. Behandlungszyklus) über 6 Zyklen, gefolgt von Placebo für weitere 16 Zyklen

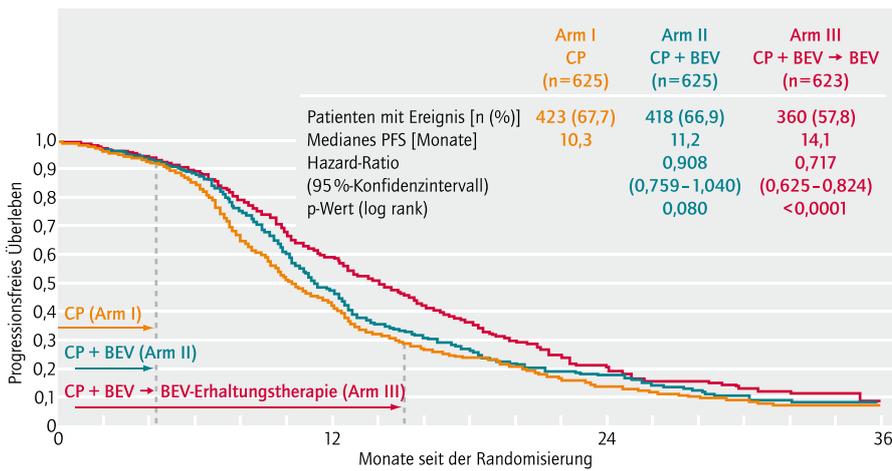


Abb. 1. GOG-Studie Nr. 0218: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom und Therapie mit 6 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel allein (CP) oder 6 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab (ab dem 2. Zyklus) ohne (CP + BEV) bzw. mit nachfolgender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab (CP + BEV → BEV).

■ Studienarm 3: Carboplatin (AUC 6) plus Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus Bevacizumab (15 mg/kg; ab dem 2. Behandlungszyklus) über 6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab (15 mg/kg) für weitere 16 Zyklen

Die Medikation wurde jeweils an Tag 1 der 3-wöchigen Zyklen verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtüberleben, Sicherheit und die Lebensqualität der Patienten. Die mediane Beobachtungszeit betrug 17,4 Monate.

## Ergebnisse

Im Vergleich zu den Patientinnen in Studienarm 1 (alleinige Chemotherapie, CP) war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen in Studienarm 3 (CP + BEV → BEV) signifikant verlängert (10,3 vs. 14,1 Monate, Hazard-Ratio [HR] 0,717; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,625–0,824;  $p < 0,0001$ ). Zwischen den Patientinnen der Studienarme 1 (CP) und 2 (CP + BEV) unterschied sich das mediane progressionsfreie Überleben jedoch nicht signifikant (10,3 vs. 11,2 Monate; HR 0,908; 95%-KI 0,759–1,040;  $p = 0,08$ ) (Abb. 1).

Im Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt der letzten Analyse des progressionsfreien Überlebens zwischen den Patientinnen der beiden Bevacizumab-Studienarme und den Patientinnen, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt worden waren, kein signifi-

kanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,361$  bzw.  $0,252$ ).

Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen; das Nebenwirkungsprofil in den Bevacizumab-Armen entsprach dem in vorangegangenen Studien mit Bevacizumab.

## Fazit

Die Phase-III-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) Nr. 0218 ist die erste Studie, in der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom von einem Angiogenesehemmer in der Primärtherapie profitierten. In Anbetracht des gegenüber alleiniger Chemo-

therapie signifikant verbesserten progressionsfreien Überlebens empfehlen die Autoren, das Therapieregime Chemotherapie plus Bevacizumab gefolgt von einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie als eine Standardtherapie in Erwägung zu ziehen.

## Ausblick

In die internationale, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie ICON7 wurden 1528 Patientinnen mit vorbehandeltem epithelalem Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel allein (Arm 1) oder 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab (7,5 mg/kg alle drei Wochen) und mit anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie über insgesamt 18 Zyklen und einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten (Arm 2). Die Studienergebnisse sollen auf dem diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt werden.

## Quelle

Burger RA, et al. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Vortrag ASCO 2010, Chicago, 6. Juni 2010; J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA1).

