

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

- Pharmakotherapie von Schwindel und Nystagmus
- ESBL-Infektionen und Antibiotic Stewardship
- Antikoagulation bei Schrittmacherimplantation?
- Phosphodiesterase-4-Hemmer bei Psoriasis
- Betablocker bei stabiler KHK?
- Notizen



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 6
Juni 2013

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, 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. Stefan Fischer
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
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. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Wir brauchen eine Kultur der Redlichkeit 145

Übersichten

Michael Strupp, Olympia Kremmyda, Tatiana Bremova und Julian Teufel, München

Aktuelles zur Pharmakotherapie von Schwindel und Nystagmus 147

Zertifizierte Fortbildung



Franz-Josef Schmitz, Minden

Therapie von ESBL-Infektionen unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“ 160

Klinische Studie

Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation:

Vitamin-K-Antagonisten weiter geben oder Heparin-Überbrückungstherapie? 167

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 168

Psoriasis: Behandlungserfolge mit Apremilast – Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie: Schmerzlinderung durch Duloxetine

Therapiehinweise 171

Anämie: Darbepoetin ohne Nutzen bei Herzinsuffizienz – Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: Thrombozytenfunktionshemmer plus Warfarin oder Dabigatran erhöht das Blutungsrisiko – Betablocker: Kein Nutzen bei stabiler KHK – Eosinophile Ösophagitis: Verbesserung durch geschlucktes vernebeltes Fluticason und Esomeprazol – Hepatitis B: Rückbildung von Leberschäden mit Tenofovir

Kongresse, Symposien, Konferenzen 177

Chronische Hepatitis C: Rechtzeitig Dreifachtherapie beginnen – Progressive multifokale Leukenzephalopathie: Abhängig von der Natalizumab-Serumkonzentration? – Multiple Sklerose: Glatirameracetat 40 mg dreimal wöchentlich – Osteoklasten: Nur bei der Knochenresorption bremsen

Notizen 181

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 180

Wir brauchen eine Kultur der Redlichkeit

In den letzten Jahren sind einige spektakuläre Fälle von Wissenschaftsbetrug bekannt geworden – mit der entsprechenden medialen Resonanz. Dabei wurde immer wieder die Frage gestellt, wie es eigentlich gelingen konnte, dass erfundene Daten in hoch angesehenen Journalen publiziert wurden. „Immer wieder gibt es Beispiele dafür, wie leicht es ist, Daten einfach zu erfinden und dann auch noch hervorragend zu publizieren“, sagte Prof. Georg Ertl, Würzburg, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) im Rahmen einer Pressekonferenz anlässlich der 79. Jahrestagung der DGK in Mannheim. Dadurch werde das Vertrauen in die Ehrlichkeit der Wissenschaftler nachhaltig zerstört. Folgen könnten überflüssige und falsch angelegte Folgearbeiten sein und gefälschte Studienergebnisse könnten auch direkt Patienten gefährden.

Grundsätzlich können zwei Formen wissenschaftlichen Betrugs unterschieden werden: Plagiate und gefälschte Resultate. „Doch insgesamt dürfte es sich nur um Einzelfälle handeln“, sagte Dr. Robert Paul Königs von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in Bonn. Von den jährlich etwa 18000 geprüften Projekten müsse bei weniger als zehn Fällen von betrügerischem Fehlverhalten ausgegangen werden. Deshalb darf man davon ausgehen, dass die allermeisten Wissenschaftler redlich arbeiteten.

Doch Wissenschaftsbetrüger sind häufig schwer zu erkennen; denn es ist schwierig zu kontrollieren, wie die Daten erhoben wurden. „Sind die Betrüger clever, ist der Betrug bei der Beurteilung der eingereichten Arbeit selbst durch internationale Experten nicht immer zu erkennen“, so Prof. Hubert Blum von der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg. Nicht selten falle der Betrug erst viele Jahre später auf. Um die qualitativen Forschungsergebnisse vor deren Publizität beurteilen und somit Betrüger erkennen zu können, seien institutionalisierte Mechanismen wie der Peer-Review notwendig. Eine solche Qualitätssicherung erfordert einen wissenschaftlichen Dialog auf der Basis von Sachargumenten, wobei die eingesetzten Methoden inklusive Statistik, Materialien und gegebenenfalls Patientendaten ebenso evaluiert werden wie die Übereinstimmung von Forschungsergebnissen und Schlussfolgerungen. Nicht selten werden vor der Veröffentlichung deshalb auch weitere Experimente oder Daten angefordert. Um betrügerisches Verhalten zu erkennen, bedient man sich heute auch einer Reihe von Hilfsmitteln, beispielsweise einer Computer-Software, die gespiegelte oder wiederverwendete Grafiken erkennt und auch Statistiken überprüfen kann.

„Doch die sichere Erkennung von Unredlichkeit in der Wissenschaft oder von vorsätzlicher Fälschung ist auch durch den Peer-Review nicht möglich“, so Blum. Weitere Maßnahmen um Fälschungen zu verhindern, sind die schriftliche Bestätigung der Richtigkeit und Originalität der Daten sowie des individuellen Beitrags aller Autoren zur Publikation. Sogenannte „Ehrenautorschaften“, also das Hinzufügen unbeteiligter Personen zu Autorenlisten, sind heute nicht mehr akzeptabel. „Perspektivisch brauchen wir eine Kultur der Redlichkeit, die gefördert und eingefordert werden muss“, so Blum. Diese Kultur müsse bereits am Anfang des Medizinstudiums und des wissenschaftlichen Arbeitens thematisiert und vermittelt werden.

Bei Nachweis wissenschaftlichen Fehlverhaltens können empfindliche Sanktionen verhängt werden wie beispielsweise die Aberkennung der Antragsberechtigung bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). „Entscheidend ist aber die Beschädigung oder sogar der Verlust der Reputation, und dies ist im wissenschaftlichen Betrieb ein ziemlich scharfes Schwert“, so Königs. Wenn sich begründete Hinweise für ein wissenschaftliches Fehlverhalten ergeben, so soll-

te die Universität auch die jeweilige Fachgesellschaft einschalten. „Strategisch wird sich in Zukunft die Projekt-Gruppe ‚Ethik in der Kardiologie‘ mit Fragen der Redlichkeit in der kardiologischen Forschung befassen“, so Ertl. Der Fachgesellschaft gehe es sowohl um den Schutz der Wissenschaft als ganzes als auch um den Schutz des einzelnen Wissenschaftlers, der vor falschen Vorwürfen und Verleumdungen geschützt werden muss. „Man kann leider nicht ausschließen, dass Wettbewerb und Konkurrenz immer nur mit lauterer Methoden betrieben werden“, so Ertl. Man solle jedoch auch bedenken, dass hinter jedem Fall von Wissenschaftsbetrug ein menschliches Schicksal stehe, wobei nicht selten falsche Anreize zu unredlichem Handeln ermunterten. Kurzum, Wissenschaftsbetrug kann verlockend sein.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quellen

Pressekonferenz der DGK. „Redlichkeit im Wissenschaftsbetrieb: Was tun bei Fehlverhalten in der Forschung?“ Mannheim, 4. April 2013.
Presstext DGK 04/2013.

Aktuelles zur Pharmakotherapie von Schwindel und Nystagmus

Michael Strupp, Olympia Kremmyda, Tatiana Bremova und Julian Teufel, München

Grundvoraussetzung für eine wirksame medikamentöse Therapie der verschiedenen Schwindelsyndrome und Nystagmusformen ist eine präzise Diagnose, da für die jeweiligen Formen und zugrunde liegenden Erkrankungen inzwischen spezifische Medikamente zur Verfügung stehen. Ziele der Behandlung sind eine Symptomlinderung, Verbesserung der Funktion und zentralen Kompensation und/oder Verhinderung von Schwindelattacken. Chronisch rezidivierende Schwindelsyndrome wie vestibuläre Migräne, Morbus Menière oder Vestibularisparoxysmie bedürfen einer langdauernden prophylaktischen Behandlung mit einer ausreichenden Dosierung; dies erfordert auch regelmäßige Verlaufskontrollen, um die Wirkung der Therapie unter anderem mittels eines Schwindelkalenders zu überprüfen, mögliche unerwünschte Wirkungen zu eruieren und die Dosis individuell anzupassen. Zur Pharmakotherapie kommen im Wesentlichen sieben Wirkstoffgruppen zum Einsatz (die „Sieben As“): Antivertiginosa, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antiphlogistika, Anti-Menièrewirksame Substanzen, Migräneprophylaktika und – als neues Therapieprinzip – Aminopyridine als Kaliumkanalblocker. Antivertiginosa sind nur zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung indiziert. Zur kausalen Therapie der einzelnen Schwindel- und Nystagmusformen werden folgende Medikamente eingesetzt: Glucocorticoide bei der akuten Neuritis vestibularis zur Verbesserung der Erholung der peripheren vestibulären Funktion, Betahistin in hoher Dosierung und als Langzeittherapie beim Morbus Menière, Carbamazepin bei der Vestibularisparoxysmie, Betablocker, Topiramate oder Valproinsäure zur prophylaktischen Behandlung der vestibulären Migräne und 4-Aminopyridin (auch in der Retardform) bei Downbeat- und Upbeat-Nystagmus, episodischer Ataxie Typ 2 und zerebellären Gangstörungen. Auch wenn in den letzten zehn Jahren substanzielle Fortschritte in der Pharmakotherapie gemacht worden sind, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an randomisierten Placebo-kontrollierten Studien.

Arzneimitteltherapie 2013;31:147–55.

Schwindel und Nystagmus treten als Symptome verschiedener Störungen der vestibulären (Gleichgewichts-), zerebellären und/oder okulomotorischen Systeme auf. Bei Störungen des vestibulären Systems können primär periphere oder zentrale Anteile betroffen sein (**Kasten**). In vielen Fällen ist eine spezifische medikamentöse Therapie möglich; sie orientiert sich daran, ob die Beschwerden peripheren oder zentralen Ursprungs sind, und setzt deshalb eine genaue Diagnose voraus.

Nichtmedikamentöse Therapieverfahren sind: 1. Physiotherapie mit Gleichgewichtstraining und Gangschulung zur Verbesserung der Balance bei ein- oder beidseitigen peripheren vestibulären Defiziten, zentralen und cerebellären Störungen; 2. Verhaltenstherapie beim somatoformen phobischen Schwankschwindel, z.B. mit Desensibilisierung durch Eigenexposition; 3. operative Behandlungsverfahren bei der Perilymphfistel und dem Vestibularisschwannom; bei Letzterem kann auch eine Gamma-Knife Therapie indiziert sein.

Symptomatische Behandlung

Antivertiginosa, wie Antihistaminika (z.B. Dimenhydrinat) oder Anticholinergika (z.B. Scopolamin) werden nur zur symptomatischen Behandlung von Schwindel, Nausea und Erbrechen eingesetzt (Übersicht in **Tab. 1**). Diese Präparate sollten nur wenige Tage gegeben werden, da sie die zentrale Kompensation verlangsamen können – dies ist bislang aber nicht gut untersucht – und auch ein gewisses Abhängigkeitspotenzial besitzen; sie sind somit nicht für eine Langzeitbehandlung geeignet.

Es bestehen im Wesentlichen die folgenden vier Indikationen (Übersicht in [1–3]):

- Akute periphere oder zentrale vestibuläre Störung (Dauer der Behandlung nur wenige Tage)

Prof. Dr. med. Michael Strupp, FANA, Neurologische Klinik und Deutsches Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Universitätsklinikum München, Campus Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, E-Mail: Michael.Strupp@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Symptomatische Behandlung mit Antivertiginosa und Antiemetika [mod. aus 3]

Pharmaka	Dosis	Mechanismus
Antihistaminika		Histaminantagonismus (H ₁)
Dimenhydrinat (z. B. Vomex A®)	Drg. (50 mg) alle 4-6 Std. Supp. (150 mg) 1-2/Tag	
Anticholinergika		Muskarinantagonismus
Scopolamin (z. B. Scopoderm TTS®)	Transdermal 1,0 mg/72 Std.	
Benzodiazepine		GABA _A -Agonismus
Diazepam (z. B. Valium®)	Tbl. (5 oder 10 mg) alle 4-6 Std. oder Injektionslösung 10 mg i. m.	
Clonazepam (Rivotril®)	Tbl. (0,5 mg) alle 4-8 Std.	

- Prävention von Nausea und Erbrechen bei den Befreiungsmanövern beim benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV; siehe Glossar 1)
- Prävention der Bewegungs-/Reisekrankheit
- Zentraler Lage-/Lagerungsschwindel mit Nausea

Spezifische medikamentöse Therapie peripherer Schwindelsyndrome

Die häufigsten *peripheren vestibulären Syndrome* sind: Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) (etwa 20% der Erkrankungsfälle), Morbus Menière, Neuritis vestibularis, bilaterale Vestibulopathie, Vestibularisparoxysmie und Perilymphfistel (relative Häufigkeit zwischen 10 und 3%; Tab. 2) [3]. Für die bilaterale Vestibulopathie und die knöcherne Dehiszenz des anterioren Bogengangs/Peri-

Tab. 2. Häufigkeiten verschiedener Schwindelsyndrome bei 17 718 Patienten einer interdisziplinären Spezialambulanz (1988-2012: Schwindelambulanz der LMU und Deutsches Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen)

Schwindelsyndrome	Häufigkeit	
	[N]	[%]
Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel	3036	17,1
Somatoformer phobischer Schwankschwindel	2661	15,0
Zentral-vestibulärer Schwindel	2178	12,3
Vestibuläre Migräne	2017	11,4
Morbus Menière	1795	10,1
Neuritis vestibularis	1462	8,3
Bilaterale Vestibulopathie	1263	7,1
Vestibularisparoxysmie	655	3,7
Psychogener Schwindel (andere)	515	2,9
Perilymphfistel	93	0,5
Unklare Schwindelsyndrome	480	2,7
Andere*	1563	8,8
Gesamtzahl	17 718	100,0

*Andere Schwindelsyndrome sind z. B. nichtvestibulärer Schwindel bei neurodegenerativen Erkrankungen oder nichtvestibuläre Okulomotorikstörungen bei Myasthenia gravis oder peripheren Augenmuskelparesen

Gleichgewichtssystem

Periphere Anteile:

- Bogengänge im Innenohr zur Registrierung von Drehbeschleunigungen
- Maculaorgane (Utriculus und Sacculus) mit Otokonien (Calcit-Kristallen) zur Registrierung von geradlinigen Beschleunigungen und der Gravitation
- N. vestibularis (Gleichgewichtsnerv); die bipolaren Nervenzellkörper des N. vestibularis liegen im Ganglion vestibulare am Boden des inneren Gehörgangs, afferente Fasern ziehen von den Bogengängen und Maculaorganen zum Hirnstamm; zentralwärts lagert sich der N. vestibularis am inneren Gehörgang mit dem N. cochlearis (Hörnerv) zum N. vestibulocochlearis (8. Hirnnerv) zusammen

Zentrale Anteile:

- Vestibulariskerne im Hirnstamm; diese haben Efferenzen zu den Augenmuskelkernen (sog. vestibulo-okulärer Reflex zur Blickstabilisation), zum Rückenmark (sog. vestibulospinale Reflexe zur Stand- und Haltungsregulation) und zum Großhirn (Wahrnehmung) sowie enge Verbindungen mit dem Kleinhirn

lymphfistel (Glossar 1) gibt es bislang keine medikamentösen Therapieoptionen.

Therapie der Wahl beim *benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel* ist ein Befreiungs-/Repositionsmanöver, um die Konglomerate von Otolithenfragmenten aus dem Bogengang hinauszubefördern. Dabei ist in manchen Fällen – wie beschrieben – eine symptomatische Behandlung der Übelkeit vor Beginn der Befreiungs-/Repositionsmanöver notwendig, beispielsweise mit 100 mg Dimenhydrinat. Da bei Patienten mit BPPV gehäuft eine Osteoporose/Osteopenie [4] und Vitamin-D-Mangel [5] beschrieben worden sind, besteht hier theoretisch die Möglichkeit einer Sekundärprophylaxe der Rezidive (Rezidivhäufigkeit 50% [6]) mit Vitamin D, was in einer geplanten klinischen Studie untersucht werden soll.

Eine *medikamentöse Therapie* ist bei der akuten Neuritis vestibularis, dem Morbus Menière und der Vestibularis-Paroxysmie indiziert. Im Folgenden werden jeweils zunächst kurz Klinik und Pathophysiologie sowie anschließend die aktuelle Therapie dieser drei Schwindelsyndrome dargestellt.

Akute Neuritis vestibularis

Leitsymptome des akuten einseitigen Vestibularisausfalls sind ein akut oder subakut einsetzender, über viele Tage bis wenige Wochen anhaltender, meist heftiger Dauerdrehschwindel mit Scheinbewegungen der Umgebung (sog. Oszillopsien), Stand- und Gangunsicherheit mit gerichteter Fallneigung sowie Übelkeit und Erbrechen.

Akute Hörstörungen, akuter Tinnitus oder andere neurologische Ausfälle gehören nicht zum Krankheitsbild; die Patienten sollten immer explizit nach diesen Symptomen befragt werden (wichtige Differenzialdiagnosen: Morbus Menière oder Pseudoneuritis vestibularis).

Das klinische Syndrom der Neuritis vestibularis ist durch folgende Symptome gekennzeichnet:

- Anhaltender Drehschwindel mit Oszillopsien und pathologischer Auslenkung der subjektiven visuellen Vertikale zur Seite des betroffenen Nervens

- Horizontal rotierender peripher-vestibulärer Spontan-nystagmus (zur nicht betroffenen Seite), der sich durch visuelle Fixation weitgehend oder vollständig unterdrücken lässt (deshalb Untersuchung mit Frenzel-Brille obligat); dieser Nystagmus nimmt beim Blick in die Richtung der schnellen Phase des Nystagmus zu

Glossar 1: Periphere Schwindelsyndrome

Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV): episodischer lagerungsabhängiger Schwindel mit rezidivierenden, durch Kopflagerungswechsel gegenüber der Schwerkraft ausgelösten, Sekunden dauernden Drehschwindelattacken mit oder ohne Übelkeit und Oszillopsien, ohne Hinweise für zentrale Störungen oder audiologische Defizite. Ursache sind die sonst auf den Otolithenorganen liegenden Otokonien, die aus Calcit bestehen. Diese gelangen in einen der Bogengänge und bewegen sich bei Kopflagerungsänderungen und lösen so die Drehschwindelattacken aus.

Bilaterale Vestibulopathie: Beidseitiger Ausfall der Vestibularorgane mit Störung des vestibulo-okulären und vestibulo-spinaler Reflexe

Kalorische Prüfung: Methode zur seitengetrenten Überprüfung des Gleichgewichtsorgans. Der äußere Gehörgang wird mit 30 °C bzw. 44 °C warmem Wasser gespült. Die resultierende Temperaturveränderung im Innenohr bewirkt eine Flüssigkeitsbewegung in den Bogengängen, die wiederum einen Nystagmus auslöst. Dieser wird über eine Videobrille registriert.

Knöcherne Dehiszenz des anterioren Bogengangs: Dünnerwerden oder Verschwinden der knöchernen Abdeckung des oberen Bogengangs mit pathologischer Druckübertragung auf das Labyrinth

Latency-associated Transcript (LAT): Mikro-RNS, die von Herpes-simplex-Viren (HSV) in der latenten Phase produziert wird und hier akkumuliert. Sie trägt vermutlich durch Regulierung des Virus-Genoms zum Überdauern der Viren bei.

Nystagmus: „Augenzittern“; physiologisch als Nachstellbewegung der Augen, um eine konstante optische Wahrnehmung zu ermöglichen; pathologisch bei Funktionsstörungen des Gleichgewichtssystems (peripherer vestibulärer Spontan-nystagmus) oder bei verschiedenen zentralen Funktionsstörungen

Obliquus-superior-Myokymie: episodisch auftretender, einseitiger Mikrotremor des oberen schrägen Augenmuskels (Musculus obliquus superior); Differenzialdiagnose zu Nystagmus

Oszillopsie: Scheinbewegung der Umgebung; verwackelte Wahrnehmung der Umgebung, vor allem beim Fixieren von Objekten oder während einer Eigenbewegung

Perilymphfistel: Pathologische Druckübertragung auf das Labyrinth mit bei Druckänderungen auftretenden Schwindelattacken und Oszillopsien

Pseudoneuritis vestibularis: Akuter Drehschwindel und Nystagmus durch eine zentrale Störung entweder im Eintrittsbereich des Gleichgewichtsnervens in den Hirnstamm oder des Kleinhirns

Sakktomie: operative Schlitzen des Saccus endolymphaticus zur Druckentlastung des Endolymphraums; heute obsolet, da nicht wirksam

Vestibulo-okulärer Reflex: Hirnstammreflex, der es erlaubt, selbst bei schnellen Kopfbewegungen eine stabile visuelle Wahrnehmung beizubehalten, indem die Augen sich entgegen der Drehung des Kopfes bewegen. Bei ausgefallenem Reflex, zum Beispiel infolge einer Funktionsstörung des N. vestibularis, folgen die Augen zunächst der Kopfbewegung und richten dann über eine Rückstellsakkade den Blick wieder auf den Fixationspunkt.

- Gangabweichung und Fallneigung (zur betroffenen Seite)
- Übelkeit und Erbrechen
- Einseitige Funktionsstörung des horizontalen Bogengangs beim raschen Kopfpulstest nach Halmagyi-Curthoys (klinische Untersuchung des vestibulo-okulären Reflexes [VOR]) und der kalorischen Prüfung (Glossar 1)

Eine virale Genese der Neuritis vestibularis ist – analog zur „idiopathischen Fazialisparese“ und manchen Formen des Hörsturzes – wahrscheinlich, aber bislang nicht sicher bewiesen. Hierfür sprechen: autoptische Studien, die entzündliche Degenerationen des Vestibularisnervens zeigten, der Nachweis von Herpes-simplex-Virus-Typ-1-DNS und des „latency-associated transcripts“ (Glossar 1) in vestibulären Ganglienzellen [7–11]. Die wesentliche Schädigung des Nerven kommt wahrscheinlich durch die Druckschädigung innerhalb des knöchernen Kanals zustande, was mit erklären kann, warum meist nur der Nervus vestibularis superior betroffen ist, der durch einen längeren und dünneren Knochenkanal verläuft [12]. Ausgehend von dieser Pathogenese und Pathophysiologie lässt sich die folgende Therapie ableiten:

Symptomatische Therapie von Übelkeit und Erbrechen

Zur symptomatischen Behandlung können die oben genannten Antivertiginosa gegeben werden (Tab. 1). Diese sollten die Patienten jedoch nur innerhalb der ersten Tage und nur bei schwerer Übelkeit und Brechreiz erhalten, da Antivertiginosa als Sedativa die zentrale Kompensation des peripheren Vestibularisausfalls verzögern [13].

Kausale Therapie

Eine prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie mit 141 Patienten zeigte, dass eine Monotherapie mit *Methylprednisolon* (z.B. Urbason®) zu einer signifikanten Verbesserung der Erholung der peripheren vestibulären Funktion führte [14]. Das Virustatikum *Valaciclovir* hatte in dieser Studie hingegen weder als Monotherapie noch in Kombination mit *Methylprednisolon* einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

Die Befunde zur Wirksamkeit des Glucocorticoids werden durch eine Metaanalyse [15] und aktuelle Studie gestützt [16]. In einer Cochrane-Analyse wird dieser Trend einen Monat nach Erkrankung zwar auch gesehen, allerdings noch keine allgemeine Behandlungsempfehlung der akuten Neuritis vestibularis mit Glucocorticoiden gegeben, da nicht genügend Studien vorliegen und die Auswirkungen auf die Lebensqualität nicht ausreichend untersucht worden seien [17]. Es wird momentan trotzdem eine kurzdauernde Behandlung mit Glucocorticoiden (*Methylprednisolon*, initial 100 mg oral pro Tag, Dosis jeden vierten Tag um 20 mg reduzieren) empfohlen.

Verbesserung der zentralen vestibulären Kompensation

Wichtiges Behandlungsprinzip ist die Förderung der zentralen Kompensation durch physikalische Therapie. Die zentrale Gegenregulation (Kompensation) einer einseitigen Labyrinthläsion wird gefördert und beschleunigt, wenn Bewegungen Störreize auslösen. Bei Patienten mit akuter Neuritis vestibularis konnte ein signifikanter Erfolg einer

intensiven Physiotherapie für die vestibulospinale Hal- tungsregulation in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden [18]. Diese Befunde werden durch eine Metaanalyse gestützt [19].