Richard E. Schneider,  
Tübingen

## Blockade des EGF-Rezeptors

### Panitumumab beim kolorektalen Karzinom

Der rekombinante humane Antikörper Panitumumab ist ein Baustein der zielgerichteten Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom. Bei Vorliegen eines nicht-mutierten K-ras-Gens kann durch die Blockade des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ein verlängertes progressionsfreies Überleben erzielt werden. In einem von Amgen, München, veranstalteten Symposium wurden beim diesjährigen Deutschen Krebskongress neue Studien mit Panitumumab vorgestellt.

#### Phase-III-Studien zur Kombinationstherapie

Derzeit ist Panitumumab (Vectibix®) nur zur Monotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit nicht-mutiertem K-ras (Wildtyp) nach Versagen einer klassischen Chemotherapie zugelassen. In aktuellen Studien

wurde Panitumumab mit einem gängigen zytotoxischen Regime (FOLFOX und FOLFIRI) kombiniert, wobei in beiden Studien der K-ras-Typ bei über 90% der Studienprobanden bestimmt werden konnte. In der 203-Studie [2] wurde ein Oxaliplatin-haltiges Protokoll mit Panitumumab kombiniert und mit der

Tab. 1. Die Studien in Stichworten

	203 (PRIME)	181
Studientitel	A randomised, multicentre phase III study to compare the efficacy of Panitumumab in combination with Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin to the efficacy of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer	A randomised, multicentre phase III study to compare the efficacy of Panitumumab in combination with chemotherapy to the efficacy of chemotherapy alone in patients with previously treated metastatic colorectal cancer
Fragestellung	Verbessert die Kombination von Panitumumab mit FOLFOX4 das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu der alleinigen FOLFOX4-Gabe in der Erstlinie beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter Berücksichtigung des K-ras-Status?	Verbessert die Kombination von Panitumumab mit FOLFIRI das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu der alleinigen FOLFIRI-Gabe in der Zweitlinie beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter Berücksichtigung des K-ras-Status?
Studiennummer (www.clinicaltrials.gov)	NCT00364013	NCT00339183
Studiencharakteristika	Prospektive randomisierte multizentrische Phase-III-Studie; n= 1 183	Prospektive randomisierte multizentrische Phase-III-Studie; n= 1 187
Intervention	FOLFOX4 plus 6,0 mg/kg Panitumumab alle 2 Wochen vs. FOLFOX4 alle 2 Wochen	FOLFIRI plus 6,0 mg/kg Panitumumab alle 2 Wochen vs. FOLFIRI alle 2 Wochen
Primärer Studienendpunkt	Progressionsfreies Überleben nach K-ras-Status	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben
Sekundäre Studienendpunkte	Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer und Sicherheit der Therapie	Objektive Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer und Sicherheit der Therapie

Chemotherapie ohne Antikörper verglichen. Es ist die erste randomisierte Studie, in der die Bedeutung des K-ras-Status als prädiktiver Biomarker für die Anti-EGFR-Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms untersucht wird. In der 181-Studie [3] wird die Kombination einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie und Panitumumab mit der alleinigen Chemotherapie in der Zweitlinie verglichen. Wichtige Studiencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Auswertung der Studien führte zu folgenden Ergebnissen:

**203-Studie**

Die Kombination mit Panitumumab verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit K-ras-Wildtyp signifikant um 1,6 Monate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Ein Vorteil im Gesamtüberleben von 4,2 Monaten zugunsten der Kombination erreichte keine statistische Signifikanz (weitere Ergebnisse siehe Tab. 2). Bei Patienten mit einer K-ras-Mutation war das progressionsfreie Überleben

unter der Kombination signifikant geringer (7,3 Monate vs. 8,8 Monate; HR 1,29, p=0,02). Dieser Trend – ein negativer Einfluss der Antikörpergabe bei einem mutierten K-ras-Gen – zeichnet sich auch beim Gesamtüberleben ab (Interimsanalyse). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war in beiden Armen vergleich-

Tab. 2. Einige Ergebnisse der 181- und 203-Studie

	203-Studie First-Line FOLFOX ± Panitumumab		181-Studie Second-Line FOLFIRI ± Panitumumab	
	Panitumumab	Kontrolle	Panitumumab	Kontrolle
K-ras-Bestimmung [%]	93		91	
Ansprechrate [%]	55	48	35	10
Medianes PFS [Monate] (95%-KI)	9,6 (9,2-11,1)	8,0 (7,5-9,3)	5,9 (5,5-6,7)	3,9 (3,7-5,3)
Δ medianes PFS [Monate]	1,6		2,0	
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,80 (0,66-0,97) p=0,02		0,73 (0,59-0,90) p=0,004	
Medianes OS [Monate]	23,9	19,7	14,5	12,5
Δ medianes OS [Monate]	4,2		2,0	
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,83 (0,87-1,02) p=0,07		0,85 (0,70-1,04) p=0,12	

PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; 95%KI: 95%-Konfidenzintervall

bar mit Ausnahme der für eine EGFR-Blockade typischen Toxizitäten wie Hautveränderungen, Diarrhö und Hypomagnesiämie.

**181-Studie**

Auch hier verlängerte die Kombination das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit K-ras-Wildtyp signifikant um 2 Monate. Die zwei-monatige Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit unter der Kombination erreichte keine statistische Signifikanz. Die Ansprechrate wurde unter der Kombination bei Patienten mit K-ras-Wildtyp um den Faktor 3 erhöht (Tab. 2). Die unerwünschten Wirkungen waren dieselben wie in der 203-Studie. Im Gegensatz zur 203-Studie hatte in der 181-Studie die zusätzliche Gabe des Antikörpers bei Vorliegen einer K-ras-Mutation keine negativen Auswirkungen.

**K-ras als prädiktiver Faktor**

Liegt eine aktivierende Mutation am K-ras-Gen vor – was bei etwa 40% aller kolorektalen Karzinome der Fall ist –, so ist die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren erfolglos, weil in diesem Fall die Signalkaskade, die zum unkontrollierten Zellwachstum führt, unabhängig von einer Aktivierung der EGF-Rezeptoren erfolgt. Daher muss vor einer Therapie mit Panitumumab der K-ras-Status ermittelt werden, um unwirksame Behandlungen zu vermeiden. Das Onkogen K-ras liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 und

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

### Prophylaktische Maßnahmen verringern Hauttoxizitäten

In der STEPP-Studie wurde prospektiv der Effekt prophylaktischer dermatologischer Maßnahmen unter einer Anti-EGFR-Therapie untersucht. Die Chemotherapie bestand aus der FOLFIRI-Gabe plus Panitumumab. Die Hälfte der Patienten (n=48) ergriff bereits zu Beginn der Therapie prophylaktische Maßnahmen (Hautbefeuchtung, Sonnenschutz, topische Steroide und die Einnahme von 100 mg Doxycyclin zweimal täglich), die andere Hälfte (n=47) erst bei Auftreten der Symptome. Während der sechswöchigen Behandlungsperiode führten die prophylaktischen Maßnahmen zu einer deutlichen Abnahme der Hauttoxizitäten. In der prophylaktisch behandelten Gruppe waren 29% der Patienten betroffen, in der reaktiv behandelten 62%. Im Hinblick auf die therapeutische Effektivität fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen [4].

ist ortholog zum transformierenden Gen, das aus dem Kirsten Rat Sarcoma Virus isoliert wurde. Es kodiert

für ein 21-kDa-Protein, das sich auf der Innenseite der Plasmamembran befindet und GTPase-Aktivität besitzt. Dieses Protein ist ein wichtiger Bestandteil der Signaltransduktionskaskade und EGFR nachgeschaltet. Die K-ras-Mutation bewirkt, dass der Ras-Raf-MAPK-Signalweg unabhängig von EGFR aktiviert wird und eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern wirkungslos ist (Raf = rapidly growing fibrosarcoma or rat fibrosarcoma; MAPK = mitogen-activated protein kinase). Die häufigsten Mutationen treten an den Codonen 12 und 13 auf.

Nach weiteren prädiktiven Biomarkern wird derzeit gesucht. Interessant erscheinen Schlüssel-moleküle in weiteren Signalwegen, die durch EGFR aktiviert werden, beispielsweise Mutationen von B-Raf, einer Isoform eines Raf-Proteins.

#### Quellen

1. Priv.-Doz. Dr. Florian Lordick, Braunschweig, Prof. Dr. Andreas Tannapfel, Bochum, wissenschaftliches Symposium „Therapie kolorektaler Karzinome 2010: Zielgenau und 100% human“, veranstaltet von Amgen im Rahmen

#### Es stand in der AMT

Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautreaktionen.