Pharmakologische und metabolische Studien im Tierexpe- riment sprechen dafür, dass Alkohol, Phenobarbital, Chlor- promazin, Diazepam und ACTH-Antagonisten die zentrale vestibuläre Kompensation verzögern, während Coffein, Amphetamin, Glucocorticoide und Betahistin (z. B. Vasoma- tal®) sie beschleunigen können (Übersicht in [13]). In klini- schen Studien konnte jedoch bislang weder deren Wirk- samkeit zur Verbesserung der zentralen Kompensation noch deren Hemmung belegt werden. Es werden aber dazu derzeit weltweit eine Reihe von klinischen Studien durch- geführt, beispielsweise mit Betahistin in der Akutphase der Neuritis vestibularis (BETAVEST [Effekte von Betahistin auf zentrale vestibuläre Kompensation bei akuter unilateraler Vestibulopathie], gefördert durch das BMBF).

Morbus Menière

Der Morbus Menière ist durch rezidivierende, viele Minu- ten bis Stunden anhaltende Attacken von Schwindel und Hörminderung, Tinnitus und Ohrdruckgefühl auf dem be- troffenen Ohr gekennzeichnet. In etwa einem Drittel der Fälle gehen jedoch eine Verstärkung des Ohrgeräuschs, des Ohrdrucks und eine Hörminderung dem abrupt einsetzen- den Schwindel voraus. Im Verlauf der Erkrankung entwi- ckelt sich meist eine bleibende Hörminderung und vesti- buläres Defizit auf dem betroffenen Ohr. Es handelt sich um eine chronisch rezidivierende Störung. Nach etwa zehn Jahren Krankheitsdauer entwickelt sich bei rund 30% der Patienten ein beidseitiger Morbus Menière.

Der pathognomonische histopathologische Befund ist ein *Endolymphhydrops*, der sich inzwischen auch mittels Kern- spintomographie (MRT) nach transtympanaler Kontrast- mittelgabe beim Menschen visualisieren lässt (Abb. 1) [20]. Pathophysiologisch entsteht dieser durch eine relativ zu hohe Produktion und/oder zu geringe Resorption der Endolymph. Der erhöhte endolymphatische Druck führt zu einer Ruptur der Endolymphmembran und/oder Öffnung spannungsensitiver unselektiver Kationenkanäle; dies bedingt eine Erhöhung der Kaliumkonzentration im Peri- lymphraum mit kaliuminduzierter Depolarisation, die zunächst zu einer Exzitation mit einem „Reiznystagmus“ zur Seite des betroffenen Labyrinths und dann zur Depo- larisation mit Leitungsblock und „Ausfallnystagmus“ zum nichtbetroffenen Labyrinth führt.

Das primäre Ziel der Therapie des Morbus Menière ist, die Attacken zu verhindern, um so auch ein Fortschreiten der vestibulo-cochleären Defizite zu verhindern. Zur Therapie des Morbus Menière sind mehr als 2500 Arbeiten publi- ziert worden. Dementsprechend reicht das Spektrum der Therapieempfehlungen von salzfreier Kost, über Diuretika, transtympanale Gentamicin- oder Steroidgabe oder Beta- histin bis zu verschiedenen operativen Verfahren. Positive Effekte auf die Attackenfrequenz wurden publiziert für die transtympanale Instillation von Gentamicin und Steroiden sowie die hochdosierte, langdauernde Gabe von Betahistin- dihydrochlorid (3-mal 48 mg pro Tag für 12 Monate) (Über- sicht in [1, 21]).

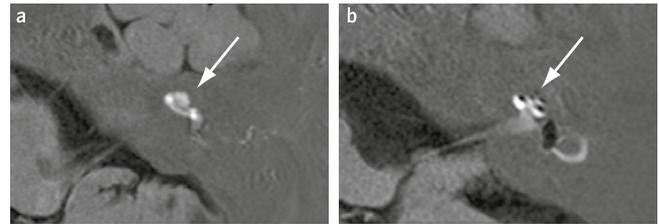


Abb. 1. Darstellung des Endolymphhydrops mittels hochauflösendem MRT des Felsenbeins, 24 h nach transtympanaler Injektion von Gadolinium, das vorwiegend in den Perilymphraum diffundiert. (a) Labyrinth einer gesunden Kontrollperson: Cochlea und Bogengänge kommen zur Darstellung (Pfeil). (b) Labyrinth eines Patienten mit Morbus Menière: Der Endolymphhydrops ist indirekt durch die Kontrastmittelaussparung zu erkennen [20].

Metaanalysen haben gezeigt, dass weder salzfreie Diät [21] noch Diuretika [22] einen Therapieeffekt haben. Die Sakkotomie (Glossar 1) ist ebenfalls nicht wirksam, wie in einer Cochrane-Analyse nachgewiesen werden konnte [23]. Damit sind heute diese drei Therapieverfahren ebenso wie die früher weit verbreitete selektive Durchtrennung des N. vestibularis obsolet.

Gentamicin

Die Wirkung von Gentamicin (z. B. Refobacin®) beruht auf einer direkten Schädigung von vestibulären Typ-I-Haarzel- len. Es liegen zwei prospektive doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit in Bezug auf die Schwindelsymptome gezeigt haben [24, 25]; diese Ergebnisse werden durch eine Cochrane-Analyse gestützt [26]. Es erfolgen entweder Einzelinjektionen im Abstand von mindestens vier Wochen oder eine einzige Injektion und dann regelmäßige Verlaufskontrollen und erst bei wei- teren Attacken weitere Injektionen. Die Behandlung erfolgt off-Label und erfordert eine entsprechende Aufklärung des Patienten.

Wesentliches Problem der Behandlung mit Aminoglykosi- den ist die begleitende Hörschädigung, die bei mindestens 20% der Patienten auftritt, sodass eigentlich nur Patienten mit vorbestehender deutlicher Hörminderung behandelt werden sollten. Die Entscheidung wird umso schwieriger, wenn der Morbus Menière beidseitig besteht.

Transtympanale Gabe von Glucocorticoiden

Eine kontrollierte, prospektive, doppelblinde Studie zeigte eine Besserung der Schwindelattacken in 82% der Fälle ge- genüber 57% in der Placebo-Gruppe [27]. Laut einer Cochra- ne-Analyse [28] gibt es aktuell nur diese eine methodisch sorgfältig durchgeführte Studie, sodass sich bislang nur begrenzte Hinweise für die Wirksamkeit der transtympana- len Gabe von Glucocorticoiden ergeben. In einer prospek- tiven, kontrollierten randomisierten Studie wurde der Effekt einer intratympanalen Gentamicin-Gabe mit der von Dexamethason verglichen [29]: Die Reduktion der Schwin- delattacken unter Gentamicin war mit 93% der unter Dexa- methason mit 61% überlegen.

Betahistin

Metaanalysen zeigen, dass Betahistin offensichtlich einen prophylaktischen Effekt auf die Attacken bei Morbus Me- nière hat, wobei bislang keine Placebo-kontrollierten, dop-

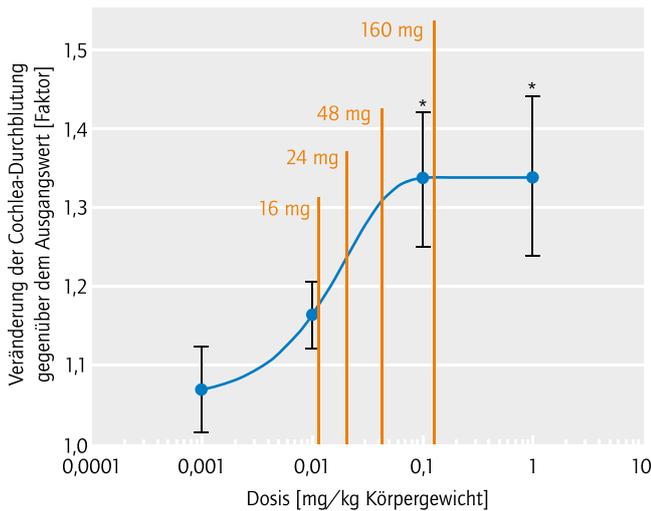


Abb. 2. Blutfluss in der Cochlea in Abhängigkeit von der Betahistin-dihydrochlorid-Dosis (mit nichtlinearer Regressionskurve) und errechnete korrespondierende orale Einzeldosen (Mittelwert \pm SD; *: $p < 0,05$) (aus [30]). Es zeigt sich eine sigmoidale Dosis-Wirkungs-Kurve. Dies korreliert mit den klinisch eingesetzten höheren Betahistin-Einzeldosen von bis zu 160 mg zur prophylatischen Behandlung des Morbus Menière.

pelblinden Studien vorliegen. Betahistin ist ein schwacher H_1 -Agonist und stärkerer H_3 -Antagonist. Es verbessert konzentrationsabhängig die Mikrozirkulation im Innenohr (Abb. 2) [30]. Auf diese Weise kann es theoretisch die Imbalance zwischen Produktion und Resorption der Endolymphe normalisieren.

Auf der Basis klinischer Erfahrungen mit einer Dosierung von 3-mal 48 mg Betahistin-dihydrochlorid pro Tag erfolgte eine offene Anwendungsbeobachtung bei 112 Patienten, die zeigte, dass diese höhere Dosierung der bislang gebräuchlichen Dosierung von 3-mal 16 bis 3-mal 24 mg/Tag signifikant überlegen ist [31]. Derzeit erfolgt dazu eine multizentrische Placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie (3-mal 16 mg/Tag vs. 3-mal 48 mg/Tag) (BEMED [Betahistin in Menière's disease], vom BMBF gefördert). Wenn die Pa-

tienten nach drei Monaten auf eine Dosierung von 3-mal 48 mg/Tag nicht ausreichend ansprechen, kann die Dosis in Einzelfällen sukzessive bis auf 480 mg/Tag erhöht werden [32] oder gar 720 mg/Tag erhöht werden; meist benötigen die Patienten eine mehrjährige Behandlung. Ziel der Therapie ist eine mindestens sechsmontatige Attackenfreiheit, dann kann die Dosis wieder langsam auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden (die höhere Dosierung ist off-Label).

Vestibularisparoxysmie

Leitsymptom der Vestibularisparoxysmie sind kurze, Sekunden bis wenige Minuten anhaltende Dreh- oder Schwankschwindelattacken mit oder ohne Ohrsymptome (Tinnitus und Hörminderung), die meist spontan auftreten und bei manchen Patienten von bestimmten Kopfpositionen abhängig sind; sie lassen sich häufig auch durch Hyperventilation provozieren [33, 34]. Wie bei der Trigeminalneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie, dem Hemispasmus facialis oder der Obliquus-superior-Myokymie (Glossar 1) wird eine Kompression des 8. Hirnnerven durch hirnstammnahe Gefäße als Ursache dieser kurzen, Sekunden dauernden Schwindelepisoden angenommen [33–35].

Ein Therapieversuch mit Carbamazepin (z. B. Tegretal®, Timonil®) in niedriger Dosis mit 200 bis 600 mg/Tag ist sinnvoll und zudem diagnostisch verwertbar. Wenn Patienten auf die Behandlung nicht ansprechen, sollte man Zweifel an der Diagnose haben. In einer Verlaufsstudie von 32 Patienten über einen mittleren Zeitraum von drei Jahren zeigten sich eine signifikante anhaltende Reduktion der Attackenfrequenz auf 10% der Ausgangswerte sowie eine Verminderung der Attackenintensität und -dauer [34]. Bei Unverträglichkeit stehen als Alternativen andere Natriumkanalblocker wie Phenytoin (z. B. Phenhydan®) oder Valproinsäure (z. B. Ergenyl®) zur Verfügung; dazu liegen aber keine Studiendaten vor. Nur in sehr seltenen Fällen, das heißt, wenn die betroffene Seite sicher identifiziert werden kann und die Patienten auf die Therapie gut ansprechen, diese aber nicht vertragen, ist die Indikation zu einer operativen Behandlung gegeben (Abb. 3) [35].

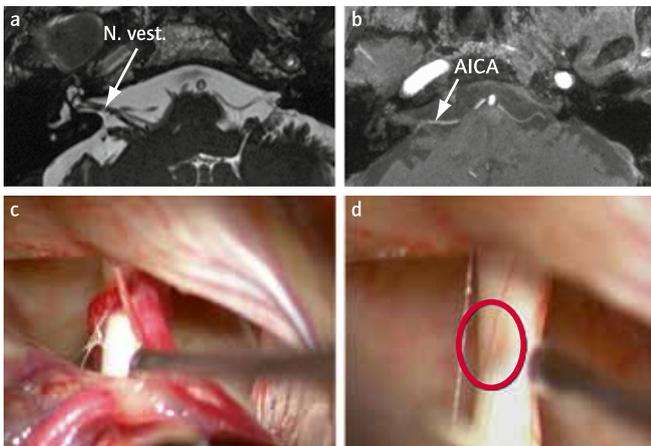


Abb. 3. Hochauflösende MRT des Kleinhirnbrückenwinkels mit Darstellung des Gefäß-Nerv-Kontakts zwischen dem Nervus vestibulocochlearis (N. vest.) und der Arteria cerebelli anterior inferior (AICA). (a) Constructive interference in Steady-State-Sequenz (CISS); (b) Time-of-flight-Sequenz (TOF) zur besseren Darstellung der Gefäße. (c) Intraoperativ zeigt sich auch ein Gefäß-Nerv-Kontakt. (d) Nach Entfernung des Gefäßes ist eine deutliche Kompression des Nervus vestibulocochlearis (Kreis) zu erkennen [mod. nach 35]).

Zentrale Schwindelsyndrome und zentraler Nystagmus

Zentrale vestibuläre Syndrome

Zentrale vestibuläre Syndrome entstehen überwiegend durch Läsionen der vestibulären Kerne und/oder Bahnen, die von den Vestibulariskernen im kaudalen Hirnstamm sowohl zum Cerebellum als auch zum Thalamus und vestibulären Kortex ziehen, oder durch eine Schädigung des Vestibulocerebellums (Glossar 2). Selten entstehen zentrale vestibuläre Syndrome durch „pathologische Erregung“ (paroxysmale Hirnstammattacken mit Ataxie bei multipler Sklerose oder nach Hirnstamminfarkten; vestibuläre Epilepsie).

Häufige Ursachen *zentral vestibulären Schwindels* sind die vestibuläre Migräne und ischämische oder entzündliche Läsionen im Bereich des Hirnstamms oder Cerebellums. Hier ist eine entsprechende akute Behandlung mit i. v. Thrombolyse innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn und/oder mechanischer Rekanalisation und Sekundärpro-

Glossar 2: Zentrale Schwindelsyndrome und Nystagmus

Arnold-Chiari-Malformation: Verschiebung von Kleinhirnantellen durch das Hinterhauptloch (Foramen magnum) in den Spinalkanal
Flocculus: an der vorderen Unterseite liegende Lappen des Kleinhirns, die zum Vestibulocerebellum gehören
Vestibulocerebellum: (anatomisch: Lobus flocculonodularis) Anteil des Kleinhirns, der mit den Vestibulariskernen in Verbindung steht. Die von dort vermittelten Informationen über Körperlage und -bewegung werden hier zur Steuerung der Halte- und Stützmotorik genutzt. Des Weiteren erfolgt im Vestibulocerebellum die Feinabstimmung fast aller Augenbewegungen, die von den verschiedenen okulomotorischen Zentren im Hirnstamm generiert werden.

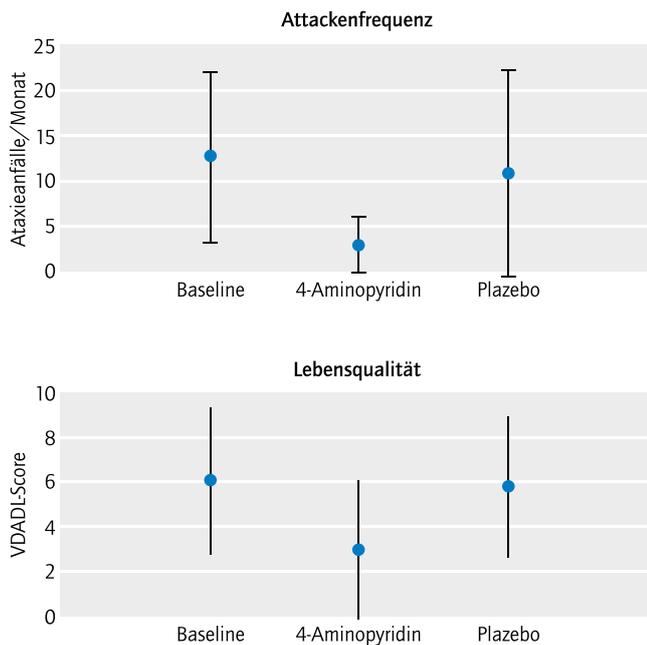


Abb. 4. Effekte von 4-Aminopyridin (3-mal 5 mg/Tag) auf die mittlere Zahl der Attacken pro Monat bei Patienten mit episodischer Ataxie Typ 2 (oben) und die Beeintrachtung der Lebensqualität gemessen mit der sogenannten Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale (VDADL) (unten) in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppel-Cross-over-Studie. 4-Aminopyridin führt zu einer signifikanten Reduktion der Attackenfrequenz ($p=0,03$) als auch zu einer Besserung der subjektiven Beeintrachtung ($p=0,022$) [39].

phylaxe bzw. immunhemmende/immunmodulatorische Behandlung indiziert. Ferner treten zentrale vestibuläre Störungen im Rahmen bestimmter Okulomotorikstörungen wie des Downbeat- und Upbeat-Nystagmussyndroms, in Form von Attacken bei der episodischen Ataxie Typ 2 sowie bei der vestibulären Migräne auf. Die genannten Formen sollen im Folgenden mit der aktuellen Therapie dargestellt werden.

Vestibuläre Migräne

Die vestibuläre Migräne ist durch rezidivierende, Minuten bis Stunden anhaltende meist Drehschwindelattacken gekennzeichnet [36] und stellt die häufigste Ursache spontan auftretender Schwindelattacken dar (Tab. 2). Diese gehen in über 60% der Fälle mit Kopfschmerz und/oder Licht- oder Lärmempfindlichkeit einher. Bei den restlichen Patienten treten jedoch nur isolierte Schwindelattacken auf. Die Mehrzahl der Patienten leidet zusätzlich an einer Migräne

mit oder ohne Aura, dies macht die Diagnosestellung einfach. In manchen Fällen lässt sich die Diagnose nur ex juvantibus durch das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung der Attacke bzw. die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie stellen.

Die *prophylaktische Therapie* der vestibulären Migräne entspricht der Behandlung der Migräne mit Aura, das heißt, der Gabe von Betablockern, Valproinsäure und Topiramate (z. B. Topamax®), wie in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt werden konnte [37]. Randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten bei der vestibulären Migräne liegen allerdings bislang nicht vor; aktuell erfolgt eine prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zu Metoprolol (PROVEMIG [Prophylaktische Behandlung der vestibulären Migräne mit Metoprolol], vom BMBF gefördert).

Episodische Ataxie Typ 2 und andere zerebelläre Erkrankungen

Die episodischen Ataxien sind autosomal dominant vererbte Erkrankungen mit mindestens sieben verschiedenen Typen. Die häufigste Form ist die episodische Ataxie Typ 2 (EA 2), die durch rezidivierende, meist Stunden anhaltende Attacken mit Schwindel und Ataxie gekennzeichnet ist. Diese werden durch körperliche Aktivität, Stress oder Alkohol ausgelöst. Im Intervall finden sich bei über 90% der Patienten deutliche zentrale Okulomotorikstörungen, im Besonderen ein Downbeat-Nystagmus, also ein Nystagmus mit schneller Schlagrichtung nach unten bzw. zur Nase. Ursache der EA 2 sind meist Mutationen im sogenannten CACNA1A-Gen des spannungsabhängigen P/Q-Calciumkanals.

Therapie der Wahl ist heute die Gabe des Kaliumkanalblockers 4-Aminopyridin [38] (3-mal 5 mg pro Tag), der die Zahl der Attacken signifikant reduziert und die Lebensqualität verbessert, wie eine aktuelle prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Studie gezeigt hat (Abb. 4) [39]. Es kann auch die Retardform (Fampyra®) in einer Dosierung von 1- bis 2-mal 10 mg pro Tag eingesetzt werden [40]. Die Anwendung erfolgt off-Label; das Medikament ist zugelassen zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit multipler Sklerose. Schließlich führt 4-Aminopyridin auch bei zerebellären Gangstörungen zu einer signifikanten Besserung und zwar der sog. Gangvariabilität und damit der Sturzgefahr [41].

Als Wirkungsmechanismus wird nach tierexperimentellen Studien die Aktivierung von Purkinjezellen infolge der Blockade von Kaliumkanälen [42] und/oder die Normalisierung der irregulären spontanen Aktivität [43] angenommen, was zu einer Verstärkung des inhibitorischen Einflusses von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) auf vestibuläre und zerebelläre Kerngebiete führen kann.

Zentrale Nystagmusformen

In Tabelle 3 ist die Häufigkeit der verschiedenen Nystagmusformen angegeben [44]. Die wichtigsten Formen sind der Downbeat- und Upbeat-Nystagmus. Alle anderen Formen sind relativ selten, deshalb werden deren klinische Kriterien, Pathophysiologie und Therapie nur tabellarisch dargestellt (Tab. 4).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Relative Häufigkeit der verschiedenen Nystagmusformen und sog. sakkadischen Oszillationen bei 4854 Patienten aus einer Spezialambulanz für Schwindel und Augenbewegungsstörungen [aus 44]

Form des Nystagmus/der sakkadischen Oszillationen	N
Downbeat-Nystagmus	101
Upbeat-Nystagmus	54
Zentraler Lage-/Lagerungsnystagmus	26
Fixationspendelnystagmus	15
Infantiler (kongenitaler) Nystagmus	12
Rein torsioneller Nystagmus	12
„Seesaw nystagmus“	8
„Ocular flutter“	8
„Square wave jerks“	7
Opsoclonus	1
Periodisch alternierender Nystagmus	1

Downbeat- und Upbeat-Nystagmus

Diese folgenden beiden zentralen Nystagmusformen mit jeweils vertikaler Schlagrichtung sind von besonderer Bedeutung: der Downbeat-Nystagmus (DBN) (schnelle Phase schlägt nach unten) und der Upbeat-Nystagmus (UBN) (schnelle Phase schlägt nach oben). Der DBN ist der häufigste erworbene persistierende Nystagmus [44]. Beide Formen manifestieren sich in erster Linie als Schwankschwindel und Gangunsicherheit und erst in zweiter Linie als Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt bedingt durch eine retinale Bildwanderung). Im Gegensatz zum peripheren vestibulären Spontannystagmus handelt es sich bei beiden Formen um sogenannte Fixationsnystagmen, das heißt, die Intensität nimmt beim Fixieren eines Objekts nicht ab, sondern eher zu, weil die zentralen Fixationsmechanismen – anders als beim peripheren vestibulären Spontannystag-

mus – auch gestört sind. Downbeat- und Upbeat-Nystagmus zeigen immer eine zentrale Störung an und haben besondere lokalisatorische Bedeutung. Dem DBN liegt meist eine beidseitige Flocculusfunktionsstörung zugrunde [45]; die drei häufigsten Ursachen sind zerebelläre Atrophie, Ischämie und Arnold-Chiari-Malformation [44] (**Glossar 2**). Beim UBN (im Gegensatz zum DBN meist nur einige Wochen anhaltend) liegt der Ort der Störung hingegen im Hirnstamm; dieser kann durch paramediane medulläre oder pontomesenzephaläre Läsionen verursacht werden, wie beispielsweise bei Hirnstamminfarkten oder -blutungen.

Für den DBN liegt eine prospektive randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie vor, die belegt, dass die Kaliumkanalblocker 3,4-Diaminopyridin [46] und 4-Aminopyridin (Dosierung 3-mal 5 bis 10 mg pro Tag) [47] zu einer signifikanten Abnahme des Nystagmus führen. Auch beim UBN ist 4-Aminopyridin wirksam, wobei dazu bislang aber nur eine Einzelfallbeschreibung vorliegt [48]. Die Behandlung (off-Label) wurde von den Patienten gut vertragen.

Fazit

Schwindel und Nystagmus können eine Reihe verschiedener Ursachen und Erscheinungsformen haben. In vielen Fällen ist eine spezifische Therapie möglich. Eine Zusammenfassung der medikamentösen Therapieoptionen bei Schwindelsyndromen und Nystagmus gibt **Tabelle 5**. Voraussetzung ist stets eine präzise Diagnosestellung.