Arzneimitteltherapie 2010;28:191-8.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)!

des 29. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 26. Februar 2010.

2. Siena S, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. Eur J Cancer 2009;7(Suppl 3):10LBA [203-Studie].
3. Peeters M, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone as 2nd-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Patient reported outcomes (PRO). Eur J Cancer 2009;7(Suppl 3):14LBA [181-Studie].
4. Lacouture M, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase-II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. JCO 2010;28:1351-7.

Dr. Petra Jungmayr,  
Esslingen

## Magenkarzinom

### Docetaxel-haltige Chemotherapie auch bei Älteren einsetzbar

Bei älteren Patienten mit Magenkarzinom werden Kombinations-Chemotherapien zurückhaltender eingesetzt als bei jüngeren. Grund ist vor allem die Befürchtung, dass die therapieassoziierte Toxizität von dieser Patientengruppe schlechter toleriert wird. In der FLOT65<sup>+</sup>-Studie wurde daher speziell die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie bei Patienten über 65 Jahre untersucht. Das Studienkonzept wurden bei einer Fortbildungsveranstaltung der Firma Sanofi-Aventis vorgestellt, erste Ergebnisse wurden beim diesjährigen ASCO-Meeting präsentiert.

Das Magenkarzinom ist eine Tumorerkrankung des höheren Lebensalters. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 71 und bei Frauen bei 75 Jahren (Stand 2006). Die Zulassung Docetaxel-haltiger Therapieregime bei dieser Erkrankung basiert auf den positiven Ergebnissen der TAX 325-Studie [2]. Darin wurde das DCF-Schema (siehe Kasten) mit 28-Tages-Zyklen von Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1) und kontinuierlich verabreichtem Fluorouracil (5-FU;

1000 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 bis 5) allein verglichen. Subgruppenanalysen zeigten, dass auch Patienten über 65 Jahre von dieser Behandlung profitieren können.

#### Weiterentwicklung des DCF-Regimes

In der Folgezeit wurde versucht, das DCF-Regime weiterzuentwickeln, um bei möglichst gleichbleibender Wirksamkeit die hämatologische Toxizität zu senken. Dies gelang beispielsweise

mit dem FLOT-Schema (siehe Kasten), bei dem Cisplatin gegen das besser verträgliche Oxaliplatin ausgetauscht wurde. Nach Ansicht von Prof. Dirk Arnold, Halle-Wittenberg, ist FLOT neben dem DCF-Regime eine äquieffektive und besser verträgliche Therapie für das Magenkarzinom, wie auch die Daten einer Phase-II-Studie zeigen konnten [3].

#### FLOT65<sup>+</sup>-Studie

Die FLOT65<sup>+</sup>-Studie hatte nun das Ziel, dieses Behandlungsregime bei Patienten über 65 Jahre zu prüfen. Erwartet wurde, dass bei einer gut handhabbaren Therapie Patientenfaktoren wie das Alter eine untergeordnete Rolle spielen.

143 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 70 Jahren mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen gastroösophagealen Tumor wurden auf eine der folgenden Behandlungen randomisiert:

- Kombination aus Fluorouracil, Folsäure und Oxaliplatin (FLO; ein modifiziertes FOLFOX-Schema, siehe Kasten) alle 2 Wochen
- FLO plus Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> (FLOT) alle 2 Wochen

Im Mittel wurden in beiden Therapiearmen acht Zyklen verabreicht. Primärer Endpunkt war die *Ansprechrate* (response rate, RR). Zu den sekundären Endpunkten der Studie zählten die Toxizität, das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS), das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die Zeit bis zum Behandlungsversagen (time to treatment failure, TTF).