Interessenkonflikte

M. Strupp ist Editor in Chief von *Frontiers of Neuro-otology*, Joint Chief Editor des *Journal of Neurology* und Section Editor of *F1000 Neurootology and Neuroophthalmology*. Für Fortbildungsvorträge hat er Honorare von Abbott, UCB, GSK, TEVA, Pierre-Fabre und Hennig-Pharma erhalten.

Tab. 4. Nystagmusformen: Klinische Charakteristika, Pathophysiologie, Ätiologie und aktuelle Pharmakotherapie [mod. aus 1]

	Downbeat-Nystagmus (DBN)	Upbeat-Nystagmus (UBN)	Erworbener Fixationspendelnystagmus	Periodisch alternierender Nystagmus (PAN)	Infantiler (kongenitaler) Nystagmus
Richtung der schnellen Phase des Nystagmus	Nach unten (zur Nase), kann im Seitblick diagonal nach unten schlagen	Nach oben (zur Stirn)	Meist horizontal, kann vertikale oder torsionelle Komponente haben	Horizontal	Meist horizontal, kann torsionelle oder vertikale Komponente haben
Schlagform	Langsame und schnelle Phase	Langsame und schnelle Phase	Pendelförmig, sinusoidal	Langsame und schnelle Phase	Variabel
Besonderheiten	Zunahme im Seitblick und Blick nach unten	Zunahme beim Blick nach oben	Oft assoziiert mit palatalem Tremor (okulopalataler Tremor) und Pseudohypertrophie der unteren Olive	Wechselt die Richtung alle 90 bis 120 Sekunden	Nullzone, in der die Intensität minimal ist; positive Familienanamnese, kaum Oszillopsien
Ort der Schädigung	Cerebellum (bilaterale Hypofunktion des Flocculus), selten untere Hirnstammläsionen	Medulla oblongata oder ponto-mesenzephal	Ponto-medullär	Cerebellum (Nodus, Uvula)	Wahrscheinlich zerebellär
Ätiologie	Neurodegenerativ, MS, selten zerebelläre Tumoren oder Ischämien; oft mit bilateraler Vestibulopathie assoziiert [49]	Infarkte, Tumoren, Wernicke-Enzephalopathie, MS; häufig aber keine strukturelle Läsion nachweisbar	MS, Infarkte oder Ponsblutung	Neurodegenerativ, cranio-zervikal, MS, Infarkt, Blutung	Bislang ungeklärt; hereditäre Formen, Assoziation mit Sehstörungen
Behandlung (alle off Label)	4-Aminopyridin (2–3 x/d 5–10 mg), 3,4-Diaminopyridin (2–3 x/d 10–20 mg), Clonazepam (3 x/d 0,5 mg)	Meist nur vorübergehend 4-Aminopyridin (2–3 x/d 5–10 mg)	Memantin (1–4 x/d 10 mg), Gabapentin (1–3 x/d 300–600 mg)	Baclofen (3 x/d 5–10 mg)	Gabapentin (1–3 x/d 300–600 mg), Memantin (1–4 x/d 10 mg)

Tab. 5. Medikamentöse Therapie bei den verschiedenen Schwindelsyndromen und bei Nystagmus [mod. aus 3]

Medikamentöse Therapie	Indikation	Beispiel für Substanz und Dosierung
Antiepileptika	<ul style="list-style-type: none"> • Vestibularisparoxysmie • Paroxysmale Dysarthrophonie und Ataxie bei MS • Andere zentrale vestibuläre Paroxysmien • Obliquus-superior-Myokymie • Vestibuläre Epilepsie • Vestibuläre Migräne 	<p>Carbamazepin (400–800 mg/d), z. B. Tegretal</p> <p>Carbamazepin (800–2 000 mg/d) oder andere Anikonvulsiva</p> <p>Zur Prophylaxe Valproinsäure (300–900 mg/d), z. B. Ergenyl, oder Topiramamat (25–100 mg/d), z. B. Topamax</p>
Antivertiginosa	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch gegen Übelkeit und Erbrechen bei akuter peripherer oder zentraler vestibulärer Läsion • Zentrales Lageerbrechen • Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen durch Befreiungsmanöver bei BPPV • Prophylaxe bei Bewegungskrankheit 	s. Tab. 1
Betablocker	Vestibuläre Migräne	Zur Prophylaxe Metoprolol retard (50–200 mg/d), z. B. Prelis
Betahistin	M. Menière	Betahistin-dihydrochlorid (mindestens 3 × 48 mg/d über mindestens 12 Monate), z. B. Vasomotal 24 mg
Ototoxische Antibiotika	M. Menière; Tumarkin'sche Otolithenkrisen („vestibular drop attacks“)	Gentamicin (10–40 mg transtympanal in Abständen von mindestens 4 bis 12 Wochen)
Glucocorticoide	Akute Neuritis vestibularis	Methylprednisolon (100 mg/d, Dosis jeden 4. Tag um 20 mg reduzieren)
	Akutes Cogan-Syndrom und andere autoimmunologische Innenohrerkrankungen	Methylprednisolon (1000 mg/d i. v., Reduzierung entsprechend Verlauf)
Kaliumkanalblocker	<ul style="list-style-type: none"> • Downbeat-Nystagmus • Upbeat-Nystagmus 	<p>4-Aminopyridin (2–3 × 5 mg/d)</p> <p>4-Aminopyridin retard (1–2 × 10 mg/d), z. B. Fampyra</p> <p>3,4-Diaminopyridin (2–3 × 10 mg/d)</p>
Kaliumkanalblocker	Episodische Ataxie Typ 2	4-Aminopyridin (2–3 × 5 mg/d)
Carboanhydrasehemmer		4-Aminopyridin retard (1–2 × 10 mg), z. B. Fampyra
		Acetazolamid (125–1000 mg/d), z. B. Diamox
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und andere Antidepressiva	Somatoformer phobischer Schwankschwindel Sekundäre psychiatrische Störungen, z. B. Panikattacken oder Depression bei primär organischen Schwindelsyndromen	Citalopram (10–20 mg/d), z. B. Cipramil

Current pharmacotherapy of vertigo, dizziness and nystagmus

The prerequisite of a successful pharmacotherapy of vertigo, dizziness and nystagmus is correct diagnosis because each of the different forms requires a specific treatment. The aim of the therapy is to reduce the symptoms, to improve the recovery of function and central compensation and/or a prophylactic treatment of attacks of vertigo. Chronic intermittent vestibular syndromes such as vestibular paroxysmia, Menière's disease or vestibular migraine require a long-term prophylactic treatment with an adequate dosage and regular follow-up examination to check the efficacy of the therapy and to adjust the dosage of the drug. For pharmacotherapy there are basically seven groups of drugs that can be used ("The 7 A's"): antiemetics; anti-inflammatory, anti-menières, and anti-migraineous medications; antidepressants, anti-convulsants, and aminopyridines. Glucocorticosteroids should be given in acute vestibular neuritis to improve the recovery of the peripheral vestibular function, betahistine in a high dosage and as a long-term prophylactic treatment for Menière's disease, carbamazepine in vestibular paroxysmia, betablocker, topiramate or valproic acid in vestibular migraine and 4-aminopyridine (also in the sustained-release form Fampyra) for downbeat and upbeat nystagmus, episodic ataxia type 2 and cerebellar gait ataxia. Although considerable progress has been made over the last ten years, there is still an urgent need for placebo-controlled trials. *Key words:* Vestibular neuritis, Menière's disease, betahistine, vestibular paroxysmia, carbamazepine, vestibular migraine, downbeat nystagmus, 4-aminopyridine

Literatur

1. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, Brandt T, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol* 2011;258:1207–22.

2. Huppert D, Strupp M, Muckter H, Brandt T. Which medication do I need to manage dizzy patients? *Acta Otolaryngol* 2011;131:228–41.

3. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo – Leitsymptom Schwindel*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin, 2012.

4. Vibert D, Kompis M, Hausler R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:885–9.

5. Jeong SH, Kim JS, Shin JW, Kim S, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2013;260:832–8, doi: 10.1007/s00415-012-6712-2. E-pub 2012 Oct 25.

6. Brandt T, Huppert T, Hufner K, Zingler VC, et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:69–82.

7. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, Dieterich M, et al. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol* 1999;46:416–9.

8. Theil D, Arbusow V, Derfuss T, Strupp M, et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 2001;11:408–13.

9. Arbusow V, Theil D, Strupp M, Mascolo A, et al. HSV-1 not only in human vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. *Audiol Neurootol* 2000;6:259–62.

10. Arbusow V, Theil D, Schulz P, Strupp M, et al. Distribution of HSV-1 in human geniculate and vestibular ganglia: Implications for vestibular neuritis. *Ann NY Acad Sci* 2003;1004:409–13.

11. Arbusow V, Derfuss T, Held K, Himmelein S, et al. Latency of herpes simplex virus type-1 in human geniculate and vestibular ganglia is associated with infiltration of CD8+ T-cells. *J Med Virol* 2010;82:1917–20.

12. Gianoli G, Goebel J, Mowry S, Poomipannit P. Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implications in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2005;26:489–94.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

13. Dutia MB. Mechanisms of vestibular compensation: recent advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:420–4.
14. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004;351:354–61.
15. Goudakos JK, Markou KD, Franco-Vidal V, Vital V, et al. Corticosteroids in the treatment of vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol* 2010;31:183–9.
16. Karlberg ML, Magnusson M. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol* 2011;32:1140–3.
17. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD008607.
18. Strupp M, Arbusow V, Maag KP, Gall C, et al. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology* 1998;51:838–44.
19. Hillier SL, Hollohan V. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005397.
20. Gurkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, et al. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Menière's disease. *Otol Neurotol* 2012;33:1040–5. Doi: 10.1097/MAO.0b013e31825d9a95.
21. Strupp M, Cnyrim C, Brandt T. Vertigo and dizziness: Treatment of benign paroxysmal positioning vertigo, vestibular neuritis and Menière's disease. In: Candelise L (editor). *Evidence-based Neurology – management of neurological disorders*. Oxford: Blackwell Publishing, 2007: 59–69.
22. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Menière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003599.
23. Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Menière's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD005395.
24. Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Menière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 2004;124:172–5.
25. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, et al. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Menière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:876–80.
26. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Menière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD008234.
27. Garduno-Anaya MA, Couthino De TH, Hinojosa-Gonzalez R, Pane-Pianese C, et al. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Menière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285–94.
28. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Menière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008514.
29. Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, et al. Intratympanic treatment of intractable unilateral Menière disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:430–7.
30. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, et al. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in Guinea pigs in vivo. *PLoS One* 2012;7:e39086.
31. Strupp M, Huppert D, Frenzel C, Wagner J, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2008;128:620–4.
32. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, et al. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Menière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1237–40.
33. Brandt T, Dieterich M. Vestibular paroxysmia: vascular compression of the eighth nerve? *Lancet* 1994;343:798–9.
34. Hufner K, Barresi D, Glaser M, Linn J, et al. Vestibular paroxysmia: diagnostic features and medical treatment. *Neurology* 2008;71:1006–14.
35. Strupp M, von Stuckrad-Barre S, Brandt T, Tonn JC. Teaching NeuroImages: Compression of the eighth cranial nerve causes vestibular paroxysmia. *Neurology* 2013;80:e77.
36. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012;22:167–72.
37. Baier B, Winkenwerder E, Dieterich M. "Vestibular migraine": effects of prophylactic therapy with various drugs. A retrospective study. *J Neurol* 2009;256:436–42.
38. Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004;62:1623–5.
39. Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology* 2011;77:269–75.
40. Claassen J, Teufel J, Kalla R, Spiegel R, et al. Effects of dalfampridine on attacks in patients with episodic ataxia type 2: an observational study. *J Neurol* 2013;260:668–9.
41. Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeuser M, Benecke AK, et al. 4-Aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. *J Neurol* 2012; 259:2491–3.
42. Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar Purkinje cells. *Exp Brain Res* 2001;139:419–25.
43. Alvina K, Khodakhah K. The therapeutic mode of action of 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *J Neurosci* 2010;30:7258–68.
44. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:672–7.
45. Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, Stephan T, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology* 2006;66:281–3.
46. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165–70.
47. Kalla R, Glasauer S, Buttner U, Brandt T, et al. 4-Aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 2007;130:2441–50.
48. Glasauer S, Kalla R, Buttner U, Strupp M, et al. 4-aminopyridine restores visual ocular motor function in upbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:451–3.
49. Kirchner H, Kremmyda O, Hufner K, Stephan T, et al. Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. *Ann NY Acad Sci* 2011;1233:127–38.

Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie

Wirkungen, Nebenwirkungen, Kombinationsmöglichkeiten

Von Eckhard Beubler. Wien, New York: Springer Verlag, 2012. 5. Auflage. XV, 145 Seiten. Softcover 29,13 Euro, E-Book 22,99 Euro.

Professor Beubler, der emeritierte Vorstand des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie an der Medizinischen Universität Graz, hat in der nun 5. Auflage seine Übersicht zur medikamentösen Schmerztherapie aktualisiert. Er hatte es sich in den vergangenen Jahren zur Aufgabe gemacht, die Bedeutung der Opiattherapie in der Schmerztherapie hervorzuheben und Vorbehalte gegenüber dem Einsatz von Opioiden auszuräumen. Insgesamt ist ein aktuelles übersichtliches Buch zum raschen Nachschlagen und zum Einlesen in die Thematik entstanden. Im kurzen Einführungskapitel „Der Schmerz“ werden relevante pathophysiologische und klinische Aspekte des Schmerzes gut dargestellt. Die weiteren Kapitel beschäftigen sich dann mit der Schmerztherapie mit Nicht-Opioiden sowie vor allem mit der Opioid-Therapie, die den bedeutendsten Anteil des Buchs ausmacht. Kürzere Kapitel in der letzten Buchhälfte fokussieren auf die Schmerztherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit, die Schmerztherapie bei Kindern sowie bei älteren Menschen und die formalen Aspekte des Betäubungsmittelrechts. Sehr hilfreich ist es, dass durchgehend im Buch Handelsnamen exemplarisch am unteren Seitenrand genannt werden, sodass der gelegentlich mühsame Umweg über die Rote Liste entfällt, wenn man nicht alle Substanzen auf Anhieb kennt. Diese Angaben finden sich jeweils für Österreich, die Schweiz und Deutschland. In vielen Übersichtstabellen werden weitere Informationen zur raschen Orientierung gegeben. Bei den Tabellen wünscht man dem Leser jedoch eine etwas aufschlussreichere Legende und das konsequente Auflösen von Abkürzungen. Unter den Analgetika wird Paracetamol hervorgehoben, die aktuelle Diskussion über mögliche Nebenwirkungen, gerade beim Einsatz in der

Schwangerschaft, deren Bedeutung noch nicht völlig abgeschätzt werden kann, fehlt jedoch. Tabellen, in denen Analgetika bezüglich ihrer Eigenschaften verglichen werden, sind prinzipiell hilfreich, leider gibt es jedoch eine Reihe von Tabellen, die sich in ihren Aussagen zur analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen sowie spasmolytischen Potenz der Analgetika völlig gleichen; tatsächlich ist es im klinischen Alltag jedoch nicht so, dass die Wirkpotenz all dieser Substanzen gleich ist.

Einige persönliche Schwerpunkte des Autors fallen beim Lesen auf. Analgetika mit Coffein-Zusatz scheinen zum persönlichen Feindbild avanciert und werden ausführlich als wenig hilfreich bis risikoreich dargestellt. Dies kontrastiert dann doch zu den in den weiteren Kapiteln detailliert hervorgehobenen Vorteilen der Opioid-Therapie, deren Risiken und potenziellen Nebenwirkungen nicht in allen Aspekten dargestellt werden. Zum Teil werden dabei pointierte Formulierungen verwendet, um die persönlichen Überzeugungen des Autors zu transportieren. Der Einsatz von Opioiden – und dies wird ausführlich dargestellt – sei immer noch deutlich zu zurückhaltend, durch eine gezielte, weniger restriktive Ordnungspraxis bei den richtigen Indikationen könnte die Schmerztherapie sicherlich verbessert werden. Der Kliniker wünscht sich jedoch auch, dass die damit verbundenen Probleme in der unkritischen Langzeitanwendung, beispielsweise bei älteren Menschen, etwas ausführlicher dargestellt werden, so fehlt z. B. der Myoklonus als gar nicht so seltene Opioid-Nebenwirkung völlig. Auch die zentralen Nebenwirkungen (z. B. Beeinträchtigung von Orientierung und Kognition, Halluzinationen) werden sehr knapp abgehandelt, stellen jedoch in der Therapie durchaus ein Problem dar, da gerade ältere Patienten langfristig mit Opioiden behandelt werden, ohne dass die kritische Dosisanpassung oder Indikationsprüfung regelmäßig erfolgt.

Pharmakologische Wirkungsmechanismen, beispielsweise die Kombination von Oxycodon und Naloxon und die dahinter stehende Rationale wer-



den in dem Buch hervorragend und gut verständlich dargestellt. Ein Vergleich unterschiedlicher Opiode in ihrer Differenzialindikation mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen ist mit der Lektüre des Buchs gut möglich, hier werden die pharmakologischen Kenntnisse des Autors besonders deutlich. An einigen Stellen würde man sich bei den Nichtopioiden etwas mehr Information wünschen. Die Triptane als wichtigste Substanzgruppe der Migränetherapie werden auf gerade einer halben Seite abgehandelt, damit kann der Kliniker wenig anfangen. Bei den Bisphosphonaten fehlt der Hinweis auf Osteonekrosen, die insbesondere im Kieferbereich höchst problematisch sind und als schwerwiegende Nebenwirkung angesehen werden müssen.

Insgesamt handelt es sich um ein leenswertes Buch, das einen raschen Überblick bietet und die wichtigsten Informationen enthält. Dass die persönlichen Präferenzen des Autors beim Lesen deutlich werden, macht den Charakter eines solchen Buchs durchaus aus, es bleiben so jedoch auch Lücken. Insbesondere dem Einsteiger in die Opioid-Therapie kann das Buch sicherlich hilfreich sein. Hervorgehoben werden muss, dass die Lesbarkeit des Buchs sehr gut ist, es ist sicherlich außer für Ärzte auch für Pflegepersonal mit Fokus auf die Schmerztherapie (Pain Nurse) gut lesbar und ausgesprochen hilfreich. Das Preis-Leistungs-Verhältnis ist angemessen. Das Buch ist auch als E-Book verfügbar.

Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul,
Königstein im Taunus

Medikamentöse Therapie von Schwindel und Nystagmus

Fragen zum Thema

1. Therapie der Wahl bei der Vestibularisparoxysmie ist:

- A Dimenhydrinat
- B Acetazolamid
- C Gleichgewichtstraining
- D Carbamazepin

2. Aminopyridine werden zur Behandlung welcher Erkrankung eingesetzt?

- A Neuritis vestibularis
- B Episodische Ataxie Typ 2
- C Morbus Menière
- D Phobischer Schwankschwindel

3. Eine 51-jährige Patientin berichtet über immer wieder auftretende Attacken mit über Stunden anhaltendem Schwindel. Dieser gehe mit einem Druckgefühl auf dem linken Ohr, linksseitiger Hörminderung und wechselndem linksseitigem Tinnitus einher. In den letzten Monaten habe sie etwa eine Attacke pro Monat erlitten. Inzwischen sei das Hören auf dem linken Ohr auch schlechter geworden. Was ist die Diagnose?

- A Episodische Ataxie Typ 2
- B Rezidivierende Otitis media
- C Morbus Menière
- D Upbeat-Nystagmus

4. Eine 24-jährige Patientin klagt über seit 3 Jahre bestehende, etwa zweimal pro Monat auftretende für Stunden anhaltende Schwindelattacken, die teilweise mit rechtsseitigem Kopfschmerz einhergehen. Bei der körperlichen Untersuchung finden Sie eine leichte zentrale Okulomotorikstörung. Was ist die Diagnose?

- A Vestibuläre Migräne
- B Vestibularisparoxysmie
- C Neurodegenerative Kleinhirnerkrankung
- D Multiple Sklerose

5. Beim Morbus Menière

- A handelt es sich um eine zentrale vestibuläre Störung
- B ist die wahrscheinliche Ursache ein Endolymphhydrops
- C nimmt die Zahl der Attacken im Langzeitverlauf zu
- D gehen die Attacken mit Kopfschmerzen einher

6. Eine 28-jährige Patientin berichtet über seit 48 Stunden bestehenden akut eingesetzten heftigen Dauerdrehschwindel, verbunden mit Scheinbewegungen der Umwelt, sowie über eine Fallneigung nach rechts. In der klinischen Untersuchung finden Sie einen Nystagmus nach links, einen pathologischen Kopfpulstest bei

Kopfdrehung nach rechts. Es bestehen keine zentralen Okulomotorikstörungen oder Hörstörungen. Im Romberg-Test findet sich eine Fallneigung nach rechts. Was ist die richtige Diagnose?

- A Ischämie im Bereich des Rückenmarks
- B Downbeat-Nystagmus
- C Neuritis vestibularis
- D Beidseitiger Ausfall der Gleichgewichtsorgane

7. Was ist beim benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel die Therapie der Wahl?

- A Befreiungs-/Repositionsmanöver
- B Betablocker
- C Betahistin
- D Neurektomie

8. Derzeitige Therapie der Wahl bei akuter Neuritis vestibularis ist/sind:

- A SSRI
- B Baclofen
- C Acetazolamid
- D Glucocorticoide

9. Eine 8-jähriger Bub erleidet einen Fahrradunfall und stürzt dabei mit dem Kopf auf den Boden. Am nächsten Morgen bemerkt er beim Aufrichten im Bett heftigen Drehschwindel, der in Ruhe nach weniger als einer Minute abgeklungen sei. Auf Nachfragen gibt er an, dass der Drehschwindel durch Kopflageänderung nach rechts ausgelöst wurde. Was ist die richtige Diagnose?

- A Psychischer Schwindel
- B Halswirbelsäulenschwindel
- C Vestibuläre Migräne
- D Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel

10. Zur prophylaktischen Behandlung des Morbus Menière ist/sind derzeit Therapie/Mittel der Wahl

- A Betahistin
- B Diuretika
- C Salzfremde Kost
- D Saccotomie

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

Lösungen aus Heft 4/2013
1C, 2D, 3B, 4C, 5B, 6A, 7B, 8C, 9C, 10D



Lernen + Punkten mit der AMT

Medikamentöse Therapie von Schwindel und Nystagmus

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 Bundesapothekerkammer (BAK 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats 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 Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten 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. Juni 2013 bis
15. Juli 2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juli 2013** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

— Bücherforum —

Taschenatlas Hämatologie**Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis**

Von *Torsten Haferlach, Ulrike Bacher, Harald Thieml und Heinz Diem*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012. 250 Seiten, 300 Abbildungen. Kunststoffeinband. 34,99 Euro.

Im August 2012 erschien im Thieme Verlag die 6., vollständig überarbeitete Auflage des „Taschenatlas Hämatologie“. Der Atlas wurde erneut komplett überarbeitet unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation.

Kapitel 1 beginnt mit der Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen. Die einzelnen Zellsysteme werden dargestellt sowie die normale Blutbildung detailliert beschrieben.

Von ganz besonderer Bedeutung für einen solchen Taschenatlas ist die Beschreibung der Untersuchungstechniken mit den unterschiedlichen Methoden der Aufarbeitung von Blutzellen. Es wird dargestellt wie die Knochenmarkaspiration vorgenommen wird und wie sowohl Zytomorphologie als auch Zytogenetik richtig abgenommen, zur Diagnostik präpariert und zum Versand vorbereitet werden. Auch die Herstellung eines Blutausstrichs und seine Auswertung sind so beschrieben, dass auch weniger vorgebildetes medizinisches Personal hier problemlos angeleitet wird.

Im diagnostischen Stufenplan werden Richtlinien für den diagnostischen Ablauf bei Blutbildveränderungen gegeben. Kleines Blutbild, Differenzialblutbild, Knochenmarkdifferenzierung mit ihren Indikationen und Aussagemöglichkeiten folgen. Die

Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie ist aus den heutigen Speziallabors nicht mehr wegzudenken, ihr Leistungsspektrum wird detailliert besprochen. Zytogenetik mit ihren Einsatzmöglichkeiten, insbesondere bei der Diagnostik und den Verlaufskontrollen von Leukämien, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), insbesondere zum Nachweis bestimmter zytogenetischer Aberrationen, werden bezüglich ihrer Indikation in kleinen Tabellen übersichtlich dargestellt. Abgeschlossen wird die Blutdiagnostik durch die Beschreibung des Werts der Molekulargenetik mit ihren Techniken der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und der Sequenzierung für den qualitativen Nachweis von Mutationen, beispielsweise für den sensitiven Mutationsnachweis im Verlauf der Erkrankung (minimale residuelle Resterkrankung, „MRD“) unter Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren. Kapitel 2 widmet sich ausführlich den einzelnen Zellelementen der Hämatopoese, der Zusammensetzung des Knochenmarks und den Prinzipien der Auswertung. Hier wird sehr übersichtlich das Basisverständnis dafür gelegt, pathologische Blutbild- oder Knochenmarkveränderungen zu erkennen und Diagnosen zu stellen. Kapitel 3, 4 und 5 sind den jeweiligen Störungen der weißen Zellreihen, der Erythrozyten und Thrombozyten sowie der Zytologie von Körperhöhlenergüssen, Liquor und Lymphknoten gewidmet.