Erste Ergebnisse der FLOT65<sup>+</sup>-Studie wurden auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

Bezüglich des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum Behandlungsversagen war das FLOT-Regime FLO überlegen:

- Ansprechrate 49,3% vs. 27,5%,  $p=0,018$
- Progressionsfreies Überleben 9,1 vs. 6,7 Monate,  $p=0,048$
- Zeit bis zum Behandlungsversagen 4,4 vs. 3,8 Monate,  $p=0,012$

Auch das Gesamtüberleben war unter FLOT höher, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (OS 17,3 Monate vs. 14,4 Monate,  $p=0,275$ ). Als Nebenwirkungen traten unter FLOT signifikant häufiger Alopezie

Grad 1–4 ( $p<0,001$ ), Diarrhö ( $p=0,009$ ) und Nausea ( $p=0,041$ ) auf. Hinsichtlich komplizierter Neutropenien, schwerwiegender Nebenwirkungen (serious adverse events, SAEs), Behandlungsdauer, Behandlungsabbruch wegen Toxizität oder toxizitätsbedingten Todesfällen gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Fazit

**Die Zugabe von Docetaxel zum FLO-Regime erhöhte die Effektivität der Behandlung des Magenkarzinoms im höheren Lebensalter. Die Behandlung wurde trotz erhöhter Toxizität von den Patienten toleriert.**

### Quellen

1. Fortbildungsveranstaltung ONKOLLEG „Aktuelle Behandlungsstrategien für die Therapie des Magenkarzinoms“, Berlin, 23. April 2010, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.
2. Van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.
3. Al-Batran S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcino-

### DCF-Schema

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1  
Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1  
Fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich an Tag 1 bis 5  
Wiederholung alle 21 Tage

### FLOT-Schema

Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>  
Fluorouracil 2 600 mg/m<sup>2</sup>  
Folinsäure 200 mg/m<sup>2</sup>  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>  
Wiederholung alle 2 Wochen

### FLO

Fluorouracil 2 600 mg/m<sup>2</sup>  
Folinsäure 200 mg/m<sup>2</sup>  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>  
Wiederholung alle 2 Wochen

ma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19:1882–7. Epub 2008 Jul 31.

4. Al-Batran S, et al. 5-Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without docetaxel in elderly (65 years or older) patients with esophagogastric cancer: FLOT65<sup>+</sup> trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Poster (abstract #4013) auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, 4. bis 8. Juni 2010.

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

## Diabetes mellitus

### Antidiabetische Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die diabetische Nephropathie gehört zu den häufigsten Komplikationen des Diabetes mellitus und erschwert die Therapie, da viele Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion nur begrenzt oder gar nicht angewendet werden dürfen. Was dies für die einzelnen Substanzen bedeutet, wurde im Rahmen der 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft im Mai 2010 in Stuttgart diskutiert.

Die diabetische Nephropathie ist eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen des Diabetes mellitus. Schon seit vielen Jahren ist die diabetische Nephropathie die mit Abstand häufigste Nierenerkrankung, die zur terminalen Niereninsuffizienz und somit zur Dialyse führt – und die Zahl der betroffenen Diabetiker steigt von Jahr zu Jahr. Doch schon bevor es zur terminalen Niereninsuffizienz kommt,

ist das therapeutische Management mit einer Reihe von Problemen assoziiert. Die Therapie gestaltet sich häufig als sehr schwierig, da viele Antidiabetika nur begrenzt oder gar nicht eingesetzt werden können.

### Kontraindikationen beachten!

Die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion ist heute unverzichtbarer Bestandteil des therapeutischen Manage-

ments bei Diabetikern, und zwar nicht nur im Hinblick auf die Prognose, sondern auch auf die Therapiegestaltung, denn das Ausmaß der Einschränkung der Nierenfunktion entscheidet darüber, welche Medikamente eingesetzt werden können und welche nicht.

Für den heute nur noch selten angewendeten Alpha-Glucosidasehemmer *Acarbose* (z. B. *Glucobay*®) gilt erst eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von <25 ml/min als Kontraindikation. Dagegen ist *Metformin* (z. B. *Glucophage*®) bereits ab dem Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz, also ab einer GFR von <60 ml/min, streng kontraindiziert, und zwar aufgrund der Gefahr der Laktatazidose. Eine solche geht auch auf einer guten Intensivstation immer noch mit einer zweistelligen Letalität einher.

Sulfonylharnstoffe erfordern eine differenziertere Betrachtung. Auch ihre Wirkung ist bei chronisch niereninsuffizienten Patienten signifikant verlan-

gert. Bei *Glibenclamid* (z. B. Euglucon®) ist dafür ein den Blutzuckerspiegel senkender, renal eliminiertes Metabolit verantwortlich. Deshalb sollte Glibenclamid – ebenso wie *Glimepirid* (z. B. Amaryl®) – ab dem Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz nicht mehr eingesetzt werden. Für *Gliquidon* (Glurenorm®) gilt diese Einschränkung erst ab Stadium 4.