Das Buch schließt ab mit einem ausführlichen Sachverzeichnis, dies erleichtert dem Leser das schnelle Auf-



finden des gesuchten Problems. Das kleine Büchlein für mikroskopische und klinische Diagnostik ist von Kennern der Hämatologie geschrieben. Obwohl das Buch klein und handlich ist, mit einem Umfang von etwa 250 Seiten, enthält es Lehrbuchanteile mit Hintergrundwissen zu den einzelnen hämatologischen Erkrankungen und beschränkt sich nicht auf die bildgebende Wiedererkennung pathologischer Blutbilder. Die Abbildungen sind von bemerkenswerter Qualität und farblich hervorragend dargestellt. Das Buch enthält in knapper und übersichtlicher Form sogenannte „Merkkästen“, die Wissenswertes und Wichtiges eines Abschnitts oder Kapitels zusammenfassen. Ich kann diesen Taschenatlas nur wärmstens empfehlen, nicht nur für Fachärzte der Hämatologie/Interistischen Onkologie, sondern auch für Ärzte in Ausbildung und für das Fachpersonal in den hämatologischen Labors.

*Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg*

Therapie von ESBL-Infektionen unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“

Franz-Josef Schmitz, Minden

Antibiotic-Stewardship-Programme beinhalten Strategien und Maßnahmen, die die Qualität der Antibiotikabehandlung bezüglich Substanzauswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer sichern sollen. Sie wurden ins Leben gerufen, um den steigenden Resistenzraten entgegen zu wirken. Multiresistente, gramnegative Erreger stellen heute eine besondere Herausforderung dar, insbesondere Enterobacteriaceae, die die Antibiotika-Wirksamkeit durch Bildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) beeinträchtigen. Diese haben in den letzten Jahren aufgrund steigender Prävalenz immer mehr an Bedeutung gewonnen. Bedingt durch Parallelresistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen ist die Anwendbarkeit langjähriger Standardantibiotika bei Infektionen durch ESBL-bildende Erreger deutlich eingeschränkt. Eine frühzeitige, adäquate empirische Initialtherapie ist jedoch entscheidend für die weitere Prognose. Darüber hinaus kann das Risiko einer Weiterverbreitung am effektivsten reduziert werden, indem die Erreger eliminiert werden. Carbapenem-Antibiotika werden als ein Mittel der Wahl bei ESBL-Infektionen empfohlen. Bei Infektionen mit Verdacht auf ESBL-bildende Enterobacteriaceae, bei denen eine Pseudomonas-Beteiligung unwahrscheinlich ist, und bei nachgewiesenen ESBL-Infektionen stellt Ertapenem als Carbapenem der Gruppe 2 eine geeignete und empfohlene Therapieoption dar. Die Ergebnisse aus mehreren Surveillance-Studien über einen Zeitraum von neun Jahren zeigen, dass der verstärkte Einsatz von Ertapenem nicht mit einer Verschlechterung der Resistenz gegenüber Carbapenemen einherging. Es wurde keine Veränderung der Pseudomonas-Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) beobachtet. Weitere Therapieoptionen sind Tigecyclin sowie Fosfomycin und Colistin als Kombinationspartner bei schweren Infektionsverläufen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:160–6.

Infektionen mit multiresistenten, gramnegativen Erregern stellen eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt dar [45]. Die stetige Resistenzzunahme, die Jahr für Jahr zu beobachten ist, gestaltet die Infektionsbehandlung zunehmend schwieriger, da sie die Anwendbarkeit langjähriger Standardantibiotika deutlich einschränkt. Dies gilt im Besonderen für die Gruppe-3-Cephalosporine durch den

Anstieg resistenter Enterobacteriaceae, die Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) bilden, weiterhin für die Fluorchinolone durch die Ausbreitung Fluorchinolone-resistenter Stämme [6, 45]. Die „Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI; siehe **Kasten**) belegt, dass es zwischen den Jahren 2001 und 2009 zu einem stetigen Anstieg an resistenten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* gekommen ist [4, 22, 45, 46]. Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern sind im Vergleich zu empfindlichen gramnegativen Erregern mit einer bis zu 21% höheren Letalität assoziiert und führen zu einem verlängerten stationären Aufenthalt sowie zu höheren Kosten [45, 66]. Das Letalitätsrisiko ist insbesondere innerhalb der ersten 25 Tage durch die Verzögerung einer effektiven Therapie erhöht [9]. Eine frühzeitige adäquate empirische Antibiotikatherapie ist somit entscheidend für die weitere Prognose [18]. Allerdings müssen neben der In-vitro-Wirksamkeit noch andere Faktoren wie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

SARI

Die Initiative SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) ist Teil eines Forschungsnetzwerks zur Ausbreitung von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern.

Die teilnehmenden Intensivstationen melden monatlich die Anwendungsrate von Antibiotika (Antibiotikaverbrauchsdaten, Patiententage) und mikrobiologischen Resistenzdaten an das Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Freiburg. Die Auswertung liefert Erkenntnisse zur Antibiotika-Empfindlichkeit ausgewählter pathogener Keime und zur Antibiotika-Resistenzentwicklung sowie zu Korrelationen von Antibiotika-Verbrauch und der Entwicklung von bakteriellen Resistenzen.

[Quelle: <http://sari.eu-burden.info>]

Prof. Dr. med. Franz-Josef Schmitz, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin, Klinikum Minden, Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden, E-Mail: franz-josef.schmitz@klinikum-minden.de

(PK/PD), eine ausreichend hohe Dosierung sowie die Verträglichkeit berücksichtigt werden. Gleichzeitig sollte ein zu häufiger einseitiger Einsatz bestimmter Substanzen vermieden werden, um nicht bei der Bekämpfung des einen Resistenzproblems an anderer Stelle neue Resistenzen zu verursachen [60, 73].

Antibiotic Stewardship

Um diesen oben genannten Anforderungen gerecht werden zu können, wurden vor einigen Jahren weltweit umfassende Programme ins Leben gerufen, die als „Antibiotic Stewardship“ bezeichnet werden (**Kasten**) [52, 53].

Antibiotic-Stewardship-Programme, die mehrere Maßnahmen bündeln, haben einen günstigen Einfluss auf Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung. Hierzu gehört auch die Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen zu den Themen Infektiologie, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene für Mitarbeiter von Kliniken, in denen rationale Antibiotikaverordnung als abteilungsübergreifendes Qualitätsziel definiert wurde [74].

ESBL-Infektionen: eine besondere Herausforderung

Multiresistente Enterobacteriaceae, die die Antibiotika-Wirksamkeit durch Bildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) beeinträchtigen, haben in den letzten Jahren aufgrund steigender Prävalenz immer mehr an Bedeutung gewonnen. Auch in Deutschland wird eine über die Jahre kontinuierliche Zunahme beobachtet. Dies bestätigen auch die im Abstand von jeweils drei Jahren durchgeführten Resistenz-Surveillance-Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) [75].

ESBLs kommen nach wie vor am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* vor, es wird jedoch vermehrt auch bei anderen Enterobacteriaceae über deren Vorkommen berichtet. Bisher wurden über 100 ESBL-TEM-1-Mutanten und mehr als 60 SHV-Varianten identifiziert. ESBLs vom CTX-M-Typ, die in Europa seit dem Jahr 2000 nachgewiesen wurden, haben sich zwischenzeitlich zu den am häufigsten vorkommenden Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen entwickelt. Mittlerweile wurden mehr als 90 unterschiedliche CTX-M-ESBLs (CTX-M-1 bis CTX-M-90) beschrieben, mit steigender Inzidenz weltweit [32].

Gramnegative ESBL-Bildner sind in ihrer Bedeutung vergleichbar mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), den häufigsten multiresistenten grampositiven Erregern. Im Vergleich zu MRSA ist die Gefahr der Verbreitung ESBL-bildender Erreger allerdings deutlich erhöht. Das genetische Merkmal, ESBLs zu bilden, ist Plasmid-kodiert, und die Erbinformation kann in vielfacher Kopie in einer Bakterienzelle vorliegen und somit mehrfach weitergegeben werden. Eine Übertragung kann darüber hinaus nicht nur innerhalb einer Art, also zum Beispiel von *E. coli* auf andere *E. coli*-Stämme erfolgen, sondern auch zwischen unterschiedlichen gramnegativen Bakterienarten innerhalb der Enterobacteriaceae. Erschwerend kommt hinzu, dass Resistenzgene, die verschiedene Antibiotikaklassen unwirksam machen, häufig auf demselben Resistenz-Plas-

Antibiotic Stewardship

Antibiotic Stewardship, abgekürzt ABS, bedeutet frei übersetzt „Strategien zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva“. ABS beinhaltet Strategien bzw. Maßnahmen, die die Qualität der Antibiotikabehandlung bezüglich Substanzauswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer sichern sollen, um das beste klinische Behandlungsergebnis unter Beachtung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen (www.antibiotic-stewardship.de, [74]). Dabei ist darauf zu achten, dass die Therapiedauer so lange wie nötig und so kurz wie möglich sein sollte. Auch die Möglichkeit einer Deeskalationstherapie nach Vorliegen des mikrobiologischen Befunds sollte häufiger als bisher in Erwägung gezogen werden [53].

mid lokalisiert sind, zum Beispiel Cephalosporin-Resistenz durch ESBLs und gleichzeitig Fluorchinolon-Resistenz und Aminoglykosid-Resistenz, die durch ganz andere Resistenzmechanismen bedingt sind [31, 35]. Die damit einhergehenden Parallelresistenzen schränken die Zahl adäquater Therapieoptionen bei ESBL-positiven Enterobacteriaceae weiter ein [31, 36, 75].

Gerade bei ESBL-Infektionen aber ist eine frühzeitige, adäquate empirische Initialtherapie notwendig, da das Risiko einer Weiterverbreitung am effektivsten reduziert werden kann, indem die Erreger eliminiert werden. Hierin liegt ein Unterschied – und Vorteil – im Vergleich zu MRSA, wo der Patient meist kolonisiert bleibt. Zum anderen wird die Prognose des Patienten durch eine frühe, adäquate Therapie entscheidend verbessert [11, 45, 56, 69]. Untersuchungen belegen, dass die Letalität bei Bakteriämie-Patienten mit einer *Klebsiella pneumoniae*-Infektion, verursacht durch ESBL-bildende Erreger, deutlich über der Letalität von Patienten mit Nicht-ESBL-Bildnern (64% und 14%) liegt [45, 56]. In einer retrospektiven Kohortenstudie war bei 186 Patienten mit ESBL-Infektionen (Nachweis der Erreger in der Blutkultur) eine inadäquate Antibiotikatherapie im Vergleich zu adäquat behandelten Patienten mit einer dreimal so hohen Letalität assoziiert (59,5% vs. 18,5%, $p < 0,001$) [69]. Kürzlich publizierte Ergebnisse einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie bei 112 Patienten mit Bakteriämien durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae zeigten, dass eine inadäquate Therapie mit einem 6,9-fach erhöhten Letalitätsrisiko einherging [11].

Dagegen bestätigen frühere retrospektive Datenauswertungen bei Patienten mit ESBL-Infektionen signifikant niedrigere Letalitätsraten, wenn frühzeitig eine ESBL-wirksame Therapie eingeleitet worden war ($p = 0,01$) [26].

ESBL-Infektionen und Antibiotic Stewardship

Neben krankenhaushygienischen Maßnahmen ist die wirksame empirische First-Line-Therapie von ESBL-Infektionen von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg und die Verhinderung einer Weiterverbreitung resistenter ESBL-Stämme.

Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass gerade unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“ der Einsatz ESBL-wirksamer Therapien dann vermieden werden sollte, wenn diese

Tab. 1. Risikofaktoren, die eine Kolonisation oder Infektion mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae begünstigen [13, 37, 54, 63, 73].

Vorangegangene Krankenhausaufenthalte
Antibiotische Vorbehandlung, insbesondere mit Cephalosporinen Gruppe 3 und Fluorchinolonen
Hohes Lebensalter
Begleiterkrankungen → hoher Charlson-Komorbiditätsindex
(Vorangegangener) Aufenthalt in (Urlaubs-)Gebieten mit hoher ESBL-Prävalenz
Ein langer Klinikaufenthalt
Eine längere Verweildauer auf der Intensivstation
Patienten aus Pflegeheimen
Aufenthalt in Reha-Einrichtungen
Maschinelle Beatmung
Zentraler Venenkatheter
Hämodialyse
Abdominelle Notfallchirurgie

Initialtherapie ist also immer dann in Erwägung zu ziehen, wenn diese Risikofaktoren vorliegen.

Inadäquate Therapie bei ESBL-Infektionen

Bei Infektionen mit Verdacht oder Nachweis ESBL-bildender Enterobacteriaceae ist die Zahl der geeigneten Therapieoptionen begrenzt, da diese Erreger gegenüber vielen Antibiotika resistent sind. ESBL-Infektionen sind daher häufig Ursache für eine inadäquate empirische Initialtherapie [50, 71]. Die Arbeitsgruppe van de Sande berichtete über eine Untersuchung in den Niederlanden, bei der 30% der Patienten mit Infektionen durch ESBL-bildende Erreger keine adäquate Therapie erhalten hatten [71].

Gründe hierfür sind zum Beispiel der Resistenzanstieg bei E. coli durch ESBLs vom CTX-M-Typ, die durch eine hohe Parallelresistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen charakterisiert sind. Neben den Cephalosporinen (einschließlich Cefepim) sind auch Fluorchinolone und Aminoglykoside häufig unwirksam [31]. So bestätigt ein Vergleich der In-vitro-Ergebnisse bei E. coli im Verlauf der Jahre 2002 bis 2011 eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 (dargestellt am Beispiel Ceftriaxon)

nicht erforderlich sind. Lokale Daten zur Erreger-epidemiologie und ein klinikspezifisches Antibiogramm sollten zur Verfügung stehen und in den Therapieentscheidungsprozess eingebunden werden.

Von besonderer Bedeutung sind patienten- oder klinikspezifische Risikofaktoren, die das Auftreten von ESBL-Infektionen begünstigen [13, 37, 54, 63, 73]. Diese wurden in verschiedenen Untersuchungen analysiert und ausgewertet und sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Eine indikationsspezifische, ESBL-wirksame, empirische

und Fluorchinolonen (dargestellt am Beispiel Levofloxacin) [42].

In Deutschland verdoppelte sich der ESBL-Anteil bei E. coli innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren [32]. Eine Surveillance-Studie, in der insgesamt 4988 Isolate verschiedener Erreger aus deutschen Kliniken, darunter 91 ESBL-bildende E.-coli-Stämme untersucht worden waren, ergab Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen, Fluorchinolonen und dem Aminoglykosid-Antibiotikum Gentamicin, die zwischen 35% und 97% lagen (**Tab. 2**) [33].

Acylureidopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitor

Der Einsatz von Breitspektrum-Penicillinen in Kombination mit einem geeigneten Beta-Lactamase-Inhibitor wird gelegentlich als eine potenzielle Option zur Therapie von ESBL-Infektionen diskutiert. Dorso et al. überprüften in einer pharmakodynamischen Untersuchung mittels Absterbekinetiken im In-vitro-Modell die bakterizide Wirksamkeit der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae. Als Vergleich wurde ein Antibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme (Ertapenem) im selben Experiment getestet. Während unter Einwirkung des Carbapenem-Antibiotikums Ertapenem nach 24 Stunden eine vollständige Abtötung des Erregers ohne erneutes Anwachsen der Kultur erfolgte, konnte dies mit der Kombination Piperacillin-Tazobactam nicht erzielt werden (**Abb. 1a und b**) [14].

In den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) werden Breitspektrumpenicilline in Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitoren (z.B. Piperacillin-Tazobactam oder Piperacillin-Sulbactam) nicht für die Therapie von ESBL-Infektionen empfohlen [3].

Geeignete und empfohlene Therapieoptionen bei ESBL-Infektionen

Antibiotika mit guter In-vitro-Wirksamkeit und nach wie vor günstiger Resistenzsituation bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae sind alle Carbapeneme der Gruppe 1 und 2, das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin, das Epoxid-Antibiotikum Fosfomycin sowie das wieder aus der „Versenkung“ hervorgeholte Polymyxin-Antibiotikum Colistin, das allerdings nicht für eine Monotherapie empfohlen wird, sondern in Kombination eingesetzt werden sollte.

- In einer 2012 vorgestellten internationalen Surveillance-Studie, in der 329 ESBL-bildende Enterobacteriaceae getestet worden waren, lagen die Empfindlichkeitsraten gegenüber Carbapenemen und Tigecyclin bei über 90% [61].
- Die Ergebnisse der erwähnten Surveillance-Studie in Deutschland zur In-vitro-Wirksamkeit bei 91 ESBL-bildenden E.-coli-Stämmen bestätigen hohe Empfindlichkeitsraten (>98%) gegenüber den getesteten Carbapenem-Antibiotika Imipenem und Ertapenem und dem Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin (**Tab. 2**) [33].
- Ein Vergleich der Empfindlichkeitsraten von E. coli gegenüber dem Carbapenem-Antibiotikum Ertapenem im Verlauf der Jahre 2002 bis 2011 ergab – im Gegensatz zu

Tab. 2. In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika im Vergleich bei ESBL-bildenden E. coli in Deutschland; Daten von 91 ESBL-positiven Isolaten aus den Jahren 2005 bis 2009* [33]

Antibiotikum	% empfindlich	% resistent
Imipenem	100	0
Ertapenem	100	0
Tigecyclin	98,9	0
Cefotaxim	3,3	96,7
Ceftazidim	5,5	58,2
Cefepim	3,3	85,7
Ciprofloxacin	27,5	72,5
Moxifloxacin	26,4	72,5
Gentamicin	63,7	35,2

* Falls Differenz zu 100% = intermediäre Stämme

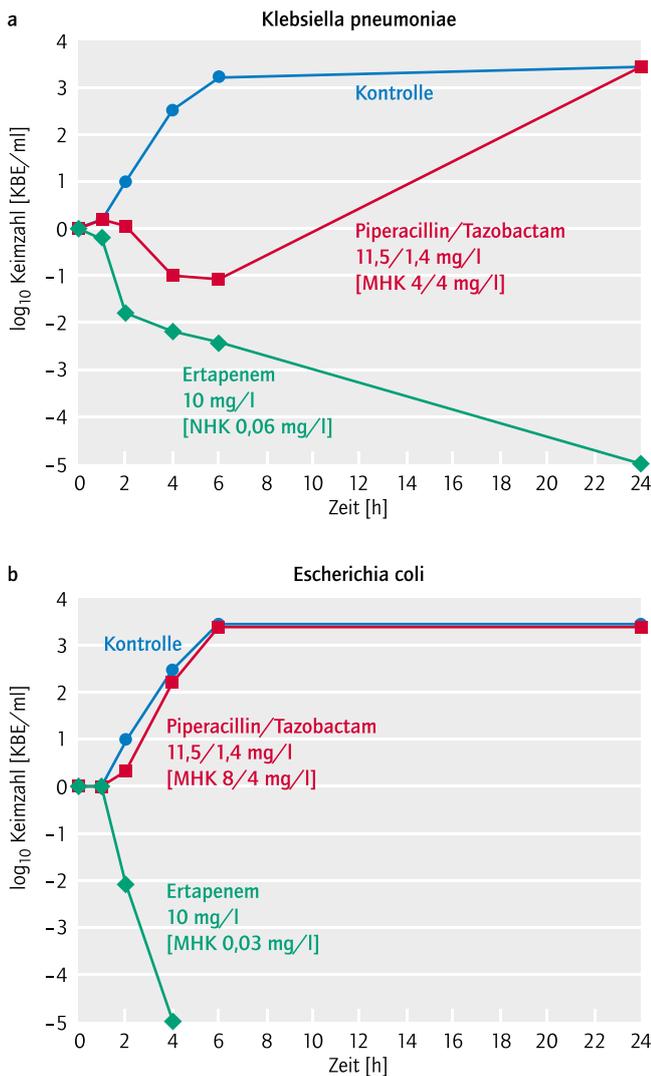


Abb. 1. Bakterizide Wirkung von Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zu Ertapenem: a) bei ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae*; b) bei ESBL-produzierenden *Escherichia coli* [mod. nach 14]

den getesteten Cephalosporinen und Fluorchinolonen – keine Beeinträchtigung der Empfindlichkeit, vielmehr erhöhte sich im Jahr 2011 der Anteil Ertapenem-empfindlicher Stämme auf 99,6% ($p < 0,05$) [42].

■ Lob et al. bestätigen die oben genannten Ergebnisse anhand von Daten des SMART-Programms (Study for monitoring antimicrobial resistance trends) in Europa. Die

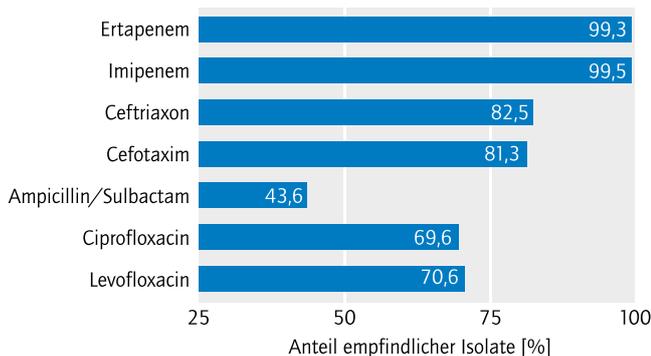


Abb. 2. Empfindlichkeit von *E. coli* isoliert von Klinikpatienten in Europa. Ergebnisse SMART (Study for monitoring antimicrobial resistance trends) 2010/2011; Daten von 1820 Isolaten (ESBL-Anteil 16%) [41]

Tab. 3. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Fosfomycin im Vergleich mit Ceftazidim und Meropenem bei Fluorchinolon-resistenten und ESBL-bildenden *E. coli*-Stämmen (Grenzwerte Fosfomycin: sensibel ≤ 32 mg/l, resistent > 32 mg/l, alle anderen Grenzwerte nach DIN) [36]

Antibiotikum	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	Sensible Isolate [%]	Intermediäre Isolate [%]	Resistente Isolate [%]
Fosfomycin	1	4	100	0	0
Ceftazidim	4	≥ 128	51,5	12,1	36,4
Meropenem	$\leq 0,031$	0,063	100	0	0

Empfindlichkeitsraten der von hospitalisierten Patienten in den Jahren 2010 und 2011 isolierten *E. coli*-Stämme sind in **Abbildung 2** dargestellt. 16% dieser Stämme bildeten ESBLs [41].

■ Fluorchinolon-resistente und ESBL-bildende *E. coli*-Stämme, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie isoliert wurden, erwiesen sich auch als Fosfomycin-empfindlich. Unter Zugrundelegung der von der DIN festgelegten Fosfomycin-Grenzwerte entsprachen die Empfindlichkeitsraten denen unter Meropenem (Tab. 3). Es wurden keine Fosfomycin- oder Meropenem-resistenten Stämme isoliert (Tab. 3) [36].

Einsatz ESBL-wirksamer Antibiotika unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“

Carbapeneme der Gruppe 1 und 2, Tigecyclin, Fosfomycin und Colistin werden in den im Jahr 2010 publizierten PEG-Empfehlungen als Therapieoption bei ESBL-Infektionen genannt [3].

Auf einen ausgewogenen, indikationsspezifischen Einsatz der verfügbaren Substanzen sollte auch unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“ geachtet werden, um einer Resistenzselektion entgegenzuwirken.

Es ist zu berücksichtigen, dass bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum haben als die Substanzen, die in den letzten zehn Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Grund hierfür sind die in diesem Zeitraum ganz erheblich verschärften Zulassungsbedingungen [3].

Wirkungsspektrum und Indikationsgebiete von Tigecyclin

Tigecyclin hat ein breites Wirkungsspektrum, das neben den empfindlichen Stämmen auch multiresistente, grampositive Erreger wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sowie multiresistente, gramnegative Erreger wie ESBL-bildende Enterobacteriaceae und multiresistente *Acinetobacter baumannii* umfasst. Weiterhin gehören Anaerobier sowie Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen zum Wirkungsspektrum der Substanz. Tigecyclin ist nicht wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*. Die Wirkungsweise ist primär bakteriostatisch. Die zugelassenen Indikationen sind komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie komplizierte,

intraabdominelle Infektionen [3]. Die klinischen Erfolgsraten bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae lagen bei 80% [2].