Größere Sicherheit bietet *Repaglinid* (z. B. NovoNorm®), ebenfalls eine insulinotrope Substanz, die bis zu einer GFR von 15 ml/min gegeben werden kann. Auch bei *Pioglitazon* (Actos®) ist eine Dosisanpassung erst bei einer GFR unter 15 ml/min erforderlich.

### Kaum Daten für innovative Substanzen

Für die neuen Therapiestrategien, die DPP-4-Hemmer („Gliptine“) und die Inkretin-Mimetika, liegen bisher kaum Daten vor. *Sitagliptin* (Januvia®, Xelvia®) und *Saxagliptin* (Onglyza®) werden renal eliminiert und könnten deshalb bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Probleme bereiten. Nach den offiziellen Zulassungskriterien sollten Gliptine in Deutschland bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung nicht

angewendet werden. Für das Inkretin-Mimetikum *Exenatid* (Byetta®) wird eine Dosisanpassung erst bei einer GFR unter 50 ml/min empfohlen, bei einer GFR unter 30 ml/min sollte es nicht mehr eingesetzt werden, zumal gastrointestinale Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz sehr viel häufiger auftreten. Auch *Liraglutid* (Victoza®) sollte bei mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz nicht gegeben werden.

### Vorteile der Insulinanaloga

Physiologischerweise ist die Niere neben der Leber ein wichtiges Organ für die Insulininaktivierung. Im Unterschied zum endogen freigesetzten Insulin gelangt das therapeutisch applizierte Insulin vollständig in den systemischen Kreislauf, da die hepatische Elimination weitestgehend umgangen wird. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Inaktivierung des therapeutisch gegebenen Insulins stark beeinträchtigt, das heißt, aus dem Normalinsulin wird ein Verzögerungsinsulin. Allerdings ist Insulin bei den vielfältigen Einschränkungen für die oralen Antidiabetika und Inkretin-Mimetika bei niereninsuffizienten Diabetikern mit fortge-

schrittener Niereninsuffizienz häufig noch die einzig vertretbare Therapiealternative, wobei jedoch meist erhebliche Dosisanpassungen erforderlich sind. Angesichts der besonderen Pharmakokinetik ergibt sich gerade bei niereninsuffizienten Diabetikern für die *kurzwirksamen Insulinanaloga* (z. B. Humalog®) der Vorteil, das Hypoglykämierisiko minimieren zu können. Sie sollten im Sinne einer funktionellen Insulintherapie gegeben werden, also präprandial oder direkt postprandial. *Verzögerungsinsuline* sollten dagegen soweit wie möglich vermieden werden. In Einzelfällen sind jedoch geringe Dosen eines *NPH-Insulins* (z. B. Humulin Basal) vertretbar. Für langwirksame Insulinanaloga (Lantus®, Levemir®) gibt es bisher bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kaum verwertbare Daten, so dass sie nicht empfohlen werden können.

### Quelle

Dr. Ludwig Merker, Dormagen, Vortrag „Diabetestherapie und Niereninsuffizienz“ im Rahmen der 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Stuttgart, 15. Mai 2010.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Asthma bronchiale

### Der Phänotyp als Therapie-Lotse

Beim Asthma bronchiale gelingt es zunehmend besser, pathophysiologisch und klinisch unterschiedliche Phänotypen zu unterscheiden. Das verspricht eine individualisierte, zielgenauere Vorbeugung und Behandlung. Welche scheinbar „therapieresistenten“ Patienten beispielsweise von Leukotrien-Antagonisten oder Anti-IgE-Therapie profitieren, wurde bei einem Symposium der Firma MSD Sharp & Dohme auf dem diesjährigen Pneumologenkongress berichtet [1].

Asthma bronchiale ist als chronisch-entzündliche Atemwegserkrankung charakterisiert durch bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion, die spontan oder nach adäquater Behandlung (teil)reversibel ist. Leitlinien grenzen bislang das allergische Asthma vom nichtallergischen Asthma (intrinsisch) und gemischtförmigen Asthma ab. Die Differenzierung von Phänotypen lässt sich heute aber wesentlich feiner und aus erweiterten

pathophysiologischen Blickwinkeln vornehmen (Tab. 1).

Von der Differenzierung der Phänotypen verspricht man sich eine zielgenauere, auf den individuellen Patienten zugeschnittene Vorbeugung und Behandlung. Der Bedarf besteht, denn auch bei leitliniengerechter Therapie erreicht ein Großteil der Asthmatiker nicht das Therapieziel, die Asthmasymptome unter Kontrolle zu bringen.

### Warum Medikation hilft – oder scheitert

- Glucocorticoide versprechen hauptsächlich Erfolg bei einer durch Th2-Helferzellen geprägten Entzündung, die durch die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 vermittelt wird. Die etwa gleich große Patientengruppe mit niedriger Th2-Aktivität zeigte in einer Studie ein gänzlich anderes Entzündungs- und Symptommuster und sprach kaum auf inhalierbare Glucocorticoide (ICS) an [2].
- Während Patienten mit eosinophilem Asthma bronchiale meist gut auf inhalierbare Glucocorticoide ansprechen, wirkt Mometason bei Patienten mit nicht-eosinophiler Inflammation kaum besser als Placebo [3]. Neutrophile Granulozyten mit Anstieg von IL-8, Elastasen und Matrixmetalloproteinasen herrschen oft bei schwerer Erkrankung

Tab. 1. Die multiplen Phänotypen von Asthma bronchiale (nach Prof. T. Welte)

Beginn	Early-onset (< 12 Jahre) Late-onset (> 12 Jahre)
Trigger	Allergisch Nichtallergisch Acetylsalicylsäure (ASS)/nicht-steroidale Antirheumatika Menstruation Belastung Berufliche Exposition
Entzündung	Eosinophil Neutrophil Paucigranulozytisch Viel oder wenig exhalierteres NO T-Helferzellen Typ 1 oder Typ 2
Schwere	Symptome Lungenfunktion Exazerbationen: selten/häufig/ persistierend/passager
Kontrolle	Gut oder mittelgradig (therapie-sensitiv) Schlecht oder gar nicht (therapie-resistent)
IgE-Spiegel	Hoch Mittel Niedrig

vor, getriggert durch Tabakrauch, Irritantien oder virale Infektionen.

- Schlechtes Ansprechen auf Glucocorticoide kann als spezifische Ursachen beispielsweise auch eine Überexpression des nichtfunktionalen Beta-Glucocorticoidrezeptors oder eine gestörte Bindung an den funktionalen Alpha-Rezeptor haben.
- Early-onset-Patienten, deren Asthma vor dem 12. Lebensjahr beginnt, weisen häufiger allergische Sensibilisierungen und atopische Erkrankungen auf als Late-onset-Asthmatiker.
- Bei schwerem allergischem Asthma bronchiale mit hohen IgE-Spiegeln verspricht die Anti-IgE-Therapie Erfolg; die IgE-senkende Therapie mit Omalizumab (Xolair®) wurde in diesem Jahr auch bei Patienten mit hohen IgE-Basiswerten (bis zu

1 500 I. E./ml; zuvor 700 I. E./ml) zugelassen.

- Patienten mit Analgetika-Unverträglichkeit oder mit Rhinitis profitieren erheblich von Leukotrien-Antagonisten. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 80 ASS-intoleranten Asthmatikern unter Glucocorticoid-Therapie besserte die vierwöchige Zusatztherapie mit Montelukast Lungenfunktion, Symptome und Lebensqualität und reduzierte den Bedarf an Notfallmedikation [4].

### Montelukast on Top bei „austherapierten“ Patienten

Von dem Leukotrien-Antagonisten Montelukast (Singulair®) profitieren viele Patienten mit schlechter Asthmakontrolle unter inhalierbaren Glucocorticoiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), besonders aber solche mit einer zusätzlich bestehenden allergischen Rhinitis oder starker bronchialer Hyperreagibilität. Daten hierzu wurden in der nichtinterventionellen MONICA(Montelukast in chronic asthma)-Studie erhoben, deren Ein-Jahres-Ergebnisse inzwischen vorliegen [5] (6-Monats-Ergebnisse siehe Arzneimitteltherapie 2009;27:261). Eingeschlossen waren 1 681 Erwachsene ab 18 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale, deren Erkrankung unter der Medikation aus ICS beziehungsweise ICS/LABA gemäß der GINA-Leitlinie (Global initiative for asthma) nicht ausreichend kontrolliert war. Nur mit ICS vorbehandelt waren in der Studie 23% der Patienten. ICS plus LABA in fixer oder freier Kombination wendeten 69% der Teilnehmer an. Der Rest war nicht leitlinienkonform vortherapiert. Die Patienten bekamen zusätzlich einmal täglich 10 mg Montelukast für sechs Monate. Messlatte des Erfolgs war der Asthma-Control-Test (ACT®) mit fünf patientengerechten Fragen, dessen Gesamtscore