Wirkungsspektrum und Indikationsgebiete von Fosfomycin

Das Wirkungsspektrum von Fosfomycin umfasst grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich MRSA, ESBL-bildender Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa. Zusammen mit der bakteriziden Wirkungsweise und der guten Penetration in unterschiedliche Gewebe bildet dies die Grundlage für eine Empfehlung bei unterschiedlichen Infektionen.

Fosfomycin wurde im Jahr 1988 in Deutschland für ein breites Spektrum von Infektionen zugelassen. Hierzu gehören schwere Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Hirnabszess, Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut-/Weichgewebeanfektionen sowie Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege und Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich [3]. Nach Expertenmeinung ist Fosfomycin nicht für die Monotherapie schwerer Infektionen geeignet, kann aber mit einer Vielzahl anderer Antibiotika kombiniert werden und wird in aktuellen Therapieempfehlungen der PEG auch als wichtiger Kombinationspartner bei schweren nosokomialen Pneumonien und bei der Sepsis empfohlen [3].

Wirkungsspektrum und Indikationsgebiete von Colistin

Colistin gehört zur Gruppe der Polymyxine und wurde bereits Ende der 1940er-Jahre entdeckt. Das Antibiotikum wirkt ausschließlich auf gramnegative Erreger einschließlich multiresistenter Stämme von Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii sowie ESBL- oder Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae. Resistent sind Proteus spp., Morganella morgani, Serratia marcescens, Burkholderia-cepacia-Komplex, Neisseria spp. und Moraxella catarrhalis. Die Wirkungsweise ist bakterizid. Aktuelle Daten zur Pharmakokinetik und -dynamik liegen in begrenztem Umfang vor [10, 21, 59]. Vicari et al. publizierten kürzlich Ergebnisse zur Dosierung und dem mikrobiologischen Eradikationserfolg [72]. Die früher häufig berichteten Nebenwirkungen Nephrotoxizität und Neurotoxizität werden in neueren Fallserien und Studien seltener berichtet [18a]. Colistin in parenteraler Form ist nur zur Last-Line-Therapie von Infektionen durch multiresistente, gramnegative Erreger geeignet [3]. In Deutschland ist Colistin zur parenteralen Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie oder komplizierten Harnwegsinfektionen in Form des Prodrugs Colistimethat-Natrium im Handel.

Carbapeneme Gruppe 1 und 2

Carbapenem-Antibiotika gehören zu den bei ESBL-Infektionen von deutschen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Therapieoptionen und sollen im Folgenden bezüglich ihrer unterschiedlichen Einsatzgebiete bewertet werden. [3, 17, 48, 77].

Sowohl in vitro als auch in vivo konnten Vorteile dieser Antibiotikagruppe im Vergleich mit Cephalosporinen und Fluorchinolonen belegt werden. So war eine Monotherapie

mit Carbapenemen bei Bakteriämien durch ESBL-bildende Klebsiella pneumoniae im Vergleich zu Fluorchinolonen und Cephalosporinen mit einer signifikant niedrigeren Letalität assoziiert [56, 57]. Dagegen gab es bei ESBL-Infektionen unter einer Therapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3 (Ceftriaxon, Cefotaxim und Ceftazidim) oder einem Fluorchinolon häufiger Therapieversager, selbst dann wenn die Erreger in vitro als empfindlich getestet worden waren [40, 54, 55].

Nach Einteilung der PEG differenziert man Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) und der Gruppe 2 (Ertapenem), die sich sowohl in ihrem antibakteriellen Wirkspektrum als auch in den zugelassenen Indikationen unterscheiden.

Wirkungsspektrum und Indikationsgebiete der Carbapeneme Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem)

Die breit wirksamen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) werden vor allem dann empfohlen, wenn Risikofaktoren für Pseudomonas aeruginosa vorliegen [3, 48, 77]. Haupteinsatzgebiete sind schwere bis lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Beatmungspneumonien, Sepsis sowie Fieber bei neutropenischen Patienten mit malignen Erkrankungen [3, 48, 77]. Wichtige Indikationen für Carbapeneme der Gruppe 1 sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Wirkungsspektrum und Indikationsgebiete der Carbapeneme Gruppe 2 (Ertapenem)

Ertapenem, als einziger Vertreter der Gruppe 2, verfügt ebenso wie die Gruppe 1 über ein breites antibakterielles Wirkspektrum bei grampositiven (Methicillin-empfindliche Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis, Pneumokokken, Streptokokken) und gramnegativen Bakterien (Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae), das auch Anaerobier wie Bacteroides spp. beinhaltet [3, 28, 48, 70, 76, 77]. Bei diesen Erregern ist die Ertapenem In-vitro-Wirksamkeit mit der der Carbapeneme der Gruppe 1 vergleichbar. Im Gegensatz zu den Carbapenemen der Gruppe 1 weist Ertapenem allerdings keine klinische Wirksamkeit gegenüber Enterokokken, Acinetobacter spp. und Pseudomonas aeruginosa auf [3, 48, 76].

Das antibakterielle Wirkspektrum von Ertapenem (Carbapenem Gruppe 2) ist daher besonders zugeschnitten auf schwere, ambulant erworbene Infektionen, die in der Klinik therapiert werden müssen, und nosokomiale Infektio-

Tab. 4. Indikationsgebiete für Carbapeneme Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) [3, 77]

- Empirische Therapie schwerer nosokomialer Infektionen
 - bei kritisch kranken Patienten
 - bei Versagen der First-Line-Therapie bezüglich gramnegativer Erreger
- Gezielte Therapie entsprechend dem mikrobiologischen Befund der Empfindlichkeitstestung
- Chronische, multiresistente Pseudomonas-Infektionen
- Beatmungspneumonien und nosokomiale Pneumonien mit schwerwiegenden Risikofaktoren (Punkte-Score nach Empfehlungen der PEG)
- Sepsis
- Schwere, nosokomiale, intraabdominelle Sepsis
- Empirische Therapie von Infektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Indikationsgebiete von Carbapenemen Gruppe 2 (Ertapenem) bei Patienten der Normal- und Intensivstation [3, 5]

- Schwere, ambulant erworbene Pneumonie
 - Ältere Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (Grunderkrankungen)
 - Patienten aus Alten- und Pflegeheimen
 - Alkoholiker
- Nosokomiale Pneumonien, wenn keine Risikofaktoren für eine mögliche Pseudomonas-Infektion vorliegen
- Aspirationspneumonie mit erwarteter Anaerobier-Infektion bei Patienten mit neurologischer Beeinträchtigung und Schluckbeschwerden
- Intraabdominelle Infektionen
 - Schwere, ambulant erworbene, intraabdominelle Infektionen bei Patienten mit Organdysfunktion, die Inotropika benötigen, APACHE-Score > 20
 - Aufnahme auf der Intensivstation
 - Risiko für ESBL-produzierende Enterobacteriaceae und/oder Fluorchinolon-resistente Erreger, zum Beispiel bei Patienten aus Pflegeheimen
- Nachweis polymikrobieller Infektionen oder ESBLs
 - Infektionen in der Gynäkologie
 - Infektionen des diabetischen Fußes

nen, wenn nicht mit Pseudomonas spp. oder Acinetobacter gerechnet werden muss. Prospektive randomisierte klinische Vergleichsstudien wurden bei Patienten mit ambulant erworbener sowie „Healthcare“-assoziierter Pneumonie (CAP und hCAP), komplizierten, intraabdominellen Infektionen, Haut- und Weichgewebsinfektionen, Infektionen des diabetischen Fußes und gynäkologischen Infektionen durchgeführt [20, 30, 39, 51, 67, 68, 76].

Eine Zusammenstellung wichtiger Ertapenem-Indikationen zeigt **Tabelle 5** [3, 5, 29].

Ertapenem hat seinen Haupteinsatzbereich somit bei Patienten mit ambulanten und nosokomialen Infektionen, die ein erhöhtes Risiko für multiresistente Enterobacteriaceae – insbesondere ESBL-Bildner – haben, oder bei Mischinfektionen.

Antibiotic Stewardship am Beispiel der Carbapeneme

Der sinnvolle und verantwortungsbewusste Einsatz von Carbapenem-Antibiotika ist von besonderer Bedeutung, da diese Substanzen – vor allem Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem und Doripenem) – häufig am Ende einer Behandlungsreihe bei Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern stehen, die besonders schwer zu therapieren sind. Zu diesen Erregern gehört Pseudomonas aeruginosa, der als Infektionserreger bei Intensivpatienten aufgrund steigender Resistenzraten mit einer zunehmend schlechten Prognose assoziiert ist [49]. Ergebnisse weltweiter Surveillance-Studien bestätigen einen Rückgang der Empfindlichkeit gegenüber den verfügbaren Pseudomonas-wirksamen Antibiotika. Dies gilt sowohl für Cefazidim und Piperacillin-Tazobactam als auch für die Pseudomonas-wirksamen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem und Doripenem). Da sich nur wenige neue Substanzen mit guter Wirksamkeit bei P. aeruginosa in der klinischen Entwicklung befinden und selbst diese kurzfristig nicht zur Verfügung stehen werden, sind Strategien, die einem weiteren Resistenzanstieg entgegenwirken, essenziell. Experten warnen vor einem zu häufigen Einsatz Pseudomonas-wirksamer Substanzen, wenn dies

nicht unbedingt erforderlich ist. Vielmehr sollte der Einsatz Pseudomonas-wirksamer Antibiotika vor allem den Patienten zugutekommen, die besondere Risikofaktoren für diesen Erreger aufweisen [49].

Bei Infektionen mit Verdacht auf ESBL-bildende Enterobacteriaceae, bei denen eine Pseudomonas-Beteiligung unwahrscheinlich ist, und bei nachgewiesenen ESBL-Infektionen stellt Ertapenem als Carbapenem der Gruppe 2 somit eine geeignete und empfohlene Therapieoption dar [3, 48, 49, 77].

Allerdings gibt es seit Einführung der Substanz die Befürchtung, dass ein verstärkter Ertapenem-Einsatz negative Auswirkungen auf die Pseudomonas-Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen der Gruppe 1 haben könnte. Dieser negative Effekt – auch als „Collateral Damage“ bezeichnet – konnte im Vorfeld bereits einem häufigen Einsatz von Oximino-Cephalosporinen (Gruppe 3: Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim) und Fluorchinolonen zugeordnet werden [40, 54].

Da ein Hauptziel der Antibiotic-Stewardship-Programme die Vermeidung von „Collateral Damage“ und der Erhalt der Wirksamkeit der gesamten Carbapenem-Klasse ist, wurden umfassende, mehrjährige Surveillance-Studien nach Aufnahme von Ertapenem ins Antibiotikaportfolio initiiert [49].

Überwachung der Carbapenem-Resistenzsituation nach Aufnahme von Ertapenem ins Portfolio

Nach Verfügbarwerden von Ertapenem wurden unter dem Dach „Carbapenem-Stewardship“ mehrere monozentrische und multizentrische Studien initiiert und die Auswirkungen auf die Resistenzsituation über mehrere Jahre dokumentiert und ausgewertet [7, 25, 27, 38, 49].

Die Ergebnisse aus mehreren Surveillance-Studien über einen Zeitraum von neun Jahren zeigen, dass der verstärkte Einsatz von Ertapenem nicht mit einer Verschlechterung der Resistenz gegenüber Carbapenemen einherging. Es wurde keine Veränderung der Pseudomonas-Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) beobachtet [7, 25, 27, 38]. In zwei Studien erhöhte sich sogar die Pseudomonas-Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen der Gruppe 1, nachdem Ertapenem häufiger eingesetzt wurde [27, 49]. Goldstein et al. führen diesen Effekt auf den daraus resultierenden verminderten Einsatz von Imipenem zurück [27]. Ein negativer Ertapenem-Effekt wurde auch dann nicht nachgewiesen, wenn der totale Ertapenem-Verbrauch dem der anderen Carbapeneme entsprach.

Wenngleich bei zwei unabhängigen Surveillance-Programmen eine Korrelation zwischen erhöhtem Verbrauch an Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem und Doripenem) und einem Anstieg der Imipenem-Resistenz bei Pseudomonas aeruginosa beobachtet wurde, konnte in den gleichen Institutionen dieser Effekt nicht einem Anstieg des Ertapenem-Verbrauchs zugeordnet werden [7].

Unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“ unterstützen diese Ergebnisse somit den Einsatz von Ertapenem – bei geeigneten Patienten – mehr als den Einsatz Pseudomonas-wirksamer Carbapeneme, wenn dieser nicht zwingend erforderlich ist [49].

Fazit

Bei Patienten mit Risikofaktoren für ESBL-Infektionen oder bei einer nachgewiesenen Infektion mit ESBL-bildenden Erregern ist primär der Einsatz von Carbapenemen indiziert [3]. Sofern bei diesen Patienten aufgrund der medizinischen Anamnese, den demographischen Patienten-Daten und der Indikation eine Pseudomonas-Beteiligung eher unwahrscheinlich ist, kann Ertapenem – auch unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“ – die zu bevorzugende Wahl innerhalb der Carbapeneme sein und Vorteile bieten [49]. Tigecyclin und Colistin sind meist wirksam. Alternativ können je nach Testergebnis Fluorchinolone oder Fosfomycin als Kombinationspartner eingesetzt werden [3].

Interessenkonflikterklärung

FJS hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Astellas, MSD und Pfizer sowie Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Bayer, Infectopharm, MSD, Novartis und Pfizer erhalten.

ESBL infections and antibiotic stewardship

Antibiotic use has intended consequences such as curing infection as well as unintended consequences such as selecting for drug-resistant pathogens.

Large worldwide surveillance studies report that resistance to nearly all classes of antimicrobials is increasing. These trends have prompted health-care facilities to adopt antimicrobial stewardship programs (ASPs) and infection control programs (ICPs) to monitor antimicrobial use while simultaneously optimizing treatment, outcome, and cost. Regarding Gram-negative bacteria extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae organisms are recognized as an imminent threat to public health. In international guidelines carbapenems are recommended as an antibiotic class of choice for treatment of ESBL infections. Ertapenem – defined as a group 2 carbapenem according to classification of the Paul Ehrlich Society of Chemotherapy in Germany – is indicated for use against non-pseudomonal, non-Acinetobacter Gram-negative pathogens, including those that are resistant to other classes of antibiotics and might be the favourable compound to treat ESBL-infections if no risk factors for Pseudomonas aeruginosa are present. Clinical studies evaluating the effect of ertapenem use on the susceptibility of Pseudomonas to carbapenems have uniformly shown that ertapenem use does not result in decreased Pseudomonas susceptibility to antipseudomonal carbapenems.

Further treatment options are tigecycline or fosfomycin and colistin mainly recommended in combination with other antibiotics.

Key words: ESBL, Gram-negative bacteria, antibiotic stewardship, treatment

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Literatur AMT 6/2013.

— Bücherforum —

Antibiotika-Therapie

Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung

Herausgegeben von Hans-Reinhardt Brodt. Schattauer Verlag, Stuttgart 2012. 12., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage. 1104 Seiten, 58 Abbildungen, 240 Tabellen. Kartoniert 89,- Euro.

Die Behandlung von Infektionskrankheiten unterliegt einem permanenten Wandel, denn die Resistenzentwicklung der Erreger und neue Antiinfektiva machen die Anpassung der Therapieempfehlungen zu einer kontinuierlichen Aufgabe. Dieser Herausforderung begegneten Claus Simon und Wolfgang Stille erstmals 1969 mit ihrem Buch zur „Antibiotikatherapie“, das nun in der 12. Auflage von Hans-Reinhardt Brodt als Herausgeber fortgeführt wird. Der „neue Stille“ ist umfangreicher als jemals zuvor. Waren bei der Erstausgabe noch 250 Seiten ausreichend, sind es mittlerweile mehr als 1000 Druckseiten, auf denen praxisnahe Informationen für eine rationale antiinfektiöse Behandlung präsentiert werden. Das bewährte Konzept einer Einteilung

in verschiedene Abschnitte, in denen sowohl die „Eigenschaften der Antiinfektiva“ als auch die „Erreger“ und die Infektionskrankheiten dargestellt werden, wurde beibehalten. Sinnvoll ist auch der Abschnitt „Spezielle Therapieprobleme“. So kann man sich den Aspekten einer antiinfektiven Therapie von verschiedenen Seiten nähern und erhält fundierte Angaben zur Behandlung einschließlich Hinweisen zur Verträglichkeit und zu möglichen Arzneimittelinteraktionen. Neu und praxisnah gestaltet ist auch die Angabe der Dosierungen von wichtigen Antiinfektiva unter Berücksichtigung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf den separaten Ausklappseiten am Ende des Buchs. Leider werden die in früheren Ausgaben üblichen Literaturangaben am Ende jedes Kapitels nicht mehr aufgeführt und einige weitere Punkte müssen kritisiert werden: In einem anwendungsorientierten Buch sollte der Blick auf die relevanten Informationen nicht durch Angaben zu längst überholten Arzneistoffen verwässert werden. So ist eine Auflistung von mi-

nimalen Hemmkonzentrationen der Chinolone Nalidixinsäure, Pefloxacin, Gatifloxacin oder Gemifloxacin entbehrlich, denn diese Substanzen sind aus dem Handel oder zumindest in Europa nicht mehr üblich. Ähnliches gilt für die detaillierten Angaben zu etlichen veralteten Cephalosporinen, wie Cefradin, Cefamandol, Cefotiam oder der Kombination aus Ticarcillin plus Clavulansäure – alles Kandidaten für das „Antibiotika-Museum“, ein Ausdruck, der von Wolfgang Stille in solchen Situationen gerne benutzt wurde. Eine Neuauflage bietet immer auch die Möglichkeit für die Beseitigung von Fehlern – auch dies ist leider an einigen Stellen unterlassen worden. So werden auch in der aktuellen Auflage insgesamt neun Chinolone tabellarisch aufgeführt mit dem Hinweis „Wegen Hepatotoxizität in Europa aus dem Handel gezogen“. Dies ist nicht richtig und trifft wohl nur für Trovafloxacin zu, denn bei den übrigen Chinolonen erfolgte die Marktrücknahme aus anderen Gründen.

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann,
Berlin

Klinische Studie

Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation

Vitamin-K-Antagonisten weiter geben oder Heparin-Überbrückungstherapie?

Bei Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators (ICD) kann eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) fortgesetzt werden, sie ist für die Patienten risikoärmer als die häufig praktizierte Bridging-Strategie mit Heparin, so die Ergebnisse der BRUISE-CONTROL-Studie (Bridge or continue coumadin for device surgery randomized controlled trial).

Weltweit werden jedes Jahr etwa 1,25 Millionen Herzschrittmacher und 410 000 ICDs eingesetzt. Etwa 14 bis 35% der Patienten benötigen eine Langzeittherapie mit Antikoagulanzen. Insbesondere bei Patienten mit mittlerem bis stark erhöhtem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis stellt sich die Frage nach dem periprozeduralen Handling der Antikoagulation. Leitlinien empfehlen eine Unterbrechung der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen und den Einsatz einer Überbrückungstherapie mit unfraktioniertem Heparin i. v. oder niedermolekularem Heparin s. c. Die Heparin-Therapie ist aber aufwendig, relativ teuer und geht mit einem erhöhten Risiko für Taschenhämatome einher, also postoperativen Einblutungen in die subkutane oder muskuläre Schrittmacher- bzw. ICD-Tasche. Da bislang zum Risiko der Taschenhämatome unter Heparin-Bridging bei Schrittmacher- oder ICD-Implantation nur kleine und sich widersprechende Studien vorlagen, wurde dies nun in einer großen, randomisierten klinischen Studie untersucht.

Studiendesign

In 17 kanadischen Zentren und einer brasilianischen Klinik wurden Patienten in die Studie aufgenommen, deren jährliches Risiko für ein thromboembolisches Ereignis über 5% betrug. Alle nahmen Warfarin und sollten einen Schrittmacher oder einen ICD erhalten.

Sie wurden 1:1 randomisiert mit Warfarin weiter behandelt oder erhielten Heparin als Bridging-Therapie. Im Bridging-Arm wurde Warfarin fünf Tage vor der Operation abgesetzt, drei Tage vor der Operation wurde eine Heparin-Behandlung begonnen und 24 Stunden nach der Operation beendet. Beim Bridging mit niedermolekularem Heparin wurde die letzte Dosis mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff gegeben und 24 Stunden danach wieder weitergeführt, bis ein therapeutischer INR-Wert erreicht war.

Primärer Endpunkt war die Zahl klinisch relevanter Taschenhämatome, die einen weiteren Eingriff, einen verlängerten Krankenhausaufenthalt oder eine Unterbrechung der Antikoagulation erforderlich machten.

Ergebnis

Die Studie wurde nach der zweiten vorher festgelegten Zwischenanalyse vom Sicherheitskomitee beendet. Die Analyse der Daten von 681 Patienten ergab, dass der primäre Endpunkt bei 12 von 343 Patienten unter Warfarin (3,5%) und bei 54 von 338 Patienten (16%) unter Heparin aufgetreten war (relatives Risiko 0,19; 95%-Konfidenzintervall 0,10–0,36; $p < 0,001$). Das Risiko für ein klinisch signifikantes Taschenhämatom war also bei fortgesetzter Warfarin-Therapie um 80% geringer als bei einer Heparin-Überbrückungsbehandlung. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in allen drei Komponenten des primären Endpunkts signifikant (Tab. 1).

Das so nicht erwartete Ergebnis wurde zumindest teilweise auf einen „Anticoagulant stress test“ zurückgeführt: Weil die Chirurgen in der nicht verblindbaren Studie wussten, dass die Patienten oral antikoaguliert waren, wurden Blutungen während der Operation möglicherweise sorgfältiger gestillt. Im Bridging-Arm haben Blutungen möglicherweise erst postoperativ eingesetzt.

Fazit

Nach den Ergebnissen der BRUISE-CONTROL-Studie muss eine Warfarin-Therapie bei Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren nicht unterbrochen werden. Denn dann ist das Risiko für ein klinisch signifikantes Taschenhämatom geringer als bei einer Überbrückungstherapie mit Heparin.

Quelle

Birmie DH, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013; DOI: 10.1056/NEJMoa1302946.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Tab. 1. BRUISE-CONTROL-Studie: Primärer Endpunkt (klinisch signifikante Taschenhämatome) und einzelne Komponenten des primären Endpunkts

	Heparin-Bridging (n=338)	Warfarin (n=343)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Klinisch signifikantes Taschenhämatom [n (%)]	54 (16,0)	12 (3,5)	0,19 (0,10–0,36)	<0,001
Hämatom mit verlängerter Hospitalisierung [n (%)]	16 (4,7)	4 (1,2)	0,24 (0,08–0,72)	0,006
Hämatom mit Unterbrechung der Antikoagulation [n (%)]	48 (14,2)	11 (3,2)	0,20 (0,05–1,00)	<0,001
Hämatom mit Absaugung des Gerinnsels [n (%)]	9 (2,7)	2 (0,6)	0,21 (0,05–1,00)	0,03

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Psoriasis

Behandlungserfolge mit Apremilast

Bei Patienten mit moderater oder schwerer Plaque-Psoriasis erwies sich der orale Phosphodiesterase-4-Hemmer Apremilast in einer Dosierung von zweimal täglich 20 oder 30 mg als wirksam und sicher. So die Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit 352 Patienten.

Die Langzeitbehandlung der Psoriasis mit systemisch wirksamen Biologika oder Nichtbiologika geht oft mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Sicherheits- und Verträglichkeitsproblemen einher. Weitere Probleme stellen Wirksamkeitsverluste oder Probleme bei der Verabreichung (Injektion vs. oral) dar.

Die Arzneistoffentwicklung bei der Psoriasis zielt heute auf die Signalübertragung zwischen inflammatorischen Zellen, wie T-Zellen und myeloischen dendritischen Zellen ab. Biologika richten sich gegen spezifische inflammatorische Zytokine, beispielsweise Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und die Interleukine 12, 17 und 23. Ein weiteres Target stellt die *Phosphodiesterase 4* (PDE-4), ein intrazelluläres Enzym, dar, das den sekundären Botenstoff cAMP abbaut, was zu einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen führt. In Zellen des Immunsystems, einschließlich dendritischen Zellen, Monozyten und Neutrophilen, ist die PDE-4 die vorherrschende Phosphodiesterase. Sie wird auch in Keratinozyten exprimiert.

Apremilast ist ein neuer niedermolekularer Inhibitor der PDE-4, der oral verabreicht werden kann. Die Substanz wirkt intrazellulär und moduliert eine Reihe von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Mediatoren. Erste Ergebnisse mit Tieren und Menschen sprechen für eine Wirksamkeit bei Psoriasis.

Studienziel und -design

In einer randomisierten, multizentrischen und Plazebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie wurden die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Apremilast-Dosen bei der

Behandlung von Patienten mit moderater und schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Durchgeführt wurde die Studie zwischen September 2008 und Oktober 2009 an 35 klinischen Zentren in den USA und Kanada. Rekrutiert wurden 352 erwachsene Patienten, die Kandidaten für eine Phototherapie beziehungsweise systemische Behandlung waren. Ihr Wert auf der „Psoriasis area-and-severity index“ (PASI)-Skala (siehe **Kasten**) lag für mindestens sechs Monate bei ≥ 12 Punkten und mindestens 10% der Körperoberfläche waren von Hautläsionen betroffen. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in folgende Behandlungsgruppen aufgeteilt:

- Plazebo (n=88 Patienten)
- 10 mg Apremilast (n=89 Patienten)
- 20 mg Apremilast (n=87 Patienten)
- 30 mg Apremilast (n=88 Patienten)

Die Studienmedikation wurde jeweils zweimal täglich oral verabreicht. Die demographischen und Ausgangscharakteristika waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die meisten Patienten waren männlich, weiß und fettleibig. In Woche 16 wurden die Patienten der Plazebo-Gruppe auf zweimal täglich 20 oder 30 mg Apremilast umgestellt. In den ersten 16 Wochen war die Behandlung sowohl für das Studienpersonal als auch die Pati-

PASI

Der PASI (Psoriasis area and severity index) dient der Quantifizierung der Symptome (Erythem, Infiltration und Schuppung) sowie des Ausmaßes des Befalls der vier Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine. Bei einem PASI < 10 gilt die Psoriasis als mild, ab einem PASI von 10 als mittelschwer bis schwer, der rechnerische Maximalwert ist 72. Alternativ kann der Prozentsatz der befallenen Körperoberfläche (BSA = Body surface area) als Schwerkriterium dienen. Ein BSA $> 10\%$ gilt als Merkmal für eine mittelschwere bis schwere Psoriasis.

enten verblindet. In den Wochen 16 bis 24 wussten beide Seiten, dass die Patienten Apremilast erhielten, allerdings war die Dosis weiterhin verblindet. Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen in Woche 16 eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert erreicht werden konnte.

Studienergebnis

In der 16. Behandlungswoche wurde eine mindestens 75%ige Besserung des PASI von signifikant mehr Patienten in der 20-mg- und 30-mg-Apremilast-Gruppe im Vergleich mit der Plazebo-Gruppe erreicht (**Tab. 1**). In der 10-mg-Apremilast-Gruppe war der Unterschied gegenüber Plazebo nicht signifikant (**Tab. 1**).

Auch Patienten, die nach einer 16-wöchigen Plazebo-Behandlung 20 oder 30 mg Apremilast erhielten, zeigten nach acht Wochen eine rasche Besserung der Symptome ($\geq 75\%$ ige Besserung des PASI bei 23,5 bzw. 33,3% der Patienten).

Tab. 1. Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt, eine 75%ige Besserung des PASI-Ausgangswerts nach 16 Behandlungswochen, erreichten

	Plazebo (n=88)	Apremilast 10 mg (n=89)	Apremilast 20 mg (n=87)	Apremilast 30 mg (n=88)
Anzahl der Patienten, mit einer 75%igen Besserung des PASI [n] (%)	5 (6)	10 (11)	25 (29)	36 (41)
Odds-Ratio (95%-KI)		2,10 (0,69–6,42)	6,69 (2,43–18,50)	11,5 (4,24–31,16)
p-Wert vs. Plazebo		p=0,19	p<0,0001	p<0,0001

Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (96%) verliefen leicht oder moderat. Mindestens 5% der Patienten litten an Schwindel, Infektionen der oberen Atemwege, Diarrhö, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Gastroenteritis oder Dyspepsie. In der 30-mg-Apremilast-Gruppe traten am häufigsten Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall auf; mindestens die Hälfte dieser Nebenwirkungen trat innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen auf und besserte sich innerhalb einer Woche. Insgesamt wurden sieben schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der doppelblinden Phase beobachtet, jeweils zwei unter Placebo und 30 mg Apremilast, drei unter 20 mg Apremilast. Keiner dieser unerwünschten Effekte war jedoch auf Apremilast zurückzuführen. Auch hatte die Einnahme des PDE-4-Inhibitors keinen Einfluss auf die Ergebnisse von hämatologischen, immunologischen, serologischen oder elektrokardiographischen Untersuchungen.

Fazit

Der erste orale PDE-4-Inhibitor Apremilast war in der vorliegenden Phase-II-Studie in Dosierungen von zweimal täglich 20 mg oder

Phase-III-Studie ESTEEM 1

Erste Daten zur Phase-III-Studie ESTEEM 1 wurden vor Kurzem veröffentlicht [1]. In die Studie wurden 844 Patienten mit moderater oder schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen und zweimal täglich mit 30 mg Apremilast oder Placebo behandelt. Den primären Endpunkt, eine 75%ige Besserung des PASI nach 16 Wochen, erreichten 33,1% in der Apremilast-Gruppe im Vergleich mit 5,3% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Verum-Gruppe waren Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder schwerwiegende opportunistische Infektionen war nicht erhöht.

Die Wirksamkeit war in dieser Phase-III-Studie niedriger als in der Phase-II-Studie (33,1% vs. 41% erreichten eine 75%ige Besserung des PASI nach 16 Wochen) und bedeutet eine niedrigere Wirksamkeit im Vergleich mit Biologika wie Etanercept. Die Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien, auch im Vergleich mit alternativen Therapien, sind allerdings noch offen.

[1] Pressemitteilung der Firma Celgene International Sàrl vom 2. März 2013. Oral apremilast achieves statistical significance for the primary endpoint of PASI-75 in the first phase III study (ESTEEM 1) in patients with psoriasis.

Red.

30 mg bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis Placebo deutlich überlegen. Obwohl es keine Vergleichsstudie war, ähneln die Ergebnisse denen der Biologika Etanercept (Enbrel®) und Efalizumab (Raptiva®, 2009 wegen Fällen von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie [PML] vom Markt genommen). Mit Apremilast traten keine opportunistischen Infektionen auf, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen verliefen leicht bis moderat, Leber- und Nierenfunktion mussten nicht

ständig überprüft werden. Derzeit laufen weiterführende Studien, um die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit der Substanz zu untersuchen. Weiterhin wird der Einsatz von Apremilast bei anderen Indikationen, beispielsweise bei Psoriasis-Arthritis überprüft.

Quelle

Papp K, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:738–46.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie Schmerzlinderung durch Duloxetin

Chemotherapien können schmerzhafte periphere Neuropathien nach sich ziehen. Bisher gibt es keine durch Studien belegte wirksame Therapie. Eine klinische Studie hat nun für Duloxetin stärkere schmerzsenkende Effekte nachgewiesen als für Placebo und eröffnet damit eine neue Therapieoption.

Etwa 20 bis 40% der Patienten, die eine Chemotherapie mit neurotoxischen Wirkstoffen wie Taxanen, Platinen, Vinca-Alkaloiden oder Bortezomib erhalten, entwickeln eine schmerzhafte periphere Neuropathie. Diese kann Monate bis Jahre nach der Therapie andauern und hat enorme Auswirkungen auf Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten. Die Behandlung ist schwierig, da es bisher für diese Indikation kein speziell zugelassenes wirksames Arzneimittel gibt.

Duloxetin (z. B. Ariclam®) ist ein dualer Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Neuropathie zugelassen ist.

Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Cross-over wurde zwischen April 2008 und Juli 2012 von der CALGB/Alliance (Cancer and leukemia group B) an acht verschiedenen Tumorzen-

tren in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) Grad 1 und mehr (NCI CTCAE v3.0, Common terminology criteria for adverse events des National Cancer Institute), die seit mindestens drei Monaten anhaltende Schmerzen mit einem durchschnittlichen Schmerzscore von 4 und höher aufwiesen (0–10; BPI-SF, Brief pain inventory short form).

- Gruppe A bekam zuerst Duloxetin, dann Placebo (n=115)
- Gruppe B erhielt zunächst Placebo, dann Duloxetin (n=116)

Behandelt wurde jeweils über fünf Wochen, in der ersten Woche mit einer Kapsel Placebo/Duloxetin (30 mg) oral, in der 2. bis 5. Woche mit zwei Kapseln Placebo/Duloxetin (60 mg). Dazwischen war zwei Wochen Therapiepause. Die Patienten hatten unterschied-

liche Tumorerkrankungen und waren mit verschiedenen Chemotherapeutika (Paclitaxel, Nanopartikel-gebundenem Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatin oder Cisplatin) behandelt worden. Mit standardisierten Fragebögen wurden regelmäßig Schmerzgrad, Neuropathiegrad und Lebensqualität ermittelt. Primärer Endpunkt der Studie war die durchschnittliche Schmerzabnahme am Ende der ersten Behandlungsperiode, basierend auf dem BPI-SF. Das Cross-over-Design wurde vor allem gewählt, um allen Patienten eine Behandlung mit dem Verum gewährleisten zu können. Bei der Auswertung stand die erste Behandlungsperiode im Vordergrund, unter anderem wegen der Vergleichbarkeit mit einer Studie zum Wirksamkeitsnachweis für Duloxetin bei diabetischer Polyneuropathie. Sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, schmerzbedingte Beeinträchtigungen der täglichen Aktivitäten und Nebenwirkungen. Die Ergebnisse wurden stratifiziert nach Chemotherapie-Substanz und Schmerzrisiko. Eine zusätzliche Schmerzmedikation war erlaubt, musste aber stabil sein.

Studienergebnisse

Die Patienten in Gruppe A hatten zu Beginn einen etwas höheren durchschnittlichen Schmerz-Score als die Patienten in Gruppe B (6,1 vs. 5,6; $p=0,02$). Die durchschnittliche Schmerzabnahme bis zum Ende der Initialbehandlung betrug in Gruppe A 1,06 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–1,40) gegenüber 0,34 (95%-KI 0,01–0,66) in Gruppe B ($p=0,003$), der durchschnittliche Unterschied zwischen den Gruppen betrug 0,73 (95%-KI 0,26–1,20). 59% der Studienteilnehmer, die zuerst Duloxetin bekamen, berichteten über eine Abnahme des Schmerzes, in der Placebo-Gruppe waren es nur 38%. Fast doppelt so viele Patienten der Duloxetin-Gruppe verspürten

eine 30%ige Schmerzreduktion, etwa 2,4-mal so viele Patienten eine 50%ige Schmerzreduktion verglichen mit Placebo.

Der Behandlungseffekt blieb auch nach dem Cross-over erhalten, das heißt, er war jetzt stärker in Gruppe B (Reduktion von 1,42; 95%-KI 0,97–1,87) als in Gruppe A mit einer durchschnittlichen Schmerzabnahme um 0,41 (95%-KI 0,06–0,89); der durchschnittliche Unterschied zwischen den Gruppen war 1,01 (95%-KI 0,36–1,65).

Patienten, die Platin-basierte Wirkstoffe als chemotherapeutische Substanzen erhalten hatten, schienen stärker von Duloxetin zu profitieren als jene, die mit Taxanen behandelt worden waren, mit einer Verum-Placebo-Differenz der Schmerzabnahme von 1,06 vs. 0,19 Punkten ($p=0,13$) nach der ersten Behandlungsperiode. Die Wirksamkeit war dagegen unabhängig davon, ob ein hohes Risiko für eine CIPN bestand oder nicht.

Schmerzbedingte Beeinträchtigungen täglicher Aktivitäten nahmen unter Duloxetin signifikant ab, ebenso verbesserte sich die Lebensqualität. Das Nebenwirkungsprofil war unter Duloxetin ähnlich wie unter Placebo, dennoch brachen 11% der Studienteilnehmer aus Gruppe A (zuerst Duloxetin) gegenüber 1% aus Gruppe B (zuerst Placebo) die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste Phase-III-Studie, die eine wirksame Therapie bei schmerzhafter CIPN nachweist. Im Vergleich zu anderen Schmerztherapeutika, die bei diabetischer Neuropathie, Fibromyalgie und Arthrose eingesetzt werden, liegt die durchschnittliche Schmerzabnahme von 0,73 im mittleren Bereich (Spanne 0,60–0,98). Klinisch bedeutsam ist außerdem, dass Duloxetin die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität deutlich

bessert, darüber hinaus ist es relativ sicher und gut verträglich.

Je nachdem, ob Diabetes, Taxane oder Platinverbindungen die Ursache für eine Neuropathie sind, kann der Verletzungsmechanismus am Nerv sehr unterschiedlich sein. Das könnte erklären, warum Duloxetin bei verschiedenen Chemotherapie-Substanzen unterschiedlich wirkt. Ob Duloxetin auch bei anderen Chemotherapeutika wirkt, muss erst noch untersucht werden, ebenso, wie sich eine längerfristige Anwendung von mehr als fünf Wochen auswirkt.

Weshalb trotz eines ähnlichen Nebenwirkungsprofils deutlich mehr Patienten in Gruppe A (11%) die Studie abgebrochen haben als in Gruppe B (1%), erklären sich die Autoren damit, dass unter Duloxetin mehr mittelschwere Nebenwirkungen auftraten als unter Placebo. So haben die Patienten der Gruppe A möglicherweise geahnt, welches Arzneimittel sie bekommen, und die Studie schneller abgebrochen, wenn die Schmerzabnahme geringer ausfiel als erwartet.

Fazit

Duloxetin senkt die Schmerzen bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie besser als Placebo und ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Explorative Analysen weisen darauf hin, dass Duloxetin bei Platin-induzierter CIPN besser wirkt als bei Taxan-induzierter CIPN.

Quelle

Smith EM, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2013;309:1359–67.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Therapiehinweise

Anämie

Darbepoetin ohne Nutzen bei Herzinsuffizienz

Eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels durch Darbepoetin alfa (Aranesp®) hat bei anämischen Patienten mit Herzinsuffizienz keinen Nutzen, sondern erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Dies ergab die RED-HF-Studie (Reduction of events by darbepoetin alfa in heart failure) mit über 2 000 Patienten.

Eine Anämie geht bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer Verschlechterung der Symptomatik und erhöhter Sterblichkeit einher. In der RED-HF-Studie wurde daher der Effekt von Darbepoetin alfa auf das klinische Ergebnis von Herzinsuffizienz-Patienten untersucht.

In die vom Hersteller finanzierte Studie wurden 2 278 Erwachsene (41% Frauen) im Durchschnittsalter von 72 Jahren mit symptomatischer Herzinsuffizienz und Anämie, definiert als Hämoglobinspiegel zwischen 9,0 und 12,0 g/dl eingeschlossen. Die Patienten erhielten Plazebo oder Darbepoetin alfa alle zwei Wochen, bis ein Hämoglobinspiegel von 13 mg/dl erreicht war. Dann wurden sie monatlich mit einer Erhaltungsdosis behandelt. Bei

Eisenmangel wurde Eisen substituiert. Der mediane Hämoglobinspiegel lag zu Beginn der Studien bei 11,2 mg/dl in beiden Gruppen. Er stieg in der Dar-

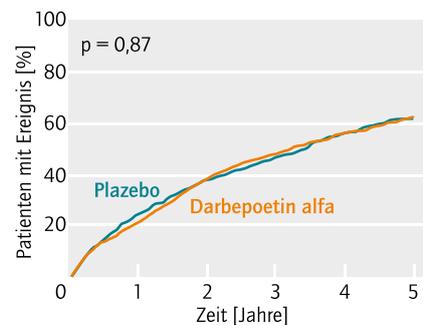


Abb. 1. Primärer Endpunkt der RED-HF-Studie: Wirkung von Darbepoetin alfa und Plazebo auf die Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz [nach Swedberg K et al.]

bepoetin-Gruppe auf 13,0 mg/dl, in der Plazebo-Gruppe auf 11,5 mg/dl.

Der primäre Endpunkt, die Kombination aus Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten mit 50,7% in der Darbepoetin-Gruppe ähnlich häufig wie in der Plazebo-Gruppe mit 49,5% (Hazard-Ratio 1,01; 95%-KI 0,90–1,13, $p=0,87$) (Abb. 1). Die beiden Gruppen unterschieden sich auch in keinem der sekundären Endpunkte signifikant. Die Lebensqualitätsscores waren mit Darbepoetin etwas besser als in der Plazebo-Gruppe, jedoch waren mit Darbepoetin auch thromboembolische Ereignisse häufiger (13,5% vs. 10,0%; $p=0,01$).

Fazit

Nach den Ergebnissen dieser Studie hat eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels durch Darbepoetin alfa bei Patienten mit Herzinsuffizienz keinen Nutzen.

Quelle

Swedberg K et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–19.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Thrombozytenfunktionshemmer plus Warfarin oder Dabigatran erhöht das Blutungsrisiko

Die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern erniedrigt bei der hohen Dosis von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin tendenziell die Wirksamkeit, während die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen durch die Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern steigt.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Die wirksamste Form der Schlaganfallprävention ist eine orale Antikoagulation. Diese wurde bis vor kurzem mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) durchgeführt. Nun ste-

hen drei neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung.

Seit langem ist bekannt, dass die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht.

In dieser Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie (Randomized evaluation of long

term anticoagulant therapy) wurde der Thrombin-Inhibitor Dabigatran bzw. sein Prodrug Dabigatranetexilat (Pradaxa®) mit Warfarin verglichen. Die Auswirkungen einer Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern standen im Mittelpunkt der Betrachtung.

Studiendesign

Die RE-LY-Studie ist eine randomisierte Studie mit 18 113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem vaskulären Risikofaktor. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten

- Warfarin mit einem Ziel-INR (International normalized Ratio) von 2,0 bis 3,0
- Dabigatranetexilat zweimal täglich 110 mg

CHADS₂-Score

Score zur Abschätzung des Risikos eines thromboembolischen Schlaganfalls
 1 Punkt jeweils für Herzinsuffizienz (C), Hypertonie (H), Alter ab 75 Jahre (A) und Diabetes mellitus (D)
 2 Punkte für vorangegangenen Schlaganfall (S₂) oder vorangegangene transiente ischämische Attacke (TIA)

■ Dabigatranetexilat zweimal täglich 150 mg

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeit von Schlaganfall und systemischer Embolie und der primäre Sicherheitsendpunkt die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen. Im Laufe der Studie erhielten 38,4% aller Patienten Thrombozytenfunktionshemmer, zumeist Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer erhielten, hatten häufiger einen vorausgegangenen Myokardinfarkt, eine koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, einen CHADS₂-Score (Kasten) von ≥ 3 und Diabetes mellitus.

Studienergebnisse

Für beide Gruppen war Dabigatran hinsichtlich seiner Wirksamkeit Warfarin nicht unterlegen. Die Wirksamkeit von Dabigatranetexilat zweimal

täglich 110 mg unterschied sich nicht in Abhängigkeit davon, ob Patienten Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen oder nicht. Bei der hohen und auch wirksameren Dosis betrug die relative Risikoreduktion für Schlaganfall und systemische Embolien bei Patienten ohne Thrombozytenfunktionshemmer 48% (Hazard-Ratio [HR] 0,52; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,38–0,72) und für Patienten mit Thrombozytenfunktionshemmern nur 20% (HR 0,80; 95%-KI 0,59–1,08) im Vergleich zur Gruppe mit Warfarin.

Die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern erhöhte das Blutungsrisiko, wobei hier zwischen Warfarin und Dabigatran hinsichtlich der *relativen* Risikoerhöhung kein Unterschied bestand: Die Einnahme *eines* Thrombozytenfunktionshemmers zusätzlich zur Antikoagulation erhöhte das Risiko schwerwiegender Blutung um 60% (HR 1,60; 95%-KI 1,42–1,82); bei einer Dreifachtherapie mit *zwei* Thrombozytenfunktionshemmern stieg das Risiko um den Faktor 2,31 (HR 2,31; 95%-KI 1,79–2,98). Das *absolute* Blutungsrisiko war erwartungsgemäß bei der niedrigen Dosis von Dabigatran geringer als bei der hohen Dosis oder bei Warfarin.

 **Kommentar**

Diese Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie zeigt, dass eine Kombinations-

therapie aus Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern das Blutungsrisiko erheblich steigert. Daher sollten Thrombozytenfunktionshemmer nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine klare Indikation besteht, beispielsweise ein akutes Koronarsyndrom, ein abgelaufener Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten oder bei Patienten, die einen Stent erhalten haben. Interessanterweise zeigte sich bei der hohen Dosis von Dabigatran ein ähnlicher Trend, wie er früher bereits in den Ximelagatran-Studien beobachtet worden war, nämlich dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zur Antikoagulation die Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse abschwächt. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung von der Zugabe von Acetylsalicylsäure zur Antikoagulation nicht profitieren, sondern lediglich eine erhöhte Blutungsrate haben.

Quelle

Dans AL, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–40.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Betablocker**Kein Nutzen bei stabiler KHK**

Kurz nach einem Herzinfarkt sinkt die Sterblichkeitsrate, wenn Patienten Betablocker einnehmen. Diesen offensichtlich kardioprotektiven Effekt nahm man auch für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) an, sodass Betablocker Teil der Standardtherapie wurden. Möglicherweise zu Unrecht, wie die Analyse von Daten aus dem REACH-Register zeigt.

 Mit einem Kommentar von Prof. Karl Werdan, Halle/Saale

Betablocker sind nach wie vor Teil der Standardtherapie für KHK-Patienten, insbesondere nach einem Herzinfarkt. Dieses Therapieverhalten wird von relativ alten Studien abgeleitet, in denen die Sterblichkeit von Infarkt-Patienten durch Betablocker sank. Um kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen,

ging man dazu über, auch KHK-Patienten ohne Herzinfarkt Betablocker zu verordnen, und sogar Patienten, die lediglich Risikofaktoren für eine KHK aufweisen. Bisher liegen jedoch keine klinischen Studien vor, die beweisen, dass diese Therapieempfehlung einen Nutzen für die Patienten hat.

Studiendesign

Die Studiendaten wurden zwischen Dezember 2003 und April 2009 anhand des REACH (Reduction of atherothrombosis for continued health)-Registers erhoben, einer internationalen, longitudinalen Beobachtungsstudie an ambulanten Patienten. Für die Datenanalyse wurden drei Gruppen gebildet:

- KHK-Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte
- KHK-Patienten ohne vorherigen Herzinfarkt
- Patienten, die lediglich KHK-Risikofaktoren aufweisen

Da sich die Basis-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten mit und ohne Betablocker-Einnahme unterschieden, wurden nur vergleichbare Datenpaare mit Hilfe der Propensity-Score-matched-Analyse ausgewertet. Die Patienten wurden prospektiv bis

zu vier Jahre lang nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus den Ereignissen kardiovaskulärer Todesfall, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Der sekundäre Endpunkt bestand aus dem primären Endpunkt plus Krankenhausaufenthalt wegen atherothrombotischer Ereignisse oder Revaskularisationsmaßnahmen (koronar, zerebral oder peripher). Tertiäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhausaufenthalt, jeweils einzeln betrachtet.

Studienergebnisse

Insgesamt erfüllten 44 708 Patienten des REACH-Registers die Einschlusskriterien, 21 860 davon wurden in die Propensity-Score-matched-Analyse aufgenommen. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 44 Monate.

In der Kohorte mit anamnestisch bekanntem Herzinfarkt wurden 3379 Patientenpaare mit und ohne Betablocker untersucht. Die Ereignisrate für den primären Endpunkt war nicht signifikant unterschiedlich für Patienten mit Betablockern (489 [16,93%]) gegenüber jenen ohne Betablocker (532 [18,60%]; Hazard-Ratio [HR] 0,90; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,79–1,03; $p=0,14$). Das gleiche gilt für den sekundären (30,96% vs. 33,12%; Odds-Ratio [OR] 0,91; 95%-KI 0,82–1,00) und alle tertiären Endpunkte.

In der Kohorte mit KHK ohne Herzinfarkt wurden 3599 Patientenpaare untersucht. Die Ereignisraten für Patienten mit und ohne Betablocker unterschieden sich nicht im Hinblick auf den primären Endpunkt, kardiovaskuläre Todesfälle, Schlaganfall oder Herzinfarkt. Patienten mit Betablockern hatten aber signifikant höhere Raten für den sekundären Endpunkt (1101 [30,59%] vs. 1002 [27,84%]; OR 1,14; 95%-KI 1,03–1,27; $p=0,01$) und für Krankenhausaufenthalte (870 [24,17%] vs. 773 [21,48%]; OR 1,17; 95%-KI 1,04–1,30; $p=0,01$).

In der Kohorte mit KHK-Risikofaktoren wurden 3952 Patientenpaare untersucht. Die Ereignisrate für den primären Endpunkt war höher bei Patienten mit Betablockern (467 [14,22%]) als bei jenen ohne Betablocker (403 [12,11%]; HR 1,18; 95%-KI 1,02–1,36; $p=0,02$). Das gleiche gilt für den sekundären Endpunkt (870 [22,01%] vs. 797 [20,17%];

OR 1,12; 95%-KI 1,00–1,24; $p=0,04$), aber nicht für Herzinfarkt und Schlaganfall allein, kardiovaskuläre Todesfälle oder Krankenhausaufenthalte.

Nur bei Herzinfarkten innerhalb des letzten Jahres waren Betablocker mit einer geringeren Inzidenz für den sekundären Endpunkt verbunden (OR 0,77; 95%-KI 0,64–0,92).

Diskussion

In dieser Beobachtungsstudie hatten nur Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb des letzten Jahres einen Vorteil durch die Einnahme von Betablockern. Für alle anderen Gruppen konnte kein Nutzen, eher sogar ein Schaden durch Betablocker festgestellt werden. Die frühere Metaanalyse, die einen deutlichen Überlebensvorteil für Herzinfarkt-Patienten mit Betablockern zeigte, bezog sich auf Studien mit einem mittleren Publikationsdatum um 1982. Inzwischen gehören eine zeitnahe Reperfusion und moderne Medikamente zur Standardtherapie des Herzinfarkts, sodass das betroffene Herzgewebe oft erhalten bleibt. Großflächige Nekrosen und Narben, die häufig Arrhythmien verursachen, sind seltener geworden. Das könnte den abnehmenden Nutzen der Betablocker-Therapie erklären. Dieser Trend wurde in den Leitlinien verschiedener kardiologischer Gesellschaften bereits umgesetzt. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt inzwischen, Betablocker nur noch bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur sekundären Prävention einzusetzen. In den Leitlinien wird außerdem erwähnt, dass für Patienten mit stabiler KHK bisher kein kardioprotektiver Effekt von Betablockern nachgewiesen werden konnte. Weitere Studien sollten die optimale Länge einer Betablocker-Therapie nach einem Herzinfarkt klären, und die Frage, ob es möglicherweise Subgruppen gibt, die von einer Betablocker-Therapie profitieren.

Fazit

Ein signifikanter Nutzen für die Therapie mit Betablockern bei ambulanten KHK-Patienten konnte nur innerhalb des ersten Jahres nach einem Herzinfarkt beobachtet werden. Alle anderen Patienten profitierten nicht von der Be-

handlung, Betablocker schienen sogar eher schädlich zu sein.

Quelle

Bangalore S, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340–9.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg



Kommentar

Das Kind nicht mit dem Bad ausschütten!

Die Ergebnisse des REACH-Registers sind offensichtlich: Ein signifikanter Nutzen für die Therapie mit Betablockern bei ambulanten KHK-Patienten kann nur innerhalb des ersten Jahres nach einem Herzinfarkt beobachtet werden. Leitlinienverfasser wussten schon lange um die Problematik der Betablocker-Therapie bei KHK-Patienten: Die positiven Studien gibt es ausschließlich nach Herzinfarkt, und diese Studien sind Jahrzehnte alt, durchgeführt mit dem damaligen Therapiestandard, der sicher nicht dem aktuellen mit möglichst baldiger kompletter Revaskularisation entspricht. Die Leitlinien tragen dem mehr oder weniger schon lange Rechnung – die aktuelle Version der Nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ empfiehlt die Gabe von Betablockern bei Patienten mit KHK nur noch nach Herzinfarkt, bei systolischer Herzinsuffizienz und bei Hochdruck, und daran ändert auch das Ergebnis des REACH-Registers nichts!

Ein wichtiger Aspekt wurde allerdings im REACH-Register nicht diskutiert: die Bedeutung der Herzfrequenz als Risikofaktor bei KHK-Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion! Wir wissen seit der BEAUTIFUL-Studie, dass zumindest KHK-Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion <40% bei einer Ruhe-Herzfrequenz von >70/min eine um 34% höhere Letalität aufweisen. Insofern hat es wohl Sinn, die Herzfrequenz bei diesen Patienten zu senken. Und welche Substanz wäre dazu besser geeignet als ein Betablocker? Leider gibt uns dazu das REACH-Register keine Antwort. Schade!

Prof. Dr. Karl Werdan,
Halle/Saale

Eosinophile Ösophagitis

Verbesserung durch geschlucktes vernebeltes Fluticason und Esomeprazol

Die eosinophile Ösophagitis ist eine erst kürzlich beschriebene chronisch entzündliche Erkrankung der Speiseröhre. Die aktuelle Therapie besteht aus einem Protonenpumpeninhibitor oder einem topischen Glucocorticoid, die beiden Therapien sind aber noch nie in einer prospektiven Studie verglichen worden. In einer kürzlich publizierten Studie wurde untersucht, ob eine der beiden Therapien in der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis überlegen ist.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Martin Storr

Die Inzidenz der eosinophilen Ösophagitis nimmt stark zu [1]. Dies kann insbesondere auch daran liegen, dass bis vor kurzem während einer Endoskopie nur in Ausnahmefällen Biopsien aus der Speiseröhre entnommen wurden, während dies heutzutage, nach Bekanntwerden des Krankheitsbilds, bei Patienten mit ungeklärten dysphagischen Beschwerden Standard ist.

Therapiestandards

Die aktuelle Therapie sieht vor, zunächst einen Säurereflux zu behandeln, sofern dieser klinisch vermutet wird oder sich im Rahmen der Diagnostik nachweisen lässt.

Die Diagnostik und Therapie einer möglichen allergischen Genese ist davon abhängig, ob in der Anamnese eine Allergie vermutet werden kann.

Bei Vorliegen einer Allergianamnese ist weiterführende Diagnostik notwendig. Erfolgt der Nachweis einer allergischen Genese der eosinophilen Ösophagitis, sollte eine allergiespezifische Behandlung durchgeführt werden (Allergenkarrenz, Antihistaminika, Glucocorticoide).

Sofern keine Allergianamnese vorliegt oder kein diagnostischer Hinweis auf eine allergische Genese der eosinophilen Ösophagitis besteht, wird heutzutage empfohlen, ein Glucocorticoid zunächst in der Mundhöhle zu vernebeln und dann zu schlucken [4]. Danach sollte 30 Minuten keine Nahrung geschluckt werden.

Fluticason und Budesonid wurden in kleinen Plazebo-kontrollierten klinischen Studien für diese Indikation geprüft; ein direkter Vergleich mit einem Protonenpumpeninhibitor wurde in klini-

schen Studien bisher noch nicht untersucht.

Studiendesign

Die randomisierte klinische Studie [3] wurde in einem prospektiven, einfachblinden Design durchgeführt. Eingeschlossen wurden neu diagnostizierte Patienten mit einer eosinophilen Ösophagitis und mindestens 15 Eosinophilen/HPF (high power field), sofern zusätzlich klinische Symptome wie zum Beispiel eine Dysphagie vorlagen. Vor der Randomisierung wurde eine 24-Stunden-Impedanz-pH-Metrie durchgeführt, um die Patienten je nach Vorliegen einer zusätzlichen gastroösophagealen Refluxerkrankung gleichmäßig in die Behandlungsgruppen zu randomisieren und anschließend getrennt zu analysieren. Patienten mit bekannten Erkrankungen, die mit einer sekundären Hypereosinophilie einhergehen, sowie schwangere Patientinnen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Randomisiert erhielten die Patienten entweder Esomeprazol 40 mg einmal täglich p.o. oder vernebeltes, geschlucktes Fluticason 440 µg zweimal täglich über acht Wochen. Der primäre Studienendpunkt war das histologische Ansprechen auf die Therapie mit einem Abfall der Eosinophilen auf <7 Eosinophile/HPF; zu Studienende war also eine erneute Endoskopie mit Biopsieentnahme notwendig. Die sekundären Studienendpunkte beinhalteten Veränderungen des endoskopischen Aspekts (typische Zeichen einer eosinophilen Ösophagitis sowie einer gastroösophagealen Refluxerkrankung) sowie Veränderungen der Symptome, die mit dem stan-

dardisierten Mayo-Klinik-Dysphagie-Fragebogen erfasst wurden.

Studienergebnisse

42 Patienten mit einer eosinophilen Ösophagitis, einem Durchschnittsalter von 38 Jahren und im wesentlichen kaukasischen Ursprungs konnten in die Studie eingeschlossen werden. 62% hatten eine atopische Erkrankung (Allergien, Asthma bronchiale, Ekzem) in der Anamnese. Die wesentlichen Symptome umfassten Dysphagie (69%), Bolusobstruktion (19%) und Sodbrennen (12%). Bei acht Patienten lag eine nachgewiesene gastroösophageale Refluxerkrankung vor.

Der primäre Endpunkt des histologischen Ansprechens wurde in 33% der mit Esomeprazol behandelten Patienten und 19% der mit Fluticason behandelten Patienten erreicht. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Subgruppenanalyse erbrachte, dass von den Reflux-negativen Patienten 18% in der Esomeprazol-Gruppe und 24% in der Fluticason-Gruppe (Unterschied nicht signifikant) den primären Endpunkt erreichten. Bei den Reflux-positiven Patienten erreichten 100% (4/4) der Esomeprazol-behandelten und 0% (0/4) der mit Fluticason behandelten Patienten den primären Endpunkt.

Der Dysphagie-Score verbesserte sich in der Esomeprazol-Gruppe deutlich von 19 auf 1,4 Punkte ($p < 0,001$), wohingegen in der Fluticason-Gruppe kein signifikanter symptomatischer Benefit festgestellt werden konnte (von 17 auf 12 Punkte; $p = 0,162$). Ein Zusammenhang zwischen histologischem Ergebnis und symptomatischem Benefit konnte statistisch nicht identifiziert werden. Verbesserungen der endoskopischen Ergebnisse wurden in beiden Behandlungsgruppen beobachtet, es fand sich aber kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine zusätzliche Analyse fand keinen Zusammenhang zwischen den während der Impedanzmessung erfassten Refluxepisoden sowie der Zahl der Eosinophilen in der Histologie. Die Adhärenz zur Therapie war in beiden Behandlungsgruppen hoch, zwei Patienten in der Fluticason-Gruppe schieden wegen einer sich verschlimmernden Migräne oder sich verschlimmernden Refluxsymptomen aus.

Kommentar

Die eosinophile Ösophagitis ist eine erst seit kurzem bekannte Erkrankung, die, basierend auf der individuellen klinischen Einschätzung, mit Protonenpumpeninhibitoren oder vernebelten Glucocorticoiden behandelt wird. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien sind durch den häufigen Einschluss von Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxerkrankung oder dominanten Refluxsymptomen limitiert. Dies zeigt auch die aktuelle Studie, die bewusst acht Patienten mit einer diagnostizierten Refluxerkrankung sowie weitere 15 Patienten mit einer vermutlichen Refluxerkrankung (Schatzki-Ring/Strikturen) einschließt. Es ist bekannt, dass bei einer gastroösophagealen Refluxerkrankung eine begleitende ösophageale Eosinophilie vorkommen kann. Zur Diagnose einer echten eosinophilen Ösophagitis sollte eine zugrunde liegende Refluxerkrankung aber sicher ausgeschlossen werden, da sich die Behandlungen dieser zwei Erkrankungen unterscheiden. Insofern ist es nicht überraschend, dass in der hier diskutierten Studie die mit Esomeprazol behandelten Patienten tendenziell besser abschnitten.

Für zukünftige Therapiestudien zur eosinophilen Ösophagitis ist zwingend zu fordern, dass Patienten mit einer diagnostizierten oder mutmaßlichen Refluxerkrankung ausgeschlossen werden, da diese bekanntermaßen gut mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt werden können. Für Patienten mit einer echten eosinophilen Ösophagitis, nach Ausschluss einer Refluxerkrankung, konnte inzwischen in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Behandlung mit vernebelten Glucocorticoiden histologische Verbesserungen und einen symptomatischen Benefit mit sich bringt; der Vergleich gegenüber einer Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor steht hier leider weiterhin aus. Es geht für diese Patienten nunmehr auch darum herauszufinden, wie lange und wie oft am Tag die Medikation eingenommen werden soll und wie hoch dosiert das vernebelte Glucocorticoid am besten eingesetzt wird. Weiterhin stellt sich die Frage, ob diese Therapie auch auf Heranwachsende übertragen werden kann, denn ein großer Teil der Patienten ist unter 18 Jahre alt. Weiterer Studienbedarf besteht in der Untersuchung neuerer Applikationsmechanismen, denkbar

wären Glucocorticoid-enthaltende visköse Gele oder Lutschtabletten, da das vernebelte Glucocorticoid von den Patienten kurzfristig gut, langfristig aber schlecht akzeptiert wird.

Fazit

Durch die aktuelle Studie wird deutlich, dass in der Therapie der eosinophilen Ösophagitis zunächst eine Refluxerkrankung sicher ausgeschlossen werden sollte. Wenn dies erfolgt ist, sind vernebelte Glucocorticoide wie Fluticason oder Budesonid (Suspension) weiterhin Therapie der Wahl.

Quellen

1. Prasad GA, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055–61.
2. Redd M, et al. Eosinophilic esophagitis: Current treatment. *Dig Dis Sci* 2012, Sep 22.
3. Moawad FJ, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2012;108:366–72.

Prof. Dr. Martin Storr,
München

Hepatitis B

Rückbildung von Leberschäden mit Tenofovir

Erste Langzeitbeobachtungen zeigen, dass Tenofovir nicht nur die Hepatitis B stoppen kann, sondern häufig auch eine Rückbildung der bislang als irreversibel eingestuftes Leberschädigungen wie Fibrose und Zirrhose ermöglicht. Tenofovir war auch bei einer Langzeittherapie gut verträglich.

In den letzten Jahren wurden bei der Vorbeugung und Kontrolle der Hepatitis B, weltweit einer der Hauptursachen für chronische Lebererkrankung, Zirrhose und Leberkrebs, deutliche Fortschritte gemacht. Die Einführung der Hepatitis-B-Impfung konnte die Erkrankungsrate signifikant senken. Die ersten zugelassenen oralen Wirkstoffe Lamivudin (z. B. Epivir®), Adefovirdipivoxil (Hepsera®) und Telbivudin (Sebivo®) (Tab. 1) erzielten in ein bis zwei Jahre dauernden Studien bei guter Verträglichkeit eine zufriedenstellende virale Suppression und klinische Antwort. Bei längerer Anwendungsdauer

traten allerdings Resistenzentwicklungen auf. Diese Probleme könnten mit den zwei neueren Wirkstoffen, Entecavir (Baraclude®) und Tenofoviridisoproxilfumarat (Viread®) (Tab. 1), gelöst sein. Diese antiviralen Wirkstoffe senken die Hepatitis-B-Virus-DNS im Serum auf nicht mehr nachweisbare Konzentrationen und verbessern sowohl die biochemischen als auch histologischen Merkmale der Krankheit deutlich. In Studien konnte belegt werden, dass eine Langzeitanwendung über drei bis fünf Jahre die Virussuppression und die biochemischen Verbesserungen beibehält. Unklar war allerdings noch,

ob die Langzeitsuppression der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Replikation einen nützlichen Effekt auf die Rückbildung einer fortgeschrittenen Leberfibrose hat, die mit einer chronischen HBV-Infektion einhergeht.

Tab. 1. Medikamentöse Therapie der Hepatitis-B-Infektion – zugelassene Wirkstoffe

	Nucleosid-analogon	Nucleotid-analogon
Adefovirdipivoxil		x
Entecavir	x	
Lamivudin	x	
Telbivudin	x	
Tenofoviridisoproxilfumarat		x
Peginterferon-alfa-2a		

Sowohl Nucleosid- als auch Nucleotid-Analoga hemmen nach zellulärer Phosphorylierung die virale DNS-Polymerase bzw. deren Reverse-Transkriptase-Aktivität. Bei Adefovirdipivoxil und Tenofoviridisoproxilfumarat handelt es sich um die Prodrugs von Adefovir bzw. Tenofovir.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkungen einer mindestens fünf-jährigen Therapie mit Tenofovirdisoproxilfumarat auf Fibrose und Zirrhose bei einer chronischen HBV-Infektion zu untersuchen [1].

Dafür wurden 641 Probanden mit einer chronischen HBV-Infektion nach einer 48-wöchigen randomisierten Studie, in der Tenofovir mit Adefovir verglichen wurde, weiter beobachtet. In der randomisierten Studie hatte sich Tenofovir als das wirksamere Virostatikum erwiesen.

Anschließend wurde den Teilnehmern (egal ob HBeAg-positiv oder -negativ) eine Weiterbehandlung in einer sieben Jahre dauernden offenen Studie mit Tenofovir angeboten. Eine wiederholte Leberbiopsie in Woche 240 wurde vordefiniert. Die histologische Besserung wurde als Reduktion um ≥ 2 Punkte auf der Knodell-Punkteskala (ohne Verschlechterung der Fibrose) und die Regression der Fibrose als Abnahme um ≥ 1 Punkt im Ishak-Punktesystem er-

mittelt. Klinische und Laborparameter wurden in regelmäßigen Visiten erhoben, im ersten Jahr der offenen Studie (bis Woche 96) alle 8 Wochen, dann alle 12 Wochen.

Studienergebnis

Von den 641 randomisierten Patienten traten 585 (91%) in die offene Studienphase ein, 489 (76%) waren noch in Woche 240 dabei. Von 348 Studienteilnehmern (54%) konnten Biopsieergebnisse vor Therapiebeginn und in Woche 240 ausgewertet werden.

- In Woche 240 zeigte sich bei 304 Probanden (87%) eine Verbesserung der histologischen Befunde gegenüber der ersten Biopsie, bei 176 Patienten (51%) wurde eine deutliche Regression der Fibrose festgestellt ($p < 0,0001$).
- Von den 96 Probanden (28%), die zu Studienbeginn bereits an einer Leberzirrhose litten (Ishak-Score 5 oder 6), wurden 71 (74%) in Woche 240 nicht mehr als zirrhotisch eingestuft (Abnahme um ≥ 1 Punkt).
- Nur bei drei von 252 Patienten, die zu Studienbeginn nicht zirrhotisch waren, wurde nach fünf Jahren ein Fortschreiten der Fibrose zur Zirrhose beobachtet ($p < 0,0001$).
- Ein virologischer Durchbruch kam selten vor und war nicht auf eine Resistenz gegenüber Tenofovir zurückzuführen.
- Die Substanz wurde auch langfristig gut vertragen: bei 91 Studienteilnehmern (16%) zeigten sich leichte bis mittelstarke Nebenwirkungen, nur bei neun (2%) traten schwere unerwünschte Effekte auf und nur acht (1%) brachen die Therapie wegen einer Nebenwirkung ab.

Diskussion

Die vorliegende Studie belegt, dass der nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Tenofovir bei einer chroni-

schon HBV-Infektion über einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren *sicher und wirksam* ist. Dabei kann die effektive Suppression der HBV-Viruslast auch zu einer partiellen Rückbildung der Leberschäden wie Fibrose oder Zirrhose führen.

Unklar ist derzeit noch, wie lange die Therapie fortgeführt werden sollte, ohne dass mögliche Nebenwirkungen den Therapienutzen übersteigen [2]. In Leitlinien wird empfohlen, bei Patienten mit einer HBeAg-positiven Hepatitis B die Therapie etwa sechs Monate nach der Elimination von HBeAg zu beenden. Bei Patienten mit HBeAg-negativer Erkrankung könnte die Behandlung möglicherweise nach drei bis fünf Jahren abgebrochen werden. Auch die Elimination von HBsAg, mit oder ohne Entwicklung von Antikörpern gegen HBsAg, ist ein Signal, die Therapie abzuschließen. Allerdings trat dieser Endpunkt nur selten ein (bei 23 der 489 Patienten nach 5 Jahren).

Die Therapiedauer ist nicht nur wegen möglicher Nebenwirkungen von Tenofovir ein Thema, sondern auch wegen der *hohen Behandlungskosten*. Sie liegen pro Patient bei mehr als 10 000 US-Dollar im Jahr (ca. 6500 € in Deutschland). Dieser Preis dürfte für viele Gesundheitssysteme, insbesondere in den Entwicklungsländern, wo die Krankheit in erster Linie auftritt, nicht bezahlbar sein.

Quellen

1. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–75.
2. Tana MM, Hoofnagle JH. Scar undone: long-term therapy of hepatitis B.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Glossar

Knodell-Skala

Punktesystem zur Bewertung von Leberbiopsien. Indikator für die Aktivität oder den Schweregrad der Entzündung sowie die Häufigkeit von Fibrose (≤ 3 Punkte bei keiner oder milder Nekroinflammation)

Ishak-Skala

Punktesystem zur Bewertung der Fibroseaktivität (0 Punkte bei Abwesenheit von Fibrose; 5 Punkte bei Zirrhose)

HBeAg

HBV-Exkretorisches-Antigen. Wird während der Vermehrung von HBV in der Leber ins Blut abgegeben.

HBsAg

HBV-Surface-Antigen. Oberflächenproteine des HBV.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Hepatitis C

Rechtzeitig Dreifachtherapie beginnen

Die Forschungspipeline für Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist gut gefüllt, aber zu lange sollte bei HCV-Patienten mit einer Therapieindikation nicht auf die neuen Medikamente gewartet werden. Eine Dreifachtherapie mit einem HCV-Proteasehemmer wie Boceprevir erhöht die Heilungschance beim HCV-Genotyp 1 auf das Doppelte bis Dreifache im Vergleich zu einer bisherigen dualen Therapie. Welche Kriterien für eine individuelle Therapieentscheidung maßgeblich sind, wurde auf einem Symposium der Firma MSD im Rahmen der 5. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt diskutiert.

Besteht bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion die entsprechende Indikation, sollte die Therapieoption einer Dreifachtherapie bestehend aus einem HCV-Proteasehemmer (z. B. Boceprevir [Victrelis®]), Peginterferon alfa-2b (pegIFN, z. B. Peg-Intron®) und Ribavirin (z. B. Rebetol®) auch genutzt werden (Abb. 1). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine möglichst frühzeitige Behandlung mit den heute verfügbaren Optionen, da sie die Chance auf eine Heilung deutlich erhöhen [1]. So zeigen je nach Vorbehandlung etwa 40 bis 70% der

Patienten (HCV-Genotyp 1) mit einer Boceprevir-basierten Dreifachtherapie ein nachhaltiges virologisches Ansprechen [2–4]. Die Entscheidung, eine neue, auf den individuellen Patienten abgestimmte Therapieoption abzuwarten oder mit einer Dreifachtherapie frühzeitig zu beginnen, hängt neben der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Vortherapie und dem Genotyp auch von der Dringlichkeit der Therapie und den therapiebedingten Risiken ab. Mit zunehmendem Stadium nimmt auch die Dringlichkeit einer Therapie zu. Insbe-

sondere Patienten mit einer HCV-assoziierten kompensierten Zirrhose benötigen eine wirksame HCV-Therapie am dringendsten, denn Langzeitfolgen sind neben Enzephalopathie, Ikterus und Aszites vor allem die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms [5]. Sprechen HCV-Patienten mit einer Zirrhose virologisch anhaltend auf eine Therapie an, sinkt die Rate hepatischer und extrahepatischer Komplikationen [6].

Eine Subgruppenanalyse aus den Boceprevir-Zulassungsstudien ergab für therapienaive Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Stadium 3/4; 16% der Studienpopulation) eine Heilungsrate von rund 50% und für eine Retherapie mit Boceprevir bei vorbehandelten Patienten eine Heilungsrate von knapp 70% [7]. Im französischen Early-Access-Programm für die beiden HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir (CUPIC-Studie) wurden HCV-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) behandelt, von denen 41% bzw. 40% zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine nicht nachweisbare Viruslast hatten (sustained virological response [SVR] 12; wurde als Heilung angesehen) [8]. Allerdings waren die Abbruchrate (42,1% bzw. 47,1%) und die Rate schwerwiegender Ereignisse (51,0% bzw. 54,2%) hoch, weshalb diese Patienten unter einer Dreifachtherapie engmaschig kontrolliert werden müssen. Prädiktoren für schwere Komplikationen in der CUPIC-Studie waren eine Thrombozytenzahl von $<100\,000/\text{mm}^3$, ein Serum-Albumin von $<35\text{ g/dl}$, weibliches Geschlecht, keine Lead-in-Phase, Alter über 65 Jahre und ein niedriger Hämoglobinwert.

Die Befürchtung, dass Resistenzen bei einem virologischen Versagen der heutigen Dreifachtherapien künftige Therapieoptionen einschränken, sollte kein entscheidendes Kriterium sein, mit der Therapie zu warten. Bei Patienten, die Boceprevir- bzw. Telaprevir-Resistenzen hatten, konnte nach zwei bzw. einem Jahr 90% bzw. 85% der Virenpopulation wieder dem Wildtyp zugeordnet werden [9].

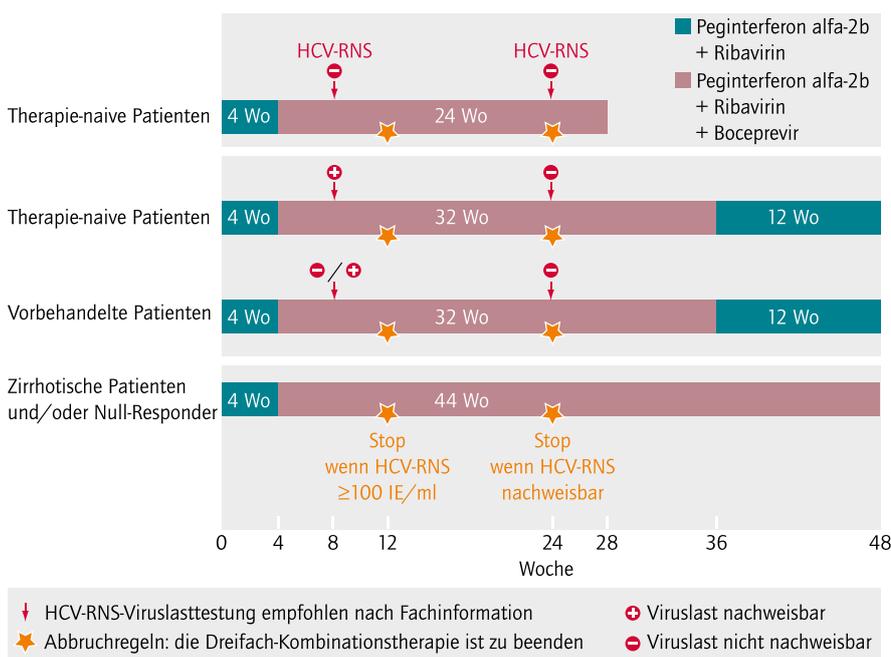


Abb. 1. Zugelassene Behandlungsschemata mit Boceprevir für erwachsene Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion Genotyp 1 nach Fachinformation (Stand Februar 2013)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fazit

Die derzeitig verfügbaren Proteasehemmer sind hochwirksam. Mit neueren Therapien werden die Heilungsraten bei vielen Patienten (IL28B-Genotyp CC, Genotyp 1a, Responder, die auf pegIFN/Ribavirin angesprochen haben, Relapse-Patienten, Patienten mit geringer Viruslast) nicht unbedingt höher sein [10].

Wird bei einem Patienten zunächst mit der Therapie gewartet, sollte alle sechs Monate eine Wiedervorstellung stattfinden, um eine eventuelle Therapieindikation zu überprüfen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Abhängig von der Natalizumab-Serumkonzentration?

Das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Behandlung mit Natalizumab steigt mit zunehmender Plasmakonzentration des Antikörpers. Eine Verlängerung des Dosierungsintervalls könnte das PML-Risiko möglicherweise verringern.

Die PML ist eine schwere demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird. Bei der Natalizumab-Behandlung (Tysabri®) von Patienten mit multipler Sklerose ist sie die am meisten gefürchtete Komplikation, weil die Erkrankung bei bis zu 20% der betroffenen Patienten tödlich verläuft oder schwere Behinderungen verursacht. Verschiedene Risikofaktoren werden bei der Entstehung einer PML unter Natalizumab-Therapie diskutiert, unter anderem das Körpergewicht und die Natalizumab-Serumkonzentration. Demographische und klinische Daten einer Kohorte von 301 Natalizumab-Patienten des Rocky Mountain MS Clinic Registry (RMMSC) und von Natalizumab-Patienten aus verschiedenen anderen Registern wurden analysiert. In den ersten zwei Behandlungsjahren stieg die Plasmakonzentration von Natalizumab von etwa 16 auf 32 µg/ml. Die Plasmakonzentration von Natalizumab nahm in der AFFIRM-Studie (Natalizumab safety and efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis)

Quellen

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Bonn; Dr. med. Nazifa Qurishi, Köln; Prof. Dr. med. Dr. phil. Michael R. Kraus, Altötting-Burghausen; Symposium „Therapie des HCV-Genotyps 1 bei Mono- und Koinfizierten – was ist gleich, was ist anders“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen der 5. Münchner Aids- und Hepatitis-Werkstatt, München, 23. März 2013.

48th Annual meeting of the european association for the study for the liver (EASL), Amsterdam (Niederlande), 24.–28. April 2013

Literatur

1. Sarrazin C, et al. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. Z Gastroenterol 2012;50:57–72.
2. Poordard F, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2001;364:1195–206.

3. Bacon BR, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207–17.
4. Bronowicki JP, et al. EASL 2012, Abstract 11.
5. Sangiovanni A, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006;43:1303–10.
6. Morgan TR, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2012;52:833–44.
7. Bruno S, et al. EASL 2011, Abstract 195.
8. Fontaine H, et al. EASL 2013, Abstract 60.
9. Sherman M, et al. AASLD 2011, Abstract.
10. Shiffman ML, Benhamou Y. Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait? Liver Int 2013;33(Suppl 1):105–10.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

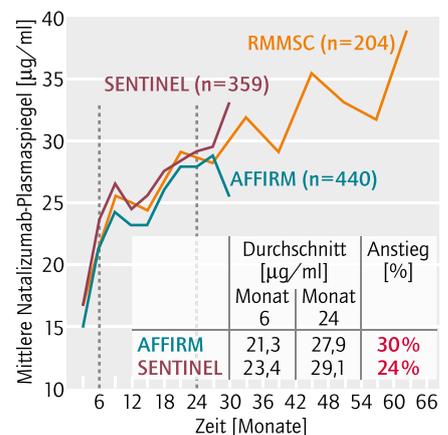


Abb. 1. Natalizumab-Plasmaspiegel steigen im Verlauf der Therapie [nach Foley et al.]

Fazit

Hohe Natalizumab-Plasmakonzentrationen aufgrund eines niedrigen Körpergewichts oder einer langen Therapie erhöhen möglicherweise das PML-Risiko, indem die Immunüberwachung des JC-Virus im zentralen Nervensystem vermindert wird. Möglicherweise kann dieses Risiko durch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Natalizumab verringert werden. Dies muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

Quelle

Foley S, et al. Natalizumab related PML: An evolving risk stratification paradigm. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S30.002.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Multiple Sklerose

Glatirameracetat 40 mg dreimal wöchentlich

Glatirameracetat 40 mg dreimal wöchentlich appliziert könnte nach den Ergebnissen der GALA-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eine Alternative zur täglichen Applikation von 20 mg darstellen.

Glatirameracetat 20 mg/Tag (Copaxone®) reduziert die Schubfrequenz und verringert die Behinderungsprogression bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RRMS). In der Studie GALA (Glatiramer acetate low frequency administration) wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glatirameracetat 40 mg s.c. dreimal wöchentlich (t.i.w.) untersucht.

1404 RRMS-Patienten erhielten 2:1 randomisiert Glatirameracetat (n=943) 40 mg t.i.w. subkutan oder Placebo (n=461) über zwölf Monate. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR). Zu den sekundären Endpunkten gehörten MRT-Parameter wie die kumulierte Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen, die Zahl Gadolinium-aufnehmender (GdE) Läsionen

sowie die prozentuale Änderung des Hirnvolumens vom Beginn bis zum Ende der Studie.

Die Ausgangscharakteristika der beiden Gruppen waren vergleichbar. Bei beiden Gruppen lagen zu Beginn ausgeprägte T2-Läsionen vor ($19,7 \pm 20,7$ ml GA-Gruppe, $17,4 \pm 17,4$ ml Placebo-Gruppe). Die Studie wurde von 8,9% der Glatirameracetat- und von 6,7% der Placebo-Patienten abgebrochen.

Glatirameracetat senkte die ARR um 34,4% signifikant im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Nach zwölf Monaten war die kumulative Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen ($-34,7\%$, $p < 0,0001$) und GdE-Läsionen ($-44,8\%$, $p < 0,0001$) in der Glatirameracetat-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Das Hirnvolumen änderte sich

nach zwölf Monaten in beiden Gruppen nicht signifikant.

Fazit

Glatirameracetat 40 mg t.i.w. verringert bei Patienten mit RRMS die jährliche Schubrate sowie die kumulative Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen und Gadolinium-aufnehmender Läsionen. Die höhere Dosis mit längerem Dosierungsintervall könnte eine Alternative zur täglichen Applikation von 20 mg darstellen. Leider wurde in der Studie die Standarddosierung nicht mit untersucht. Daher ist nicht bekannt, ob und wie sich die neue Dosierung von der bisherigen täglichen Gabe unterscheidet.

Quelle

Khan O, et al. A multinational, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy, safety, and tolerability of Glatiramer acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Efficacy and safety results of the GALA study. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S01.005.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Osteoklasten

Nur bei der Knochenresorption bremsen

Odanacatib, ein neuartiges Antiresorptivum, befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung. In einer Phase-IIb-Studie und deren Extensionsstudie über insgesamt fünf Jahre hat sich ein signifikanter Anstieg der Knochendichte sowie ein günstiger Einfluss von Odanacatib auf die Marker des Knochenbaus gezeigt. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines von MSD Sharp & Dohme veranstalteten Symposiums beim Osteologiekongress 2103 vorgestellt.

Osteoporosetherapie ist nicht nur sinnvoll, sondern auch lohnend. Dies zeigen Daten einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Deutschland, nach denen eine intensiviertere multimodale Therapie die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Osteoporose-assoziierten Frakturen sowie die Gesamtbehandlungskosten von Osteoporosepatienten senkt [1]. Allerdings hemmen klassische Antiresorptiva nicht nur die Knochenresorption durch Osteoklasten: Sie können auch andere, bei Osteoporosepatienten eigentlich wünschenswerte Effekte die-

ser Zellen wie die Kommunikation mit den Osteoblasten beeinträchtigen.

Odanacatib ist ein spezifischer Hemmstoff der Endoprotease Cathepsin K. Dieses Enzym wird von den Lysosomen der Osteoklasten sezerniert und baut im sauren Milieu Kollagenfibrillen aus dem Knochengewebe ab. Auch Odanacatib ist ein Antiresorptivum; es inhibiert spezifisch Cathepsin K und unterdrückt dadurch den Knochenabbau. Es beeinflusst aber nicht die Kommunikation zwischen Osteoklasten und Osteoblasten, welche die Osteoblasten zur Knochenformation anregt.

Knochendichte über fünf Jahre gestiegen

In eine Phase-IIb-Studie wurden 399 postmenopausale Frauen im Alter von 45 bis 85 Jahren eingeschlossen, die einen T-Wert von $-2,0$ bis $-3,5$ an Wirbelsäule oder Hüfte hatten. Sie erhielten 24 Monate lang entweder 3, 10, 25 oder 50 mg Odanacatib einmal wöchentlich (oral) oder Placebo. Alle Gruppen erhielten zusätzlich Vitamin D₃ und Calcium. Nach erfolgreichem Abschluss dieser zweijährigen Studie wurden Teilnehmerinnen, die bestimmte Bedingungen erfüllten, im dritten Jahr erneut randomisiert – diesmal nur auf 50 mg Odanacatib einmal wöchentlich oder auf Placebo. Im vierten und fünften Jahr schließlich wechselten Patientinnen, die im ersten bis dritten Jahr nur 3 mg Odanacatib und/oder Placebo erhalten hatten, auf 50 mg Odanacatib, da sie nicht zu lange unbehandelt bleiben sollten. Die Durchführung erfolgte weiterhin doppelblind. Somit gab es am Ende der Erweiterungsstudie insgesamt zehn Möglichkeiten der Dosis-Abfolge bei zuletzt noch insgesamt 129 Patientinnen.

Dabei zeigte sich am Ende der Extensionsstudie, also nach insgesamt fünf Jahren, eine Erhöhung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 11,9% (Konfidenzintervall [KI] 7,2% bis 16,5%) bei den Frauen, die durchgehend mit 50 mg Odanacatib behandelt worden waren (n=13). Bei den Patientinnen, die nach zweijähriger Behandlung mit 50 mg Odanacatib zu Placebo gewechselt hatten (n=14), war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule dagegen um 0,4% (KI -3,1% bis -2,3%) verringert. Auch an der Hüfte (Gesamthüfte sowie einzelne Lokalisationen) zeigten die durchgehend mit 50 mg Odanacatib Behandelten einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte, die Patientinnen der Kontrollgruppe aber einen leichten Abfall der Werte.

Abbaumarker gesenkt, Aufbaumarker unverändert

Bei der Messung der Knochenumbau-marker wurden die Daten der Frauen

mit einer Odanacatib-Dosis von 10, 25 oder 50 mg in den ersten beiden Jahren zusammengefasst und nach der Therapie in den Jahren drei bis fünf (Placebo oder 50 mg Odanacatib) unterschieden. Bei der Analyse der gepoolten Daten zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen für die Resorptionsmarker N-terminales Telozeptid im Urin und C-terminales Telozeptid im Serum: Diese lagen nach fünf Jahren Odanacatib-Therapie substanzial unter dem Ausgangsniveau. Nach nur zwei Jahren Odanacatib und drei Jahren Placebo dagegen waren sie wieder nahe am Ausgangsniveau. Bei den Knochenaufbaumarkern gab es dagegen – wie gewünscht – entweder nur einen geringen Abfall (knochenspezifische alkalische Phosphatase im Serum) oder keine Veränderungen (Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid) über fünf Jahre [2].

Im Sommer 2013 werden die Ergebnisse einer deutlich größeren Studie der Phase III mit etwa 16 300 postmeno-

pausalen Osteoporosepatientinnen erwartet. Sie wurden mit 50 mg/Woche Odanacatib oder Placebo behandelt; hier wird es vorrangig um die Fraktur-raten gehen. Mit einer Zulassung von Odanacatib rechnet man im Jahre 2014 oder 2015.

Quelle

Prof. Dr. Markus Gaubitz, Münster; Prof. Dr. Lorenz Hofbauer, Dresden; Prof. Dr. Michael Amling, Hamburg; Symposium „Osteoporosetherapie: Hinter dem Horizont geht's weiter!“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen des Osteologiekongresses, Weimar, 7. März 2013.

Literatur

1. Niedhart C, et al. Significant reduction of osteoporosis fracture-related hospitalisation rate due to intensified, multimodal treatment – results from the Integrated Health Care Network Osteoporosis North Rhine. *Z Orthop Unfall* 2013;151:20–4.
2. Langdahl B, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2251–8.

Simone Reisdorf, Erfurt

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
 Prof. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
 Dr. Tanja Saußeke und Dr. Stefan Fischer
 Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
 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 1061, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

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: -263
 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
 Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 1061, 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 Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Bosutinib** (Bosulif, Pfizer) bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) (siehe Notizen Nr. 3/2013)
- **Ocriplasmin** (Jetrea, ThromboGenics) zur intraokulären Injektion bei vitreomakulärer Traktion (VMT) (siehe Notizen Nr. 3/2013)
- **Pertuzumab** (Perjeta, Roche) bei HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht resektablen Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 1–2/2013)

Zulassungsempfehlung für **Avanafil** (Spectra, Vivus): Der Phosphodiesterase-Hemmer soll bei erektiler Dysfunktion bei erwachsenen Männern eingesetzt werden. Wie Tadalafil, Vardenafil und Sildenafil handelt es sich um einen Typ-5-Phosphodiesterase-Hemmer.
Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination **Dextromethorphanhydrobromid, Chinidinsulfat** (Nuedexta, Jenson Pharmaceutical Services): Die Kombination der bekannten Substanzen soll bei Pseudobulbärraffekt eingesetzt werden, um unkontrollierbare emotionale Ausbrüche zu verhindern. Betroffen sind Patienten mit neurologischen Defekten, zum Beispiel mit multipler Sklerose oder nach Schlaganfall, bei denen eine emotionale Instabilität besteht, die sich in Anfällen von plötzlichem Lachen oder Weinen äußert.
Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungsempfehlung für **Enzalutamid** (Xtandi, Astellas): Der Androgenrezeptor-Antagonist soll bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt werden, das während oder nach Docetaxel-Behandlung progressiv ist.
Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungsempfehlung für **Knorpelzellzubereitung** (MACI, Genentech): Das autologe Knorpelzellimplantat soll bei symptomatischen umfangreichen Knorpeldefekten mit einer Größe von 3 bis 20 cm² am Knie erwachsener Patienten eingesetzt werden. MACI steht für Matrix-assoziierte autologe

Knorpelzellimplantation, das heißt, Chondrozyten des betroffenen Patienten werden auf ein Gerüst aus Schweinekollagen aufgebracht, um dort zu wachsen. Bei der Implantation wird die Größe des Implantats genau an den Defekt angepasst und mit Fibrinkleber in der Läsion fixiert.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungsempfehlung für **Vismodegib** (Erivedge, Roche): Das oral applizierbare, so genannte kleine Molekül soll bei symptomatischem metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder bestrahlbarem Basalzellkarzinom eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungserweiterung empfohlen für **Lenalidomid** (Revlimid, Celgene): Das antineoplastische Mittel soll nun auch bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom eingesetzt werden, bisher war die Zulassung auf Patienten mit multiplem Myelom beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Zulassungserweiterung empfohlen für **Tocilizumab** (RoActemra, Roche): Der Interleukin-Inhibitor soll nun auch in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei Patienten ab zwei Jahren mit juveniler idiopathischer Polyarthrit eingesetzt werden, die auf eine MTX-Therapie unzureichend angesprochen haben. Bei MTX-Unverträglichkeit oder wenn eine Fortsetzung der MTX-Therapie ungeeignet ist, kann Tocilizumab auch als Monotherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Keine Zulassungsempfehlung für **Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer): Der Januskinase-Hemmer war zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis vorgesehen. Die Zulassung wurde nicht empfohlen, weil die Daten zwar eine Besserung der Symptome der rheumatoiden Arthritis zeigen, aber der Nachweis der Verringerung der Krankheitsaktivität und der strukturellen Gelenkschädigung insbesondere mit der 5-mg-Dosierung und in der Zielpopulation nicht überzeugend sei. Darüber hinaus wurden schwere Infektionen sowie gastrointestinale Perforationen, Leberschäden und erhöhte Lipidspiegel beobachtet. Die FDA hat

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Tofacitinib im November 2012 zugelassen (siehe Notizen Nr. 1–2/2013).

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Neue Kontraindikation für **Dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Das orale Antikoagulans darf nicht angewendet werden bei Läsionen oder Zuständen, die als signifikanter Risikofaktor für eine größere Blutung angesehen werden. Im Volltext sind mehrere Beispiele genannt, unter anderem gastrointestinale Ulzerationen, kürzlich erfolgte Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Auge, kürzlich erlittene intrazerebrale Blutungen oder bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Neue Kontraindikation für **Telmisartan** (z. B. Micardis, MicardisPlus, Onduarp, Twynsta, Boehringer Ingelheim,

Kinzalmono, in Kinzalkomb, Pritor, PritorPlus Bayer): Telmisartan darf nicht gleichzeitig mit Aliskiren angewendet werden bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Mitteilung der EMA vom 25.4.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Canagliflozin** (Invokana, Janssen): Canagliflozin wurde für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. In den USA ist es der erste zugelassene so genannte SGLT2-Hemmer. Es hemmt das Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Protein (SGLT2), wodurch vermehrt Glucose über den Urin ausgeschieden wird. So wird die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessert, ohne die Insulinsekretion zu verstärken. In der EU wurde der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin als Forxiga bereits 2012 zugelassen (siehe Notizen Nr. 6/2012).

Mitteilung der FDA vom 29.3.2013

Zulassung für **Doxylaminsuccinat/Pyridoxinhydrochlorid** (Diclegis, Duchesnay): Das stark sedierende Antihistaminikum in Kombination mit Vitamin B₆ wurde als Präparat mit verzögerter Freisetzung zugelassen zur Behandlung von Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen, wenn konservative Maßnahmen, wie zum Beispiel das Essen mehrerer kleiner Mahlzeiten anstatt weniger großer Mahlzeiten, wenig gewürzter und nicht zu fettreicher Speisen sowie das Vermeiden von Gerüchen, die eine Übelkeit auslösen können, nicht ausreichen.

Mitteilung der FDA vom 8.4.2013

Sicherheitshinweis zu Retigabin (Potiga, GSK): Bei Gabe des Antiepileptikums können blaue Hautverfärbungen vorwiegend um die Lippen und am Nagelbett von Fingern und Zehen oder auch im Gesicht und an den Beinen auftreten. Auch Farbveränderungen der Sklera und Konjunktiva wurden beobachtet. In Deutschland wird Retigabin (Trobalt) derzeit wegen einer ungünstigen Nutzenbewertung durch den G-BA (fehlender Zusatznutzen) nicht weiter vermarktet.

Mitteilung der FDA vom 27.4.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Sicherheitshinweis zu Interferon beta wegen sekundärem Raynaud-Syndrom: Fallberichte aus dem Spontanmeldesystem und der Literatur legen den Verdacht nahe, dass die Behandlung mit Interferon beta in sehr seltenen Fällen zur Auslösung eines Raynaud-Syndroms führen kann. Wie die digitale Mikroangiopathie entsteht, ist unbekannt. Wenn Patienten entsprechende Symptome schildern, sollte diese Ursache erwogen und ggf. eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Ob bei Bestätigung eines Raynaud-Syndroms die Behandlung mit Interferon beta beendet wird, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 21–2013 vom 19.4.2013

Rote-Hand-Brief zu Rituximab (MabThera, Roche) wegen Zusammenhang mit toxischen epidermalen Nekrolysen und Stevens-Johnson-Syndrom: Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind unter Rituximab sehr seltene schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) aufgetreten. Ein Fall verlief tödlich. Schwere bullöse Hautreaktionen einschließlich TEN wurden auch bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen berichtet. Die Fälle wurden sowohl bei Erstanwendung als auch bei späteren Infusionen berichtet. Einige Fälle traten am Tag der Anwendung oder innerhalb weniger Tage danach auf, andere einige Wochen oder bis zu vier Monate nach der Anwendung. Die Fachinformation wird derzeit entsprechend aktualisiert. Wenn unter Rituximab schwere Hautreaktionen auftreten, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 20–2013 vom 17.4.2013

Rote-Hand-Brief zu Telaprevir (Incivo, Janssen) zur Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen: Nachdem im Zusammenhang mit Telaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin über zwei Fälle einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) berichtet wurde, betont der Hersteller die Wichtigkeit der Einhaltung seiner Anlei-

tungen zum Überwachen von Hautausschlägen und der Maßnahmen, die in der Fachinformation und im Schulungsmaterial zu sicherheitsrelevanten Hinweisen beschrieben sind. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen, sobald ein Hautausschlag auftritt oder ein bestehender Hautausschlag sich verschlechtert. Bei schwerem Hautausschlag oder schwerwiegenden Hautreaktionen sollte Telaprevir unverzüglich und dauerhaft abgesetzt werden. Sobald sich Hautausschläge mit systemischen Symptomen entwickeln, sollten Peginterferon alfa und Ribavirin ebenfalls abgesetzt werden. Die Fachinformation wird in den Abschnitten Warnhinweise und Nebenwirkungen entsprechend überarbeitet.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 19–2013 vom 9.4.2013

Rote-Hand-Brief zu Thalidomid (Thalidomid, Celgene) wegen Risiko des Auftretens hämatologischer sekundärer Primärmalignome: In einer derzeit laufenden klinischen Studie an Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom, die die Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid erhielten, wurde eine statistisch signifikante Zunahme von hämatologischen sekundären Primärmalignomen (akute myeloische Leukämie [AML] und myelodysplastische Syndrome [MDS]) beobachtet, verglichen mit Patienten, die Lenalidomid plus Dexamethason erhielten. Das Risiko für hämatologische sekundäre Primärmalignome unter Thalidomid nahm im Laufe der Zeit zu und betrug nach zwei Jahren etwa 2% und nach drei Jahren etwa 4%. Vor Beginn einer Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison müssen sowohl der mit Thalidomid erzielte Nutzen als auch das Risiko für das Auftreten von AML oder MDS berücksichtigt werden. Patienten sollten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig untersucht und ggf. eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 18–2013 vom 8.4.2013

Bettina Christine Martini, Legau