von maximal 25 Punkten den Grad der Asthmakontrolle wiedergibt.

Zu Studienbeginn wiesen nur 14% der Patienten einen ACT-Summenscore von 20 oder mehr Punkten auf, was einer guten Asthmakontrolle entspricht. Ihr Anteil stieg unter der Einnahme von Montelukast nach sechs Monaten auf 48%. Gut 11% der Teilnehmer erreichten eine optimale Asthmakontrolle (25 Punkte), nach anfänglich nur 1,2%. Eine deutliche Verbesserung war bereits nach drei Monaten feststellbar. Die Besserung hielt während der 12-monatigen Nachbeobachtung an. Die Patienten mit allergischer Rhinitis (59% der Teilnehmer) lagen zu Studienbeginn nur zu 16% im ACT-Zielbereich von 20 bis 25. Nach sechs Monaten zusätzlicher Gabe von Montelukast waren es 66%.

Wird trotz „optimaler“ Medikation keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht, ist auch eine schlechte Compliance als häufigster Grund zu bedenken.

### Quellen

1. Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover, Prof. Dr. med. J.C. Virchow, Rostock, Symposium „Lungenerkrankung – wichtiger Fokus interdisziplinärer Disziplinen“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme anlässlich des 51. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Hannover, 19. März 2010.
2. Woodruff PG, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388–95.
3. Berry M, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043–9.
4. Dahlén SE, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9–14.
5. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H; MONICA study group. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med* 2010;104:644–51. Epub 2009 Dec 23.

Ralf Schlenger,  
München

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

— Bücherforum —

**Laborwerte**

**bestimmen, bewerten, vermitteln**

Von Bernd Dewald und Constanze Schäfer. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. 464 Seiten. Flexibel. 29,- Euro.

Die Interpretation von Laborwerten ist eine alltägliche Herausforderung für jeden Arzt. Im Zeitalter zunehmender Screening-Untersuchungen im Sinne eines Chemogramms wird er dabei nicht selten mit einem überraschenden Befund konfrontiert, der entsprechende differenzialdiagnostische Überlegungen erforderlich macht. Dabei ist ein Buch wie das vorliegende für die Kitteltasche sehr hilfreich, da es kurz und prägnant die Aussagekraft der verschiedenen La-

borwerte beschreibt. Besonders wertvoll sind die Hinweise auf mögliche Beeinflussungen durch Nahrungsmittel und Medikamente. Die Berücksichtigung solcher Einflussfaktoren kann manch vermeintlichen „Laborkranken“ schnell wieder gesund werden lassen und darüber hinaus werden auch Kosten für eine weiterführende Diagnostik eingespart.

Die Autoren verzichten bewusst auf ausschweifende pathophysiologische Erklärungen, für die ein entsprechendes Lehrbuch natürlich unverzichtbar ist. Im Anhang des Buches wird außerdem ein kurzer Überblick über die heute verfügbaren Urin-Schnelltests gegeben. Das Büchlein ist so kurz wie möglich, aber auch nicht kürzer gehalten und kann jedem Arzt



empfohlen werden, der rasch eine weiterführende Information zu einem bestimmten Laborwert sucht.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

**Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

**Herausgeber**

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

**Redaktion**

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und  
Birgit Hecht  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Regelmäßige Textbeilage**

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

**Verlag**

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

**Geschäftsführung**

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

**Anzeigen**

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

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

**Abonnenten-Service**

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

**Bezugsbedingungen**

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-. Preise jeweils inkl. MwSt. und zzgl. Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Einzelheft € 9,-. Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

**Urheber- und Verlagsrecht**

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

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

**Gebrauchsnamen**

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

**Hinweis**

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



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart