

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 7
Juli 2003

Herausgegeben von

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

Redaktion

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

Beirat

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

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelwagen, Hachenburg
Catecholamine: Freund oder Feind des Kardiologen? 193

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Johann D. Ringe und T. N. Nickelsen, Leverkusen
Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid 194

Übersichten

Ulrich Hoffmann, Greifswald
Anabole Steroide – ein wachsendes Problem im Breitensport 200

Dirk Skowasch, Aylin Yürüktümen, Thorsten Lewalter,
Gerhard Bauriedel und Berndt Lüderitz, Bonn
Die neurokardiogene Synkope 205

Bernd H. Belohradsky, Michael Weiß und Kora Huber, München
Ceftazidim bei schweren Infektionskrankheiten in der Pädiatrie 210

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 217
EPHESUS-Studie: Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie reduziert Sterblichkeit nach Herzinfarkt
Primärprävention: CSE-Hemmer auch bei nur leicht erhöhten Cholesterolverwerten wirksam
Koronararterienstenosen: Sirolimus-Beschichtung beseitigt Risiko von In-Stent-Stenosen
Akutes Koronarsyndrom: Enoxaparin als Zusatztherapie mindestens gleich wirksam wie UFH

Therapiehinweise 220
Hypercholesterolämie: Therapie mit Ezetimib in der Praxis
Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren: Pegfilgrastim in fixer Dosierung
Parkinson-Krankheit: Konzept der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation fraglich
Erektile Dysfunktion: Neuer PDE-5-Hemmer: Vardenafil

Impressum 224

Catecholamine: Freund oder Feind des Kardiologen?

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Das Gegenteil von gut ist gut gemeint. Diese alltägliche Lebenserfahrung gilt auch in der Medizin. So erweisen sich gelegentlich seit vielen Jahren etablierte und deshalb fast reflektorisch eingesetzte Therapiestrategien durchaus als fragwürdiges Unterfangen, wenn man sie kritisch hinterfragt und nach Evidenz-basierten Daten sucht.

Ein Beispiel für ein solches Dilemma ist das Konzept der Catecholamin-Therapie im kardiogenen Schock, wie es in jedem Lehrbuch propagiert, allgemein akzeptiert und routinemäßig praktiziert wird, nämlich in über 95 % aller Fälle. Da klingt es provokativ, wenn Prof. Dr. Karl Werdan von der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg seinen Vortrag beim diesjährigen Kardiologen-Kongress mit dem Titel überschreibt: „Catecholamine im kardiogenen Schock: Hilfreich, nutzlos oder gefährlich?“ Die Zuhörer wirkten überrascht oder irritiert; denn was so häufig angewandt wird, muss doch wohl wirksam sein, dafür spricht die Empirie, so die vorherrschende Meinung. Doch Evidenz-basierte Daten zur letalitätssenkenden Wirkung von Catecholaminen im kardiogenen Schock fehlen in der Tat.

Keine Frage, die Catecholamin-induzierte Steigerung der Koronarperfusion ist für das Herz des Schock-Patienten günstig, soweit die Blutdrucksteigerung überwiegend durch die positiv inotrope und nicht ausschließlich vasopressorische Wirkung zustande kommt. Ungünstig ist allerdings die damit verbundene Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und die durch Catecholamine getriggerte vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die kardio-depressorisch, ja sogar kardiotoxisch wirken, zumal im kardiogenen Schock die Zytokin-Produktion bereits massiv gesteigert ist. Deshalb können Catecholamine zwar die kardiale Pumpfunktion verbessern, aber keinesfalls das Multiorganversagen durchbrechen, welches letztendlich Prognosebestimmend ist. Ungünstig für den Patienten sind

auch die vasokonstriktorisch bedingte Einschränkung der Splanchnikus-Perfusion und der Shift von der aeroben zur anaeroben Stoffwechsellaage unter Catecholaminen. Solche ungünstigen Effekte sind insbesondere beim Einsatz von Dopamin oder Adrenalin zu befürchten, weniger bei Dobutamin. Doch ein ideales Catecholamin, welches die günstigen Eigenschaften in sich vereint, ohne diese nachteiligen Wirkungen zu entfalten, steht bisher nicht zur Verfügung.

Die Frage, ob Catecholamine im kardiogenen Schock gut oder schlecht sind, ja ob sie ein Freund oder Feind des Kardiologen sind, lässt sich somit nur ausweichend beantworten: Sowohl als auch. Deshalb empfiehlt Professor Werdan bei Patienten im kardiogenen Schock mit möglichst geringen Catecholamin-Dosen „über die Runden zu kommen“. Was dies jedoch im Einzelfall bedeutet, diese Frage blieb unbeantwortet.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid

Johann D. Ringe und T. N. Nickelsen, Leverkusen

Alle derzeit verfügbaren modernen Osteoporose-Therapeutika mit ausreichend belegter Frakturwirksamkeit sind Antiresorptiva. Diese können zwar ein weiteres Fortschreiten des Knochenstrukturverlusts verhindern, vermögen aber nicht, den im Rahmen der Erkrankung bereits eingetretenen Konnektivitätsverlust wieder rückgängig zu machen. Mit dem vor kurzem in den USA zugelassenen kurzkettigen Parathormonfragment Teriparatid (hPTH 1–34) steht der medizinischen Praxis erstmals eine Substanz mit gesicherter fraktursenkender Wirkung zur Verfügung, die die Knochen-Neubildung direkt stimuliert. Obwohl dabei, bedingt durch die physiologische Kopplung beider Prozesse, zugleich auch die Knochenresorption angeregt wird, resultieren daraus eine rasche Nettozunahme der Knochendichte und eine hochsignifikante Reduktion sowohl des vertebralen als auch des extraverbralen Frakturrisikos. In einer großen, prospektiven, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 1637 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose nahm die Knochendichte im LWS-Bereich bei täglicher Gabe von 20 µg Teriparatid über durchschnittlich 20 Monate um 9,7 % zu. Gleichzeitig wurden gegenüber der mit Calciumsalzen und Vitamin D behandelten Vergleichsgruppe Senkungen der Osteoporose-bedingten Frakturraten beobachtet, die mit 68 % für Wirbelfrakturen und 53 % für extraverbrale Frakturen den Effekten der existierenden Antiresorptiva in vergleichbaren Studien quantitativ überlegen sein dürften. Untersuchungen von Beckenkamm-Biopsien aus derselben Studie zeigten eine morphologisch und statistisch hochsignifikante Rekonstruktion der krankheitsbedingt vorgeschädigten knöchernen Mikroarchitektur. So stieg im Vergleich zur Kontrollgruppe die trabekuläre Dichte um 60 % und die trabekuläre Neuvernetzung um 40 %; gleichzeitig nahm die Kortikalisdicke des Beckenkamms um 29 % zu. Mit Teriparatid (Forsteo®) scheint damit die Möglichkeit, die Osteoporose-bedingte Knochendestruktion in schweren, fortgeschrittenen Fällen umzukehren, erstmals in greifbare Nähe gerückt.

Arzneimitteltherapie 2003;21:194-9.

Die Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenkrankung und eine der häufigsten Krankheiten überhaupt. Mit der zunehmenden Verschiebung der Alterspyramide in den Industrienationen nimmt ihre epidemiologische – und mit ihr die sozioökonomische – Bedeutung ständig zu. Wiederholte osteoporotisch bedingte Frakturen führen bei älteren Menschen häufig zu Hospitalisierungen, zu Langzeitmorbidität mit Pflegebedürftigkeit [1, 2] und zu gesteigerter Mortalität [3–5]. Die lange Latenz zwischen dem asymptomatischen Beginn der Erkrankung und ihrem Manifestwerden mit der ersten atraumatischen Fraktur wirft in der gegenwärtigen Ära knap-

per Gesundheitsbudgets zunehmend Probleme im praktischen Management von Diagnostik und Therapie auf. Zwar ist jede Osteoporose – auch im asymptomatischen Frühstadium – zuverlässig diagnostizierbar, die hierfür notwendigen diagnostischen Maßnahmen werden jedoch aus Kostengründen von den öffentlichen Krankenkassen nicht mehr getragen. Die hieraus resultierende Folge wird unzweifelhaft eine Zunahme derjenigen Fälle sein, die erst im Spätstadium, d. h. nach einer oder sogar erst nach mehreren Frakturen, einer adäquaten ärztlichen Betreuung mit der erforderlichen Diagnostik und Therapie des Grundleidens zugeführt werden. Damit

steigt auch die Notwendigkeit für Therapieformen, die selbst in diesen Stadien noch eine möglichst weitgehende Minderung des stark gesteigerten Frakturrisikos und – wenn möglich – eine gewisse Wiederherstellung von mechanisch normal belastbarem Knochengewebe erreichen können.

Obwohl im Lauf der letzten zehn Jahre mehrere potente Medikamente mit gut

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizin. Klinik 4, Allg. Innere Medizin (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

belegter antiosteoporotischer Wirksamkeit entwickelt wurden, deren fraktur-senkende Effekte in großen, höchsten EBM-Kriterien genügenden Studien zweifelsfrei nachgewiesen sind [6–12], ist doch keines von ihnen in der Lage, eine bereits eingetretene Zerstörung von Knochengewebe wieder rückgängig zu machen. Denn die in den oben genannten Studien geprüften Pharmaka sind ausnahmslos *Antiresorptiva*, die zwar die Osteoklasten-Aktivität hemmen, aber keine direkte Stimulation der osteoblastären Knochenmatrix-Synthese bewirken. Die wenigen zurzeit in Deutschland auf dem Markt verfügbaren Substanzen mit osteoanabolen Wirkungen hingegen gelten heute nicht mehr als Mittel der ersten Wahl, sei es wegen unklarer und teilweise widersprüchlicher Frakturdaten aus den publizierten Studien, wie bei den Fluoriden [13–15], oder wegen ausgeprägter Nebenwirkungen, wie im Falle der anabolen Steroide.

Mit dem vor kurzem in den USA und am 16. Juni 2003 von der EMEA zugelassenen kurzkettigen humanen Parathormonfragment Teriparatid (hPTH 1–34) dürfte sich diese Situation grundlegend ändern, da hiermit erstmals eine Substanz zur Verfügung steht, deren *osteoanabole Wirkung* und *klinische Relevanz* nicht nur durch tier- und humanexperimentelle Daten, sondern auch durch eine umfangreiche klinische Studie des höchsten Evidenzgrades mit Frakturrendpunkt eindeutig belegt ist und die sich zudem noch durch ein gutes Verträglichkeitsprofil auszeichnet. Die wichtigsten Eigenschaften und klinischen Daten von Teriparatid sollen in der folgenden Übersicht dargestellt werden.

Pharmakologie

Teriparatid ist das aminoterminal Ende des humanen Parathormon-Moleküls. Die Tatsache, dass Parathormon (PTH) und seine Derivate in der Osteoporose-Therapie einsetzbar sind, mag gerade dem endokrinologisch Versierten auf den ersten Blick überraschend erscheinen, da die physiologische Aufgabe dieses Hormons primär darin be-

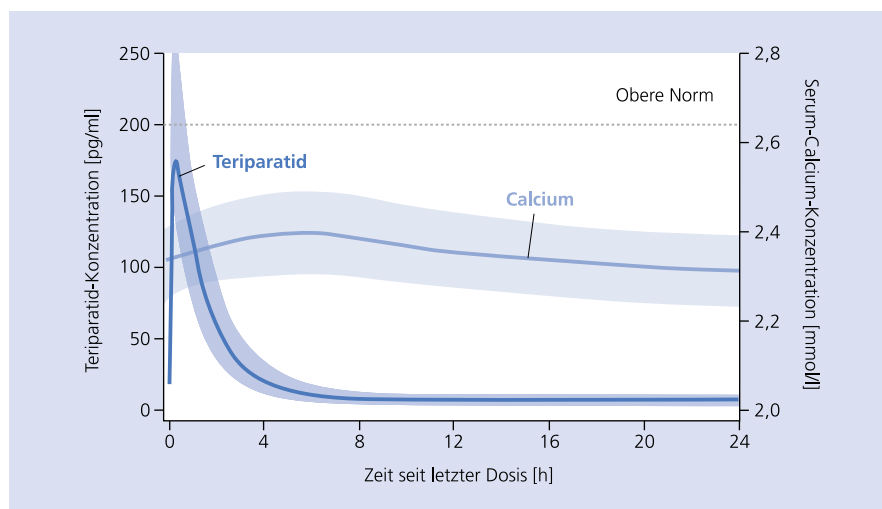


Abb. 1. Mittlere Veränderungen (hellblau: $\pm$ SD) der Konzentrationen von rhPTH (1–34) und Calcium im Serum nach s. c. Injektion von 20 μ g Teriparatid

steht, die Serum-Calciumkonzentration konstant zu halten, notfalls auch auf Kosten einer gesteigerten Calcium-Resorption aus dem Skelett. Der osteoanabole Effekt wurde aber schon 1932 erstmals beschrieben, und zwar von dem berühmten Physiologen *Hans Selye*, der unter der täglichen Injektion eines standardisierten Nebenschilddrüsenextrakts eine gesteigerte Neubildung von Knochengewebe bei der Ratte beobachtete [16]. Entscheidende Bedeutung für diese Wirkung kommt dabei der pulsartigen Gabe zu. Während eine konstante Erhöhung der PTH-Serumkonzentration, etwa beim primären Hyperparathyreoidismus des Menschen, zu einer Hyperkalzämie, einer gesteigerten renalen Calcium-Rückresorption, vor allem aber einer Aktivierung der Osteoklasten mit daraus resultierender gesteigerter subperiostaler und auch diffuser Knochenresorption führt, gelingt durch die einmal tägliche Injektion supraphysiologischer PTH-Dosen eine *gesteigerte Aktivierung* von Osteoblasten aus inaktiven „lining cells“ [17] sowie, nach anfänglicher und vorübergehender Steigerung, die *Inhibierung der Apoptose* von Osteoblasten [Übersicht bei 18]. Die molekularen intrazellulären Wirkungen von PTH sind dabei komplex und erst teilweise bekannt. Der *Nettoeffekt einer Osteoblastenzunahme*, die sowohl durch deren gesteigerte Neubildung als auch durch ihre verlängerte Lebensspanne

bedingt ist, gilt aber als wissenschaftlich gesichert.

Seitdem Mitte der siebziger Jahre der Arbeitsgruppe um *John Potts* an der Harvard Medical School die Entschlüsselung der PTH-Aminosäuresequenz und die vollsynthetische Herstellung des Hormons gelang [19–21], wurde zunehmend mit Fragmenten des Hormons experimentiert. Bald stellte sich heraus, dass der *N-terminale Anteil* des aus 84 Aminosäuren bestehenden Peptids für die Calcium-regulierenden Wirkungen entscheidend ist. PTH-Rezeptoren auf der Oberfläche von Osteoblasten und deren Vorläufer binden die verschiedensten Fragmente, doch vermögen nur die ersten 31 Aminosäuren enthalten, die *drei* für die *primäre Signaltransduktion* wichtigsten Enzymsysteme (die Adenylatcyclase, die Phospholipasen C, A und D sowie die Proteinkinasen der Gruppe C) zu aktivieren [18]. Wurden die ersten klinischen Studien der späten siebziger und der achtziger Jahre noch mit PTH 1–84 durchgeführt, konzentrierte sich die klinische Forschung seit etwa 1990 auf PTH 1–34. Wie PTH 1–84 muss die Substanz *parenteral* (üblicherweise durch subkutane Selbstinjektion des Patienten einmal täglich) zugeführt werden, wofür inzwischen – analog der Praxis bei Insulin und Wachstumshormon – benutzerfreundliche Injektionshilfen, so genannte

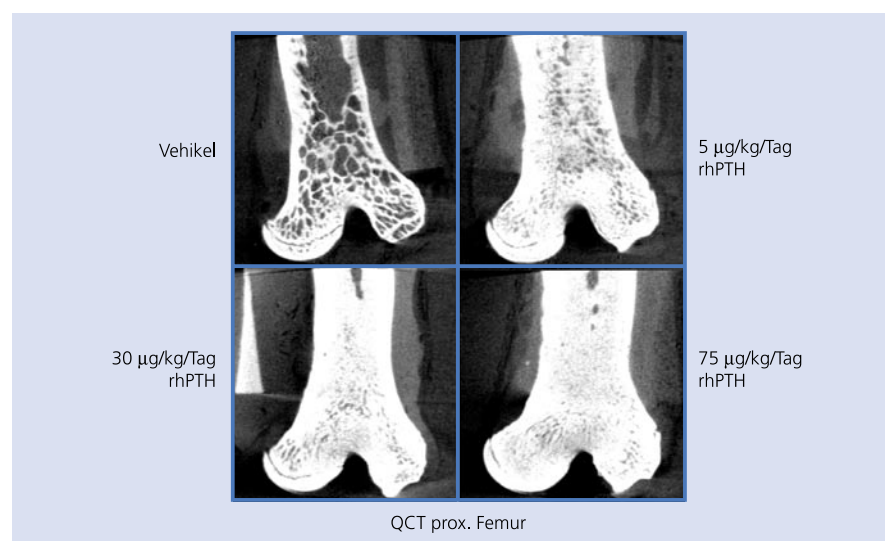


Abb. 2. Dosisabhängigkeit der überschießenden Knochengewebsneubildung am Rattenfemur unter sehr hohen Dosen von Teriparatid (thPTH) in der ersten Langzeit-Toxizitätsstudie (QCT = quantitative Computertomographie)

„Pens“, zur Verfügung stehen. Nach der Injektion der inzwischen als optimale Dosis etablierten Menge von 20 µg kommt es zu einem supraphysiologischen Peak, der zwar die obere Grenze des physiologischen PTH-Normbereichs um das 5- bis 6fache übersteigt, sich bei der kurzen biologischen Halbwertszeit von Teriparatid aber innerhalb von etwa drei Stunden wieder normalisiert (Abb. 1). Der dadurch ausgelöste Anstieg der Serum-Calciumkonzentration fällt dabei gering aus, sodass Hyperkalzämien selten sind (siehe unten). Kumulative Effekte wurden auch bei Langzeitanwendung über bis zu zwei Jahren nicht beobachtet.

Toxikologie

Bei Nagern war in der ersten toxikologischen Langzeitstudie die Neubildung von Knochensubstanz in den langen Röhrenknochen derart überschießend, dass es unter der Gabe der beiden höchsten Dosen (30 bzw. 75 µg/kg Körpergewicht täglich) innerhalb von 12 bis 24 Monaten zu einer massiven knöchernen Durchbauung mit fast vollständiger Obliteration des Markraums kam (Abb. 2). Diejenigen Ratten, welche die höchste Dosierung erhielten, entwickelten aufgrund der exzessiven Stimulation im zweiten Behandlungsjahr in bis zu 50 % benigne und maligne Knochen-

tumoren [22]. Dieser Effekt konnte mit niedrigeren Dosen (5 µg/kg KG/Tag) jedoch vermieden werden, wenn die Therapie nicht – wie im ersten Versuch – im Alter von sechs Wochen am wachsenden Skelett, sondern erst im Alter von sechs Monaten begonnen wurde [23]. Da die Dosen in der ersten Langzeitstudie an Ratten um das 60fache höher lagen als die Dosen klinischer Studien, und da eine zweijährige Behandlungsdauer bei der Ratte praktisch deren gesamter Lebensspanne von der Phase des Skelettwachstums bis ins hohe Al-

ter entspricht, werden diese toxikologischen Befunde als gegenstandslos für den Menschen angesehen [22], zumal weitere Langzeit-toxikologische Untersuchungen bei Primaten keinerlei Neubildungen zeigten [24].

Klinische Wirksamkeit bei der postmenopausalen Osteoporose

Die klinische Wirksamkeit von Teriparatid bei postmenopausaler Osteoporose wurde in einer groß angelegten, prospektiven, kontrollierten Doppelblindstudie mit Frakturedpunkt („Fracture Prevention Trial“) nachgewiesen [25]. 1 637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose (mindestens eine vorbestehende Wirbelkompression ohne adäquates Trauma) erhielten als Basistherapie 1 000 mg Calciumsalz und 400 bis 1 200 E Vitamin D täglich und wurden randomisiert einer von drei Gruppen zugeteilt, die entweder 20 µg Teriparatid, 40 µg Teriparatid oder Placebo einmal täglich injizierten. Primäres Wirksamkeitskriterium war die Reduktion neuer osteoporotischer Wirbelfrakturen im Behandlungszeitraum; extra-vertebrale Frakturen, Knochendichte, biochemische Marker des Knochenturnovers und Knochenhistologie waren sekundäre Zielparameter.

Tab. 1. Röntgenologische Ergebnisse im Fracture Prevention Trial [25] (KI = Konfidenzintervall). Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung, * = $p < 0,001$ versus Placebo

	Placebo (n = 448)	Teriparatid 20 µg (n = 444)	Teriparatid 40 µg (n = 434)
≥ 1 Fraktur			
Frauen [n (%)]	64 (14)	22 (5)*	19 (4)*
Relatives Risiko (95 % KI) vs. Placebo	–	0,35 (0,22–0,55)	0,31 (0,19–0,50)
Absolute Risikoreduktion [%]	–	9	10
> 1 Fraktur			
Frauen [n (%)]	22 (5)	5 (1)*	3 (< 1)*
Relatives Risiko (95 % KI) vs. Placebo	–	0,23 (0,09–0,60)	0,14 (0,04–0,47)
Absolute Risikoreduktion [%]	–	4	4
≥ 1 mittelschwere oder schwere Fraktur			
Frauen [n (%)]	42 (9)	4 (< 1)*	9 (2)*
Relatives Risiko (95 % KI) vs. Placebo	–	0,10 (0,04–0,27)	0,22 (0,11–0,45)
Absolute Risikoreduktion [%]	–	9	7

Die Studie war ursprünglich auf drei Jahre angelegt, die Medikation wurde aber im Dezember 1998 – nach einer mittleren Behandlungsdauer von 20 Monaten – vorzeitig beendet und die Untersuchung wurde vorübergehend unterbrochen, als die oben beschriebenen Daten aus dem ersten Langzeitversuch an der Ratte vorlagen. Nach Klärung der Unbedenklichkeit wurde die Studie im Rahmen eines Anschlussprotokolls nach mehrmonatiger Unterbrechung fortgesetzt, wobei es gelang, 77 % aller ursprünglichen Teilnehmerinnen erneut aufzunehmen. Die Anschluss-Studie bestand aus einer 18-monatigen Nachbeobachtungsphase ohne erneute Studienmedikation, wobei es den Teilnehmerinnen allerdings erlaubt war, ihre zwischenzeitlich eventuell begonnene Medikation mit Antiresorptiva im Rahmen der klinischen Routinebehandlung, die im früheren Studienabschnitt ein Ausschlusskriterium dargestellt hatte, nun beizubehalten.

Die Studienteilnehmerinnen der aktiven Initialphase waren im Mittel 69 Jahre alt und hatten durchschnittlich 2,3 vorausbestehende Frakturen. Unter der Therapie mit 20 µg Teriparatid nahm das Risiko für neue Wirbelfrakturen während der aktiven, doppelblinden Therapiephase um 65 % gegenüber der Calcium-Vitamin-D-Kontrollgruppe ab; die Häufigkeit mittelschwerer und schwerer Wirbelfrakturen sank sogar um 90 %, und die Anzahl der Frauen, die während des Behandlungszeitraums multiple (> 1) Wirbelfrakturen erlitten, reduzierte sich um 77 % (Tab. 1). Auch osteoporotische Frakturen im extravertebralen Skelett gingen mit einer Abnahme um 53 % gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant zurück. Diese Effekte sind im Vergleich zu Ergebnissen mit modernen Antiresorptiva, die in der Regel über drei Jahre Fraktursenkungen zwischen 30 und 50 % im vertebra- len und zwischen 12 und 47 % im extravertebralen Bereich [6, 7, 10–12, 26] erreichen, nochmals deutlich stärker ausgeprägt.

Erst kürzlich wurden die Ergebnisse aus Untersuchungen der 51 Studienteilnehmerinnen publiziert, bei denen vor Be-

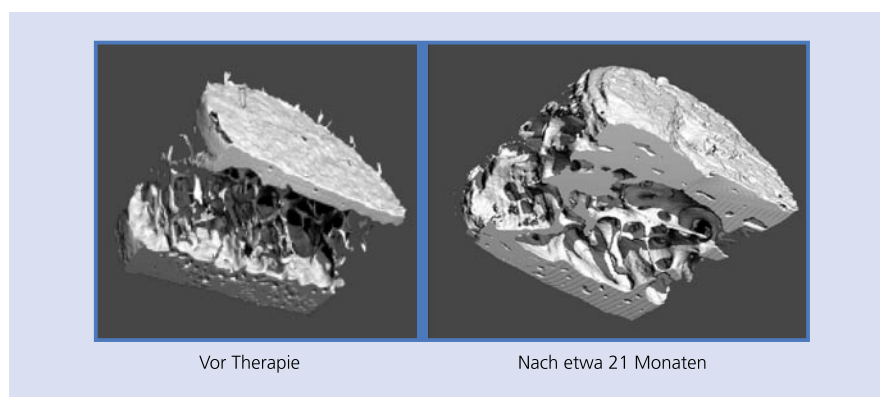


Abb. 3. Dreidimensionale Mikro-CT zweier Beckenkamm-Biopsate derselben Studienteilnehmerin vor und nach Therapie mit 20 µg Teriparatid täglich über 21 Monate (Auszug von B3D-MC-GHAC, UCSF, Jiang)

ginn und nach Ende der Therapie Beckenkamm-Biopsate gewonnen worden waren [27]. Neben der konventionellen Aufarbeitung mittels Histomorphometrie erfolgte auch die dreidimensionale Ausmessung trabekulärer und kortikaler histologischer Parameter mithilfe eines Mikro-CT-Verfahrens (Abb. 3).

Dabei fand sich unter der Teriparatid-Behandlung eine Zunahme der trabekulären Knochendichte um 60 % und der trabekulären Konnektivität um 40 %. Die Dicke der Beckenkamm-Kortikalis stieg unter der im Durchschnitt 20-monatigen Therapie um 29 % an. Alle Veränderungen waren statistisch signifikant; die Patientinnen, die lediglich Calciumsalz und Vitamin D erhalten hatten, zeigten hingegen keine nennenswerten Veränderungen (Tab. 2).

Da auch Parathormon und seine Derivate nicht neue Knochenstrukturen gleich-

sam „aus dem Nichts“ rekonstruieren können, stellt sich die Frage, auf welche Weise es zur Zunahme der Konnektivität kommt. Obwohl noch nicht alle Einzelheiten geklärt sind, wird als zumindest einer der entscheidenden Mechanismen das so genannte „trabecular tunnelling“ angesehen, das im Tierversuch wiederholt beobachtet worden ist [24]. Vereinfacht beschrieben bewirken Parathormon und auch Teriparatid zunächst eine appositionelle Neusynthese von Knochenmatrix an bestehenden Trabekeln. Überschreitet die Trabekeldicke einen kritischen Wert, tritt im Inneren des Trabekels eine Resorptionszone auf, die diesen gleichsam der Länge nach spaltet. Aus dem überdurchschnittlich dick gewordenen Primärtrabekel entstehen somit zwei neue, dünnere Sekundärtrabekel, die zunächst einander eng benachbart sind. Durch

Tab. 2. Veränderungen der wichtigsten strukturellen Parameter des Knochengewebes bei 51 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose aus dem Fracture-Prevention-Trial

Parameter	Teriparatid (n = 32)*	p [§]	Plazebo (n = 19)	p [§]
Trabekuläre Knochendichte	60 ± 26 %	0,075	–2 ± 10 %	n. s.
Trabekuläre Konnektivität	40 ± 13 %	0,021	–5 ± 9 %	n. s.
Kortikalisdicke	29 ± 9 %	0,029	–2 ± 7 %	n. s.

*Die beiden aktiven Gruppen wurden gepoolt (n = 18 für Teriparatid 20 µg/Tag, n = 14 für Teriparatid 40 µg/Tag).

§Die p-Werte beziehen sich ebenso wie die Prozentangaben auf den Vergleich der Veränderungen innerhalb jeder Gruppe vor und nach Therapie.

n. s. = nicht signifikant.

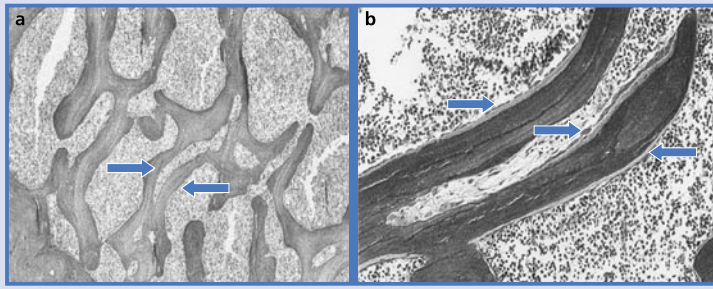


Abb. 4. Trabecular tunneling (Einzelheiten s. Text). (Nachdruck von [24] mit freundlicher Genehmigung durch Elsevier Science.)

weitere Knochenapposition an deren Außenseiten bei gleichzeitiger fortgesetzter Resorption von Matrix an der Innenseite verlagert sich aber die relative Position; die beiden Trabekel wachsen sozusagen allmählich voneinander weg (Abb. 4). Da sich dieser Vorgang millionenfach in den trabekulären Anteilen des Skeletts abspielt, resultiert daraus während einer über ein bis zwei Jahre anhaltenden Therapie eine statistisch signifikante, im Biopsat nachweisbare *Neuvernetzung*.

Die Dickenzunahme im Kortikalisbereich erfolgt ebenfalls durch appositionelles Knochenwachstum an der periostalen (d. h. äußeren) Oberfläche der Kompakta. Gleichzeitig wird dabei an der endostalen (inneren) Oberfläche in geringerem Maße Knochensubstanz resorbiert. Aus beiden Vorgängen resultiert nicht nur ein Nettogewinn an kompaktem Knochen, sondern auch eine geringfügige Veränderung der Knochengeometrie, die zwar nur Bruchteile von Millimetern beträgt, aber dennoch positive Auswirkungen auf die mechanische Stabilität langer Röhrenknochen hat, da das Trägheitsmoment und damit die Bruchfestigkeit einer Röhre mit dem Quadrat ihres äußeren Durchmessers korreliert. Dieser Effekt führte zum Beispiel am distalen Radius bei einer Subgruppe von Frauen aus dem Fracture-Prevention-Trial, bei denen pQCT-Messungen durchgeführt wurden, am Therapie-Ende unter Teriparatid-Gabe von 20 µg zu einem gegenüber Placebo im Mittel um 11 % gesteigerten „torsional bone strength index“ und zu einer Erhöhung des „flexural bone strength index“ um 5 % [28].

Sicherheit und Verträglichkeit

Die in der oben beschriebenen Studie von Neer et al. [25] am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung von Teriparatid waren leichte Hyperkalziämien in den ersten vier bis sechs Stunden nach Injektion. Diese wurden zwar bei 11 % aller Patientinnen beobachtet, die 20 µg/Tag Teriparatid erhielten (Placebo: 2 %), blieben aber fast immer unter 2,8 mmol/l (bei einer oberen Normgrenze des Assays von 2,6 mmol/l) und führten in keinem einzigen Fall zu klinischen Symptomen. Nur bei einem Drittel der Frauen mit Hyperkalziämie bei der ersten Testung war die Kontrolltestung wiederum positiv, während die übrigen zwei Drittel bei Kontrolle normale Calciumwerte aufwiesen. In jeweils einem Fall unter der Gabe von Teriparatid 20 µg und Placebo führten wiederholte Hyperkalziämien zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Andere Laborveränderungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen waren Anstiege des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D und der Harnsäure, beide blieben ebenfalls asymptotisch. Hyperkalziurien waren unter der Therapie mit Teriparatid 20 µg nicht häufiger als unter Placebo-Gabe. Zirkulierende Antikörper gegen PTH 1–34 entwickelten sich bei 3 % der Frauen auf Teriparatid 20 µg, verglichen mit < 1 % der Frauen auf Placebo, jedoch wiederum ohne sich in klinischen Symptomen zu manifestieren.

Die einzigen klinischen Nebenwirkungen, bei denen statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit auftraten, waren gelegentlicher *Schwindel*

(9 % unter Teriparatid-Gabe vs. 6 % unter Placebo-Gabe, $p = 0,05$) und *Wadenkrämpfe* (3 % vs. 1 %, $p = 0,02$). Der Anteil der Therapieabbrüche wegen aller Nebenwirkungen zusammen war mit jeweils 6 % in beiden Gruppen gleich. Osteosarkome traten weder während (bis 1998) der Behandlung noch in der Zeit danach auf. Die Zahl der malignen Tumoren insgesamt war unter Teriparatid der Gabe von 20 µg sogar um die Hälfte niedriger als unter Placebo-Applikation (2 % vs. 4 %); der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Insgesamt kann somit von einem sehr guten klinischen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Substanz gesprochen werden.

Dosierung und Anwendung

Die europäische Zulassungsbehörde hat Teriparatid (Forsteo®) am 16. Juni 2003 zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Die empfohlene Dosis ist 20 µg pro Tag, verabreicht durch eine einmal tägliche Injektion in die Subkutis von Oberschenkel oder Abdomen. Den Patienten muss die subkutane Injektionstechnik zu Beginn der Therapie erklärt werden. Dem Fertig-Pen ist eine Bedienungsanleitung beigelegt, die den Patienten den korrekten Gebrauch erläutert.

Die maximale Therapie-Dauer sollte 18 Monate nicht überschreiten. Patienten sollten eine medikamentöse Supplementierung mit Calciumsalzen und Vitamin D erhalten, falls die Aufnahme über die Ernährung nicht ausreicht. Nach Beendigung der Therapie mit Teriparatid kann die Osteoporose-Behandlung mit anderen Osteoporose-Therapeutika fortgeführt werden.

Kontraindikationen sind:

- Überempfindlichkeit gegenüber Teriparatid oder einen der Hilfsstoffe
- Vorbestehende Hyperkalziämie
- Schwere Niereninsuffizienz
- Metabolische Knochenkrankheiten wie Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit
- Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase

● Vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts

Eine altersabhängige Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht notwendig. Teriparatid darf bei Kindern oder Adoleszenten mit offenen Epiphysen nicht angewendet werden [29].

Typischer Patient

Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt, schränkt die Europäische Zulassungsbehörde den Einsatz von Teriparatid auf die Behandlung der manifesten Osteoporose ein, also auf Patientinnen, bei denen bereits eine oder mehrere osteoporotische Frakturen ohne adäquates Trauma vorliegen und bei denen das Risiko für weitere Frakturen dementsprechend hoch ist. Diese Einschränkung erklärt sich formal aus dem Umstand, dass lediglich Frauen mit manifester Osteoporose in die oben beschriebene Studie von Neer et al. eingeschlossen wurden. Sie reflektiert aber auch die medizinische Tatsache, dass diese hochpotente und rasch wirkende Therapie, die das osteoporotische Geschehen erstmals umzukehren vermag, wegen der subkutanen Anwendung und der relativ hohen Kosten in ersten Linie für Patientinnen gedacht ist, bei denen konventionelle Therapieformen mit Antiresorptiva zu spät kommen, nicht vertragen werden oder keine Besserung erbracht haben.

Literatur

- Schürich MA, et al. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996;11:1935–42.
- Pfeifer M, et al. Die Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin. *Med Klin* 2001;96:270–80.
- Cooper C, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001–5.
- Kado DM, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1999;159:1215–20.
- Cauley JA, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61.
- Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.
- Delmas PD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–17.
- Reginster JY, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Pak CY, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:401–8.
- Meunier PJ, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin d in postmenopausal osteoporosis: the FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998;8:4–12.
- Ringe JD, et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three-year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998;8:47–52.
- Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinol* 1932;16:547–58.
- Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinol* 1995;136:3632–8.
- Whitfield J, et al. The parathyroid hormone, its fragments and analogues – potent bone-builders for treating osteoporosis. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:1293–1315.
- O’Riordan JL, et al. Isolation of human parathyroid hormone and determination of the amino-acid sequence of the amino-terminal part of the molecule. *Clin Sci* 1973;44:14P–15P.
- Kreutmann HAT, et al. Isolation of human parathyroid hormone. *Biochem* 1974;13:1646–52.
- Tregear GW, et al. Solid-phase synthesis of the biologically active N-terminal 1–34 peptide of human parathyroid hormone. *Hoppe-Seylers Zeitschr Physiol Chem* 1974;355:415–21.
- Tashjian AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1–34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:1151–61.
- Vahle JL, et al. Dose and treatment duration are key factors in the development of bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1–34)]. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 1):LB3.
- Jerome CP, et al. Treatment with human parathyroid hormone (1–34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001;28:150–9.
- Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- Pols HAP, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461–8.
- Jiang Y, et al. Improved 3-dimensional microstructure of cancellous and cortical bone in a multicenter, double-blind, randomized and placebo controlled study of teriparatide [rhPTH(1–34)]. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 1):1041.
- Zanchetta JR, et al. Effects of LY 333334 [recombinant parathyroid hormone (1–34)] on cortical bone strength indices as assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001;28(suppl):OR66.
- Forsteo® Fachinformation.

Anabole Steroide – ein wachsendes Problem im Breitensport

Ulrich Hoffmann, Greifswald

Die Verwendung anaboler Steroide im Hochleistungssport ist nach wie vor aktuell, verschiebt sich jedoch zunehmend auf andere pharmakologisch-wirksame Stoffgruppen. Hingegen ist die Situation im Breitensport durch eine wachsende Einnahme dieser Substanzen gekennzeichnet und erreicht ein beträchtliches Ausmaß. Der Anabolika-Schwarzmarkt hat bei ungebrochener Nachfrage ein auf 70 Millionen Euro/Jahr geschätztes Volumen und Anabolika sind nach Cannabinoiden und Amphetaminen die am dritthäufigsten missbräuchlich verwendete Droge. Neben Sportlern verwenden Jugendliche und Studenten anabole Steroide, um ihre Leistungsfähigkeit und körperliche Statur zu verbessern, auch ohne je Sport zu treiben. Die Mehrzahl hat nur eine grobe pharmakologische Kenntnis über diese Stoffe, die vornehmlich aus eigener oder Erfahrungen anderer resultieren. Warnungen und potentielle Gefahren werden meist verdrängt. Falsche Deklarierungen, Verunreinigungen und mangelnde Konfektionierung bergen zusätzliche Risiken dieser meist aus Osteuropa zu uns gelangenden Stoffe.

Der Artikel gibt einen Überblick über die am häufigsten für leistungssteigernde Zwecke verwendeten Substanzen, ihre Nebeneffekte und die mit ihrer Anwendung verbundenen Gefahren.

Arzneimitteltherapie 2003;21:200-5.

Doping oder Medikamentenmissbrauch?

Die Verwendung leistungssteigernder Pharmaka ist schon lange nicht mehr auf Eliteathleten begrenzt. Soziokulturelle Standards betonen Muskularität, körperliche Kraft und Stärke. Der dem griechischen Ideal entlehnte Breitenschultrige und schmalhüftige Athlet ist dank androgener anaboler Steroide (AAS) und boomender Fitnesszentren auch für den weniger sportlichen Zeitgenossen kein Wunschbild mehr. Insbesondere unter Teenagern, Jugendlichen und Studenten erreicht der Anabolika-Konsum Größenordnungen, die dem der Rauschdrogen nicht nachsteht [1]. Eine kürzlich publizierte Studie hat gezeigt, dass unter den 12- bis 17-Jährigen AAS die zweithäufigste leistungssteigernde Stoffgruppe nach Creatin ist. Etwa 3 bis 12 % der Studenten verwenden diese Verbindungen oder hatten sie mehrmals eingenommen [2]. Eine Fragebogenstu-

die in kommerziellen Sportstudios ergab, dass 24 % Erfahrungen mit anabolen Steroiden hatten [3].

Während der Begriff des Dopings nur den lizenzierten Spitzensport betrifft und der Sportler durch Sperren bestraft wird, gibt es im *Breitensport* keine Reglementierung, welche den Missbrauch einschränkt. Die Gefahr einer Gesundheitsschädigung durch unsachgemäßen Medikamentenkonsum ist hier das Hauptproblem. Die Anwender informieren sich über Nebenwirkungen bei Mitsportlern, in der Literatur und nur zu einem geringen Teil bei Ärzten. Das Internet bietet zudem eine Plattform, wo Ratschläge und Tipps einem großen Kreis zugänglich sind. Die Beschaffung der Pharmaka scheint kein Hindernis zu sein, sodass im Freizeitsport von einem großen Problem mit hoher Dunkelziffer ausgegangen werden kann. Über die Verwendung in Fitnesscentern gibt es bis heute keine gesicherten Erhebungen. Ein Großteil der gehandelten Stoffe

kommt aus *Osteuropa*, die dort zum Teil noch zugelassen sind, während sie in Deutschland, Westeuropa und den USA verboten wurden. Stellvertretend hierfür sei Dianabol® (Metandienon, Metandrostendolon, Methylandrosteron) genannt, welches seit 1987 aus der Arzneistoffliste gestrichen ist.

Anabole Steroide sind verschreibungspflichtig und zählen zu den *bedenklichen Arzneimitteln*. Der illegale Handel mit ihnen gilt als eine *besondere Form des Betäubungsmittelhandels* und ist unter Strafe gestellt [4].

Wir beobachten in unserer Region einen zunehmenden Gebrauch dieser Substanzen. Ziel des Artikels ist es, einen Überblick über die Chemie, Pharmakologie, Nebenwirkungen und die missbräuchli-

Priv.-Doz. Dr. Ulrich Hoffmann, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Institut für Pharmakologie, Friedrich-Loeffler-Str. 23 d, 17487 Greifswald, E-Mail: jaki@uni-greifswald.de

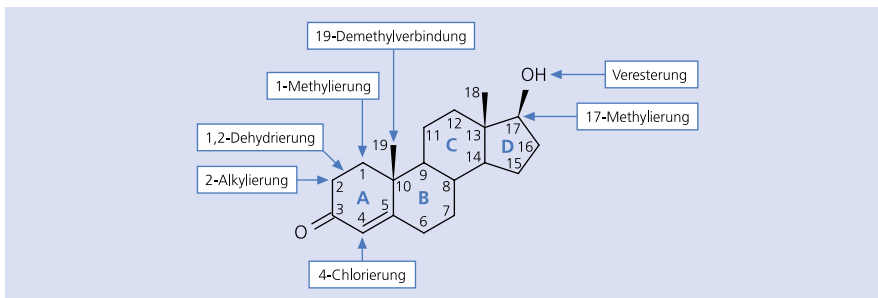


Abb. 1. Grundstruktur von Steroidhormonen und Möglichkeiten ihrer Derivatisierung

che Verwendung anaboler Steroide unter Freizeitsportlern zu geben.

Chemie

Alle androgen wirksamen Stoffe besitzen einen Cyclopentano-Phenanthrenring, der für Steroidhormone charakteristisch ist (Abb. 1).

Testosteron ist das natürliche männliche Sexualhormon des Menschen. Seine Struktur und die einiger synthetischer Derivate, die als Anabolika verwendet werden, sind in Abbildung 2 dargestellt. Diese Verbindungen wurden mit dem Ziel synthetisiert, einerseits die Bioverfügbarkeit zu verbessern und andererseits die androgenen Effekte zu verlängern.

Testosteron besitzt einen hohen First-pass-Effekt und wird sowohl nach oraler als auch parenteraler Applikation an C-3, C-4, C-5 und C-17 reduziert (Abb. 1), und kann, wie auch entsprechende Derivate mit ungesättigter C-4,5-Bindung, durch Aromatase in Estradiol umgewandelt werden und dann feminisierende

Wirkungen ausüben. Um die rasche Bio-transformation der Testosteron-Derivate zu überwinden, sind länger wirkende und auch oral aktive Verbindungen mit geringerer Androgenität und stärkerer anaboler Wirkung synthetisiert worden. Es gibt mehr als 100 solcher Verbindungen, wobei eine komplette Dissoziation von androgener und anaboler Aktivität bislang nicht gelungen ist. Alle anabolen Steroide besitzen zumindest geringe androgene Effekte, die jedoch nicht das Ergebnis unterschiedlicher Rezeptorbindung sind [5]. Unter den vielen Modifikationen weisen die nachfolgenden Verbindungen stärkere anabole Wirkungen auf und werden bevorzugt verwendet.

17 α -Alkylierung

Eine in üblicher Weise eingeführte Methylgruppe in 17 α -Position erlaubt die orale Applikation. In einigen Androgenen, wie Norethandrolon, Ethylestrenol, Norbolethol, ist diese Position durch eine Ethylgruppe ersetzt. Eine C-17 α -Alkylierung verzögert den hepatischen Metabolismus, verstärkt jedoch gleich-

zeitig die Lebertoxizität. Alle oral verfügbaren Androgene sind mit Ausnahme des Methenolon, welches an C-1-Position methyliert ist, 17 α -alkyliert.

17 β -Veresterung

Eine Veresterung der 17 β -Hydroxygruppe am Testosteron verzögert die Bio-transformation zu Ketosteroiden. Diese Verbindungen sind nur nach parenteraler Applikation aktiv. Eine Ausnahme bildet Testosteronundecanoat. Der Typ der veresternden Carbonsäure bestimmt die Dauer der anabolen Wirkung. Kurzketten Ester (C₂–C₄) ergeben kürzer wirkende Steroide mit Halbwertszeiten von zwei bis drei Tagen, während längerketten Ester (C₇–C₁₀) Halbwertszeiten bis zu 30 Tagen aufweisen. Diese Derivate sind stark androgen und können wegen ihrer ungesättigten C-4,5-Doppelbindung aromatisiert werden.

Substitution der Methylgruppe an C-19 durch Wasserstoff ergibt 19-Nortestosteron (Nandrolon). Eine Veresterung der C-17-Hydroxygruppe mit Decansäure resultiert in einer stabilen und nach i. m. Applikation langsam in den Kreislauf freigesetzten Verbindung mit optimaler anaboler Aktivität innerhalb von sechs bis sieben Tagen.

Weitere Modifikationen

Andere häufig unter Bodybuildern verwendete Substanzen sind in Abbildung 2 dargestellt. Das bereits erwähnte Nandrolon wurde zu Beginn der 50er Jahre synthetisiert und weist trotz seiner dem Testosteron sehr ähnlichen Struktur eine höhere anabole Aktivität auf. Verantwortlich hierfür soll das neue asymmetrische Zentrum an C-10 sein.

Charakteristisch für Oxandrolon ist das Sauerstoffatom an C-2, woraus ein Lactonring resultiert. Die Doppelbindung an C-4,5 ist ebenso wie beim Oxymetholon reduziert, sodass diese Verbindungen keine estrogenen Eigenschaften aufweisen. C-2 ist hydroxymethyliert.

Metandienon (Dianabol®) ist die vermutlich am weitesten verbreitete Substanz im Fitnessbereich. Sie ist seit 1987 in den meisten westeuropäischen Staaten und den USA auf Grund ihrer lebertoxischen Wirkung verboten. Met-

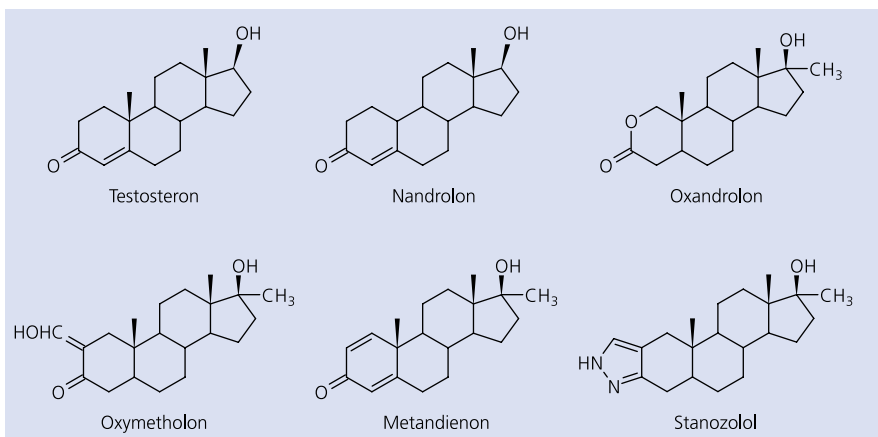


Abb. 2. Chemische Struktur von Testosteron und einigen als Anabolika gebräuchlichen Derivaten

andienon oder Metandrostenol besitzen verglichen mit Testosteron eine zusätzliche Doppelbindung an C-1,2.

Das erste synthetische heterozyklische anabole Steroid war *Stanozolol*. In dieser Verbindung ist ein Pyrazolring an den A-Ring des Sterangerüsts ankondensiert. Es ist in Deutschland nicht zugelassen, aber für orale Applikation in den USA erlaubt.

Alle Verbindungen besitzen vornehmlich anabole Eigenschaften.

Pharmakologische Effekte

Die vom Testosteron abgeleiteten anabolen Steroide weisen zahlreiche Wirkungen auf, die in androgene und anabole Effekte differenziert werden können:

1. Androgene Effekte:

- Entwicklung der primären männlichen Geschlechtsmerkmale
- Beeinflussung sekundärer Geschlechtsmerkmale wie Genitalgröße, Prostatawachstum, Spermienproduktion, Haarverteilung, tiefe Stimme
- Männlicher Körperbau
- Psychische Veränderungen

2. Anabole Effekte:

- Steigerung der Proteinsynthese, positive Stickstoffbilanz, Muskelwachstum
- Erhöhte Calciumionen-Aufnahme und Stimulation des Knochenwachstums
- Erhöhung der Erythropoese
- Andere Verteilung des Körperfetts, V-gestalteter „Muskelman“
- Verstärkte Wiederaufnahme von Elektrolyten

Charakteristische Indikationen für die Einnahme androgener anaboler Steroide sind Hypogonadismus, katabolische Störungen wie Muskelschwund, Wachstumsretardierung, Verbesserung der Gewebeheilung, Kachexie und Osteoporose, aplastische Anämie, viriles Klimakterium und Mammakarzinom.

Die leistungssteigernden Eigenschaften der AAS betreffen vornehmlich die Muskelmasse und -stärke in Kombination mit einem adäquaten Gewichtstraining und proteinreicher Ernährung.

Zahlreiche in Tabelle 1 aufgeführte Stoffe werden in steigender Dosierung und verschiedenen Kombinationen verwendet.

AAS werden in Kuren zwischen sechs bis zwölf Wochen und zwei bis drei Zyklen pro Jahr angewandt. Die Dosierung variiert zwischen therapeutischen und bis zu 100fach über der therapeutischen Dosis liegenden Mengen. Werden mehrere Steroide kombiniert, spricht man von „stacking“. Eine weitere als „pyramidenartig“ bezeichnete Dosierung erhöht die Menge schrittweise während eines Zyklus, um sie dann wieder zu verringern [7]. Gelegentlich werden auch *Clenbuterol* und *Wachstumshormone* zur Reduzierung des Körperfetts gleichzeitig verabreicht. Die applizierten Mengen betragen zwischen 10 bis 1 000 mg pro Tag, wobei höhere Dosen eher das Auftreten von Nebenwirkungen hervorrufen als die Muskelmasse erhöhen. Besonders die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen wird dann begünstigt.

Nebenwirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen anaboler Steroide sind die Hepatotoxizität, kardiovaskuläre Erkrankungen (insbesondere Kardiomyopathie) und Thrombosen, reproduktive und endokrine Störungen, dermatologische und psychiatrische Effekte (Tab. 2) [8]. Besonders C-17 α -alkylierte AAS zeigen eine erhöhte Rate an neoplastischen Läsionen [9].

Hepatische Effekte

Unter den oral aktiven Verbindungen gelten insbesondere die 17 α -Methyl-derivate als Auslöser von Ikterus, Leberkarzinomen und Peliosis-Hepatis. Erhöhungen der Transaminasen, Lactatdehydrogenase und alkalischen Phosphatase werden häufig bei Bodybuildern beobachtet [10], ebenso wie diffuse und fokale noduläre Hyperplasie. Nichtalkylierte intramuskulär injizierbare Verbindungen sind weit weniger leberschädigend [11].

Tab. 1. Häufig im Breitensport verwendete anabole Steroide

Oral applizierbare Steroide

Ethylestrenol, Fluvoxymesteron
Methyltestosteron, Danazol, Furazabol
Oxymetholon, Oxandrolon
Metandienon, Stanozolol

Injizierbare Steroide

Testosteronester: Cipionat, Decanoat, Propionat, Phenpropionat, Enanthat, Bucilat
Nandrolonester: Decanoat, Phenpropionat, Laurat, Oleat
Boldenonundecylenat, Clostebolcaproat, -propionat
Methenolonenanthat, Trenbolonacetat, Oxaboloncipionat

Nieren

Renale Nebeneffekte anaboler Steroide werden unterschiedlich beurteilt. Erhöhte Werte von Serumharnstoff, -harnsäure und Hyperphosphatämie können durch Anabolika induziert werden [12]. Nephrosklerose mit obstruktiver Glomerulosklerose und Tubulusschädigung sind in einem Fall nach Anwendung von Testosteron und Clenbuterol beschrieben worden [13].

Kardiovaskuläres System

Die Anwendung anaboler Steroide führt zu nachteiligen Veränderungen im Lipidprofil mit erhöhtem LDL und verringertem HDL [14]. Dies könnte die Ursache einer Arteriosklerose sein, wenn die Stoffe über eine längere Periode eingenommen werden [15]. AAS haben das Potential, die Thrombose- und Gerinnungsneigung zu erhöhen sowie Koronarspasmen auszulösen. Myokardiale Ischämie und Kardiomyopathie sind beobachtet worden [16]. Diese Effekte sind bedeutsam und auch nach Absetzen nicht reversibel.

Endokrine und reproduktive Effekte

Die Applikation von Anabolika reduziert dosisabhängig die Konzentration von luteinisierendem und Follikelstimulierendem Hormon, was zur Störung der Spermatogenese mit geringerer Spermiedichte, -zahl und -motilität führt. Unfruchtbarkeit ist ein charakteris-

tischer Steroid-Effekt bei chronischer Anwendung hoher Dosen. Eine Verringerung der Testesvolumina und ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko wird beobachtet [17]. Die Umwandlung von Testosteron in Estrogene durch Aromatase bewirkt eine Feminisierung männlicher Anwender. Dagegen können die Stoffe bei Frauen Hirsutismus, Akne, eine tiefe Stimme, klorale Hypertrophie, verringerte Brustmasse und Menstruationsstörungen bei gleichzeitiger Vermännlichung bewirken [18].

Muskuläre und Skeletteffekte

Bei Kindern angewendet, induzieren Androgene einen frühzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen und damit eine Wachstumsretardierung. Bei Gewichthebern werden häufig Sehnen-schäden registriert. Die Kontraktilität der Myofibrillen und die Qualität der Kollagenfasern ist verschlechtert, was weiterhin zu einer verringerten Plastizität des Muskels führt [19].

Rhabdomyolyse oder auch akute Skelettmuskelzerstörung kann nach Einnahme von AAS und umfangreichem Gewichtraining vorkommen [20].

Verhaltensstörungen

Die Wirkungen anaboler Steroide im Zusammenhang mit Verhaltensstörungen werden sehr unterschiedlich beurteilt. Eine Studie mit Testosteron an normalen Probanden ergab keine auffälligen Befunde [21]. Andererseits sind aggressives Verhalten, psychische Veränderungen und manische Episoden mit der Wirkung von Steroiden assoziiert worden [22, 23].

Schlussfolgerung

Die missbräuchliche Anwendung anaboler Steroide betrifft vor allem die Kraft- und Schnellkraftsportarten sowie kosmetische Zwecke. Für die Mehrzahl der Personen ist die Einnahme sicher nicht erforderlich, da die sportlichen Leistungen durch adäquate Ernährung und ein geeignetes Trainingsprogramm auf dem gleichen Weg erreicht werden. Zudem sollte man die Eigenschaften dieser Substanzen hinsichtlich der Ver-

Tab. 2. Charakteristische Nebeneffekte anaboler Steroide (CK: Creatinkinase, LDH: Lactatdehydrogenase, ALAT: Alaninaminotransferase, ASAT: Aspartataminotransferase, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein, LH: luteinisierendes Hormon, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon)

Organ	Wirkung
Leber	Erhöhte Enzyme (CK, LDH, ALAT, ASAT, GGT?) Cholestase, Peliosis-Hepatis Leberzellkarzinom, hepatische Neoplasmen
Herz-Kreislauf-System	Kardiomyopathie, arterielle Thrombose, Hämatokrit ↑, HDL ↓, LDL ↑, Triglyceride ↓
Endokrines System	LH ↓, FSH ↓, TSH ↓
Effekte bei Männern	Spermatogenese ↓, Prostatahypertrophie, -karzinom, Größe der Testes ↓, Feminisierung
Effekte bei Frauen	Virilisierung, tiefe Stimme, menstruelle Störungen, Klitorishypertrophie, Brustmasse ↓
Skelett, Muskulatur	Früher Epiphysenschluss (bei Kindern), Rhabdomyolyse?
Haut	Alopezie, Akne, öliges Haar und Haut
Psychische Effekte	Depression, Aggression?, Libido ↑, antisoziales Verhalten

besserung von Leistung und Statur auch nicht überbewerten. Im Freizeitbereich ist dies ohnehin nur von untergeordneter Bedeutung. Viele der beschriebenen Nebenwirkungen sind reversibel, wobei jedoch der Wirkung auf das kardiovaskuläre System und der Lebertoxizität besondere Aufmerksamkeit zukommen sollte, da hier mit schwereren Konsequenzen zu rechnen ist.

Das pharmakologische Wissen über diese Substanzen basiert meist auf subjektiven Erfahrungen. Häufig wird erst das Auftreten von Nebeneffekten für das Einsetzen der anabolen Wirkung gehalten. Hier besteht Aufklärungsbedarf über die potentiellen Gefahren. Durch den einfachen Zugang zu diesen Substanzen hat das Anabolikaproblem eine breite Basis erreicht, zumal derartige Pharmaka auf dem Schwarzmarkt zur Verfügung stehen, und der Missbrauch kaum kontrollierbar ist. Auf der Grundlage der bisher publizierten Literatur einschließlich teilweise sehr dramatischer Einzelfallbeschreibungen, sollten Jugendliche auf das gesundheitliche Risiko hingewiesen werden.

Literatur

1. Labre MP. Adolescent boys and the muscular male body ideal. J Adol Health 2002;30:233–42.
2. Blue Cross and Blue Shield Association. Health competition foundation national survey on performance enhancing drugs in sports.

Blue Cross and Blue Shield Association [online]. From URL: <http://www.bcbs.com>, 2001.

3. Boos C, Wulff P, Kujath P, Bruch HP. Medikamentenmissbrauch beim Freizeitsport im Fitnessbereich. Dt Ärzteblatt 1998;95:A953–5.
4. Körner HH. Arzneimittelgesetz, Betäubungsmittelgesetz. In: Beck'sche Kurzkommentare, Bd. 37. Verlag CH Beck: München, 1994: 211, BtMG § 29.
5. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical application of anabolic-androgenic steroids. Clin Ther 2001;23: 1355–90.
6. Saartok T, Dahlberg E, Gustafson JA. Relative binding affinity of anabolic steroids: Comparison of the binding to the androgen receptors in skeletal muscle and prostate as well as to sex hormone-binding globulin. Endocrinology 1984;114:2100–6.
7. Mottram DR, George AJ. Anabolic steroids. Baillière's Clin Endocrinol Metabol 2000;14: 55–69.
8. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. Sports Med 2002;32:83–94.
9. Hickson RC, Ball KL, Faludo MT. Adverse effects of anabolic steroids. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:254–71.
10. Pertusi R, Dickerman RD, McConathy WJ. Evaluation of aminotransferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: hepatitis or rhabdomyolysis? JAMA 2001;101:391–4.
11. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. Semin Liver Dis 1987;7:230–6.
12. Strauss RH, Wright JE, Finnerman GA. Side effects of anabolic steroids in weight-trained men. Phys Sportsmed 1983;11:87–96.
13. Hartung R, Gerth J, Fünfstück R, Gröne HJ, et al. End-stage renal disease in a body-builder: a multifactorial process or simply doping? Nephrol Dial Transplant 2001;16:163–5.

14. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, Handelsman DJ, et al. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 224–30.
15. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Disc* 1998;41:1–15.
16. Vogt AM, Geyer H, Jahn L, Schänzer W, et al. Cardiomyopathy associated with the uncontrolled self-medication of anabolic steroids. *Z Kardiol* 2002;91:357–62.
17. Roberts JT, Essenhigh DM. Adenocarcinoma of prostate in 40-year old bodybuilder. *Lancet* 1986;2:742.
18. Bahrke MS, Yesalis CE, Kopstein AN, Stephens JA. Risk factors associated with anabolic-androgenic steroid use among adolescents. *Sports Med* 2000;29:397–405.
19. Laseler JT, Russell JA. Anabolic steroid-induced tendon pathology: A review of the literature. *Sci Sports Executive* 1991;23:1–3.
20. Braseth NR, Allison Jr. EJ, Gough JE. Exertional rhabdomyolysis in a body builder abusing anabolic androgenic steroids. *Eur J Emer Med* 2001;8:155–7.
21. Yates WR, Perry PJ, MacIndoe J, Holman T, et al. Psychosexual effects of three doses of testosterone cycling in normal men. *Biol Psych* 1999;45:254–60.
22. Choi PYL, Pope HG. Violence toward women and illicit androgenic anabolic steroid use. *Ann Clin Psych* 1994;6:22–5.
23. Uzych L. Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: A review. *Can J Psych* 1992;37:23–8.

AmT – Bücherforum

Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde

Von Klaus Frieze und Frank Melchert (Hrsg.). Edition Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 15. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002. 479 Seiten. 24 Abbildungen, 154 Tabellen. € 76,–.

Mit „Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde“ wurde unter Federführung der Professoren Frieze und Melchert eine Übersicht erarbeitet, wie sie in dieser komprimierten Form und Aktualität im deutschsprachigen Schrifttum bisher nicht zu finden war. Das interdisziplinäre Buch erscheint trotz Mitwirkung von 25 Autoren – allesamt bekannte Experten – wie aus einem Guss. Im Konzept ist es ausführlich genug, um auch Grundlagen der Krankheitsbilder und Arzneimitteltherapie zu vermitteln, andererseits ist es zumindest auf den wichtigsten Therapiegebieten so speziell, dass es auch dem Erfahrenen aktuelle Informationen zu liefern vermag. Dazu ist das Buch übersichtlich gestaltet, mit einer systematischen Gliederung; hilfreich sind die zahlreichen Tabellen sowie zusätzlichen Überschriften am rechten Rand. Konkrete Fragestellungen sind schnell über ein gut gegliedertes Stichwortverzeichnis zu erschließen. Verzichtet wurde auf farbige Darstellungen, was optisch aber nicht nachteilig wirkt. Vielleicht hätte man die Schrift einen Punkt größer und/oder fetter wählen sollen. Inhaltlich ist das Buch zweigeteilt mit Darstellung der Pharmaka in der Geburtshilfe (184 Seiten) und in der Gynäkologie (247 Seiten). Für die forensisch wichtigen

Kapitel der Anwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft wird ein klarer Bezug zur „Roten Liste“ hergestellt, auf diesbezügliche Abweichungen in der Beurteilung der Autoren wird hingewiesen. Die wichtigen Präparatgruppen werden abgehandelt – mit wenigen Ausnahmen: Patientinnen haben großes Interesse an der Phytotherapie, hier wird jedoch lediglich auf die bekannt dürftige Datenlage hingewiesen. Gerade deshalb hätte man sich kritische Kommentare von Pharmakologen gewünscht. In den Kapiteln Tokolyse, Hochdruck und Diabetes in der Schwangerschaft sind besonders die aktuellen Therapieempfehlungen hervorzuheben; von der sehr ausführlichen Abhandlung der Behandlung internistischer Erkrankungen sowie von Infektionen in der Schwangerschaft können besonders auch mitbetreuende Hausärzte und Internisten profitieren.

Nahtlos führt dies im zweiten Teil „Gynäkologie“ über Antiinfektiva zur Urogynäkologie; aus der (Patho-)Physiologie werden klare Therapieempfehlungen abgeleitet. Letztere sind im ausführlichen Kapitel „Hormonale Kontrazeptiva“ besonders wertvoll für erhöhte Risiken wie bei Raucherinnen, Übergewicht, Diabetes mellitus, Hochdruck, Thromboembolien, inklusive diverse Konditionen wie Kontrazeption in Abhängigkeit vom Alter, nach Entbindung und Abort und nach Karzinomen. Auch nicht-kontrazeptive Aspekte wie die Wirkung auf Androgenisierung und bei polyzystischem Ovarialsyndrom werden dargestellt. Die Kapitel über Medikamente bei Kinderwunsch, bei drohendem und habituellem Abort und Endometriose sind relativ kurz gehalten;

dazu existiert jedoch eine Fülle von Spezialliteratur. Extrem schwierig ist es derzeit, in Buchform aktuell über Hormonsubstitution zu referieren – nahezu täglich verwirren neue Publikationen. Das Buch vermittelt jedoch auch hier Basis- und Spezialwissen, das auch für den Erfahrenen lesenswert ist. Ausführlich werden Pathophysiologie, Diagnostik, Prävention und Therapie der Osteoporose dargestellt – adäquat, um die häufig über Laienmedien vorinformierten Patientinnen kompetent zu beraten, obwohl aufgrund der Budgetbedingungen derzeit vor allem Internisten und Orthopäden von solchen Informationen profitieren dürften.

Für die tägliche Praxis sehr relevant ist die Therapie gynäkologischer Karzinome – entsprechend machen die Darstellungen dazu fast ein Fünftel des Buches aus. Es werden die chemotherapeutischen, hormonellen und ergänzenden Therapiekonzepte beim Mamma-, Endometrium-, Zervix-, Ovarial-, Vulva- und Scheiden-Karzinom übersichtlich dargestellt. Ergänzt werden die einzelnen Kapitel durch kurze Informationen über den momentanen Stand der Operation und Strahlentherapie, gefolgt von palliativen Therapiemöglichkeiten unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität.

Alle Fachgruppen, die in die pharmakologische Behandlung von Frauen involviert sind, können von diesem Buch profitieren. Ein solches Buch hat bisher gefehlt und wird sicher einen Platz unter den Standardwerken bekommen.

*Priv.-Doz. Dr. Dr. Alfred O. Mueck,
Tübingen*

Die neurokardiogene Synkope

Dirk Skowasch, Aylin Yürüktümen, Thorsten Lewalter, Gerhard Bauriedel und Berndt Lüderitz, Bonn

Synkopen sind eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung. Die häufigste Synkope ist neurokardiogenen Ursprungs und geht typischerweise mit vasovagalen Prodromi einher. Pathophysiologisch liegt bei der neurokardiogenen Synkope eine gestörte Koordination von Sympathikus und Parasympathikus nach längerer Orthostasezeit zugrunde. Einer initial erhöhten Sympathikus-Aktivität folgen ein abrupter Sympathikus-Entzug und eine Parasympathikus-Aktivierung mit Vasodilatation und/oder Bradykardie. Nach detaillierter Anamnese, körperlicher Untersuchung und EKG kann mit einer Kipptisch-Untersuchung bei Patienten mit Synkope ohne erkennbare kardiale Grunderkrankung diese Reflexantwort geprüft werden. Anhand der Kreislaufreaktion während der Kipptisch-Untersuchung wird die neurokardiogene Synkope klassifiziert. Beim kardioinhibitorischen Typ dominiert eine Bradykardie oder Asystolie; beim vasodepressori-schen Typ steht der Blutdruckabfall im Vordergrund. Beim gemischten Typ treten Frequenz- und Blutdruckabfall kombiniert auf. Da neurokardiogene Synkopen einen sehr günstigen Spontanverlauf aufweisen, sollten neben der Aufklärung des Patienten über die Gutartigkeit der Erkrankung zunächst nicht-medikamentöse Verhaltensmaßnahmen und Stehtraining erfolgen. Medikamentöse Therapieoptionen umfassen vor allem Beta-Rezeptorenblocker und Midodrin. Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien ergaben jedoch kontroverse Resultate. Beim kardioinhibitorischen Typ, hoher Synkopenfrequenz und Versagen der konservativen Therapie kann eine Schrittmacherimplantation erwogen werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:205-9.

Als Synkope wird ein plötzlicher, passagerer und spontan-reversibler Verlust des Bewusstseins mit Tonusverlust infolge einer verminderten zerebralen Durchblutung bezeichnet [1, 2]. Die Synkope ist ein häufiges klinisches Problem und führt amerikanischen Statistiken zufolge zu 3 % aller Notaufnahmen [3]. Neurokardiogene oder (früher gebräuchlicher) vasovagale Synkopen sind die mit Abstand häufigste Ursache von kurzer Bewusstlosigkeit. Von 341 Synkopen-Patienten in einer prospektiven Studie hatten 33 % eine neurokardiogene Synkope [4]. Bei 7814 Teilnehmern der Framingham-Heart-Studie, die 17 Jahre lang beobachtet wurden, konnten insgesamt 822 Synkopen dokumentiert werden. Die Inzidenz einer erstmalig berichteten Synkope lag bei 6,2 pro 1 000 Personenjahre [5]. Die Ursachen waren:

- Neurokardiogen 21 %
- Kardial 10 %
- Orthostatisch 9 %
- Ungeklärt 37 %

Patienten mit einer Synkope *kardialer* Genese wiesen ein zweifach erhöhtes Letalitäts-Risiko auf, ein fast dreifach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt oder kardialen Tod und ein zweifach erhöhtes Schlaganfall-Risiko. Mit *neurologischen* Synkopen-Ursachen war ein leicht erhöhtes Risiko für Tod und Schlaganfall assoziiert. Patienten mit neurokardiogener Synkope hatten kein erhöhtes Risiko für ein späteres tödliches, kardiales oder neurologisches Ereignis.

Die neurokardiogene Synkope tritt vor allem bei jüngeren Personen ohne begleitende organische Herzerkrankung auf [2]. Ihre Diagnose wurde bis zur Einführung der Kipptisch-Untersuchung

1986 per Ausschluss anderer Synkopen-Ursachen gestellt.

Pathophysiologie

Die genauen Mechanismen, die zur Auslösung der neurokardiogenen Synkope führen, werden bislang noch nicht vollständig verstanden. Es handelt sich um eine Orthostase-induzierte vasovagale Synkope. Im Unterschied zur orthostatischen Hypotonie, bei der eine primär insuffiziente Kreislaufreaktion im Stehen vorliegt, tritt bei der neurokardiogenen Synkope ein plötzlicher Ausfall einer zunächst völlig normalen

Für die Verfasser:

Dr. med. Dirk Skowasch, Medizinische Klinik und Poliklinik II, (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. B. Lüderitz), Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: Dirk.Skowasch@ukb.uni-bonn.de

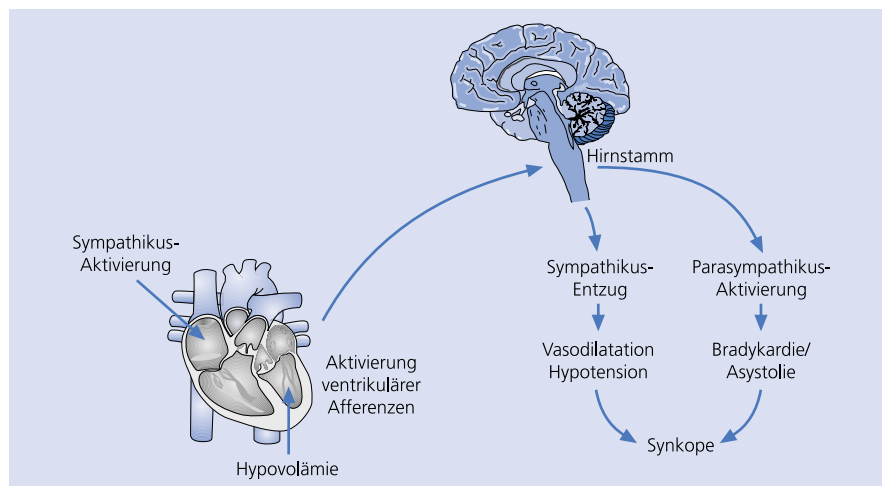


Abb. 1. Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope [nach 6]. Sympathikus-Aktivierung führt zur Hyperkontraktilität eines „leeren“ Ventrikels; dadurch aktivierte ventrikuläre inhibitorische Afferenzen resultieren in Sympathikus-Entzug und Vagus-Aktivierung.

Kreislaufregulation nach üblicherweise längerem Stehen auf [6–8]. Durch venöses Pooling von 500 bis 800 ml Blut im Stehen kommt es zur Vorlastsenkung mit nachfolgender Schlagvolumenminde- rung und Blutdruckabfall. Die normale Kreislaufregulation sieht über abneh- mende afferente inhibitorische Signale der ventrikulären Barorezeptoren und dadurch erhöhter Sympathikus-Aktivie- rung eine Vaskokonstriktion sowie eine Frequenz- und Inotropie-Steigerung vor, sodass sich bei Normalpersonen innerhalb von einer Minute eine ortho- statische Stabilisierung einstellt [8]. Bei der neurokardiogenen Synkope führt die Sympathikus-Aktivierung zu einer *Hyperkontraktilität* eines volumendeple- tierten Ventrikels und so zur Stimulation von *ventrikulären Barorezeptoren*. Diese leiten über nicht-myelinisierte C-Fa- sern des Tractus solitarius das afferente Signal des Reflexes zum Nucleus solita- rius des Hirnstamms. Dies resultiert in einem *paradoxen Sympathikus-Entzug* mit Blutdruckabfall und einer Parasympathikus-Aktivierung mit Bradykardie oder Asystolie (Abb. 1). Diese „Ventri- kel-Theorie“ wurde erstmalig 1956 [9] vorgeschlagen und wird bis heute favo- risiert, weil sie viele klinische Beobach- tungen erklärt und die Rationale für die meisten medikamentösen Therapieop- tionen gibt. Allerdings konnten zum Beispiel Untersuchungen an Patienten

mit denerviertem Herzen nach ortho- toper Herztransplantation, bei denen ebenfalls Synkopen im Rahmen von Kipptisch-Untersuchungen induzierbar waren, zeigen, dass auch *nicht-kardiale Afferenzen* an dieser vasovagalen Reak- tion beteiligt sein können [10]. Tatsäch- lich führt die Aktivierung ähnlicher Re- zeptoren unterschiedlicher Lokalisation zu vergleichbaren Effekten (Miktions-, Hustensynkope) [6–8]. Daneben beste- hen noch weitere Hypothesen zur Pa- thophysiologie der neurokardiogenen Synkope, wie die zu Autoregulations- mechanismen der zerebralen Perfusion oder „neurohumorale Theorien“, die auf der Beobachtung erhöhter präsynkopa- ler Plasmaspiegel von Adrenalin, Se- rotonin, Renin, Vasopressin, Beta-En- dorphin, Endothelin und NO basieren [6]. Der genaue Mechanismus, der zur neurokardiogenen Synkope führt, bleibt – wie erwähnt – unklar. Möglicherweise spielen mehrere unterschiedliche Kom- ponenten eine Rolle, die additiv und/ oder alternativ zum gemeinsamen klini- schen Bild der neurokardiogenen Syn- kope führen.

Klinik

Die neurokardiogene Synkope tritt in der Regel bei jüngeren Personen nach längerem Stehen auf, kann allerdings auch belastungsinduziert nach inotro-

per Reizung des ventrikulären Barore- zeptors vorkommen [11]. Sie zeichnet sich meist durch vasovagale Prodromal- symptome unterschiedlicher Dauer und Intensität aus. Diese umfassen Schwin- del, Sehstörungen, Blässe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hörstörungen, Schwit- zen, Schwäche und Benommenheit [7, 8]. Bei älteren Patienten können solche Prodromi fehlen. Postsynkopal kommt es meist zur raschen Besserung und Reorientierung. Allerdings können bei einem sekundären, hypoxämisch be- dingten zerebralen Krampfanfall auch neurologische Symptome wie Einnä- sen und postiktale Vigilanzminderung auftreten [12]. Schwerwiegende Verlet- zungen kommen selten vor; bei wieder- holten Synkopen kann die Lebensquali- tät erheblich eingeschränkt sein.

Diagnostik

Allein durch Anamnese, internistische und neurologische Untersuchung kann die Hälfte der Synkopen geklärt werden [13]. Daneben sollte ein EKG, eventu- ell mit Ergometrie und Echokardiogra- phie, zum Nachweis oder Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung ge- schrieben werden. Bei Nachweis einer potentiell arrhythmogenen strukturellen Herzerkrankung oder bei Verdacht auf Herzrhythmusstörungen folgen Lang- zeit-EKG und/oder elektrophysiologi- sche Untersuchung.

Bei eindeutigen Prodromi und Aus- schluss einer organischen Herzerkrank- ung lässt sich eine neurokardiogene Synkope vermuten. Die Kipptisch-Un- tersuchung kann in vielen Fällen die Diagnose sichern. Die Indikationen wurden 2001 von der Europäischen Ge- sellschaft für Kardiologie (ESC) zusam- mengefasst (Tab. 1) [14].

Die *Kipptisch-Untersuchung* ist eine re- lativ neue, effektive und nicht-invasive Maßnahme, um eine neurokardiogene Synkope zu provozieren. Es wurden verschiedene Protokolle beschrieben. Der Patient sollte nach mindestens zwei Stunden Nahrungskarenz in einem ru- higen, etwas abgedunkelten Raum zu- nächst 20 bis 45 Minuten flach auf ei- nem Kipptisch mit Fußbord liegen [14].

Tab. 1. Indikationen zur Kipptisch-Untersuchung [nach 14]**Klasse I**

- Einzelne, gefährdende Synkopen oder rezidivierende Synkopen bei fehlendem Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung oder bei bestehender Herzerkrankung und nach adäquatem Ausschluss kardialer Synkopen-Ursachen
- Bei klinischer Notwendigkeit, dem Patienten die neural vermittelte Synkope zu demonstrieren

Klasse II

- Erfassung der zugrunde liegenden Hämodynamik und Festlegung der Therapie
- Differenzierung von konvulsiver Synkope versus Epilepsie
- Abklärung von Patienten mit rezidivierenden, unklaren Stürzen
- Rezidivierende Präsynkopen und Schwindel

Klasse III

- Therapiekontrolle
- Einzelne, nicht gefährdende Synkope ohne Verletzung
- Eindeutige neurokardiogene Synkope

Während des gesamten Test-Ablaufs sollten Blutdruckmessung und Herzfrequenzregistrierung erfolgen. Der Kipptisch wird dann innerhalb von 10 Sekunden in einen Winkel von 60 bis 70° ausgerichtet. Der Test wird nach einer vorbestimmten Dauer (20 bis 45 Minuten) oder bei Induktion einer Synkope abgebrochen. Nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) kann die Untersuchung von einer erfahrenen Schwester oder einer MTA durchgeführt werden, ein Arzt sollte sich in der Nähe aufhalten [14]. Wird kein positiver Endpunkt erreicht, sollte man eine zweite Phase mit pharmakologischer Provokation anschließen. Die Sensitivität wird hierunter auf Kosten einer etwas geringeren Spezifität erhöht. Einsetzbar sind *Glyceroltrinitrat* (400 µg sublingual) oder *Isoproterenol/Isoprenalin* (i. v. 1 bis 3 µg/min bis zu einem Herzfrequenzanstieg um 20 bis 25 %). Während und nach pharmakologischer Provokation sollte die aufrechte Kipptisch-Position für weitere 15 bis 20 Minuten beibehalten werden. Sehr selten auftretende Asystolien können

Tab. 2. Klassifizierung der neurokardiogenen Synkope [nach 18]

Typ	Charakteristika
Typ I (gemischt)	Initial Frequenzanstieg, dann Abfall nicht < 40/min oder Pause > 3 s, Blutdruck- vor Frequenzabfall
Typ IIa (kardioinhibitorisch)	Initial Frequenzanstieg, dann Abfall < 40/min über > 10 s oder Asystolie > 3 s, Blutdruck- vor Frequenzabfall
Typ IIb (kardioinhibitorisch)	Initial Frequenzanstieg, dann Abfall < 40/min über > 10 s oder Asystolie > 3 s, Frequenz- vor Blutdruckabfall
Typ III (vasodepressorisch)	Initial kontinuierlicher Frequenzanstieg, dann Abfall um maximal 10 % des Ausgangswerts; deutlicher Blutdruckabfall

durch raschen Lagewechsel und/oder präkordialen Faustschlag terminiert werden [15].

Die Reproduzierbarkeit der Kipptisch-Untersuchung liegt bei initial negativem Ergebnis bei 80 bis 94 %. Schlechter reproduzieren lassen sich positive Ergebnisse (31 bis 92 %). Die Ergebnisse von Akutstudien korrelieren nur bedingt mit denen unter Langzeitbedingungen. Diese Daten legen nahe, dass der Kipptisch zur Therapiekontrolle nur sehr bedingt einsetzbar ist [14, 16].

Klassifikation

Die Klassifikation der neurokardiogenen Synkope erfolgt anhand der Kreislaufreaktion während der Kipptisch-Untersuchung (Tab. 2). Der häufigste Mechanismus der neurokardiogenen Synkope ist die kardioinhibitorische Antwort, wie in einer Studie mit 111 Patienten mit Verdacht auf neurokardiogene Synkope anhand von implantierten Schleifen-Rekordern über 3 bis 15 Monate gezeigt werden konnte [17]. Ein Beispiel für den kardioinhibitorischen Typ zeigt Abbildung 2.

Therapie

Behandlungsziele beim Synkopen-Patienten sind die Prävention erneuter Synkopen und eventuell damit verbundener Verletzungen sowie eine verbesserte Lebensqualität. Bei Therapiebeginn sollte der Patient darüber informiert werden, dass es sich bei der neurokardiogenen

Synkope um eine gutartige, in der Regel nicht lebensbedrohliche Erkrankung handelt.

Basismaßnahmen/Tilt-Training

Grundlage jeder Behandlung sind *Verhaltensmaßregeln* zur Vermeidung auslösender Gegebenheiten, wie überfüllter Räume oder längerer Flüssigkeitskarenz. Zusätzlich sollte der Patient geschult werden, Prodromalerscheinungen zu erkennen und rechtzeitig Gegenmaßnahmen zu ergreifen, zum Beispiel Wechsel in liegende Position oder Muskeln anspannen und Beine überkreuzen [19].

Da eine *vasodilatatorische Medikation* das Risiko einer neurokardiogenen Synkope noch erhöht, ist eine solche Therapie nach Möglichkeit abzusetzen oder in der Dosis zu vermindern [20].

Sollten diese Basismaßnahmen nicht greifen, ist für motivierte Patienten ein so genanntes *Tilt-Training* indiziert, ein häusliches, prolongiertes Steh-Training (z. B. zweimal 40 Minuten an die Wand lehnd), mit dem rezidivierende Synkopen verhindert oder vermindert werden können [21, 22]. Über einen Zeitraum von 18 Monaten traten in einer Trainingsgruppe keine Synkopen auf, in der Kontrollgruppe lag die Rezidivrate bei 57 % [21].

Darüber hinaus können eine ausreichende Salz- und Flüssigkeitszufuhr, Volumenexpander [23] oder moderates Ausdauertraining [24] nützlich sein.

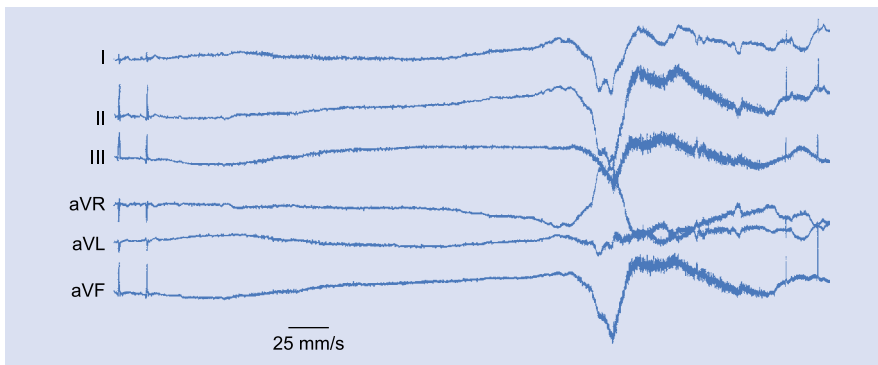


Abb. 2. EKG-Registrierung eines 19-jährigen Patienten mit über 50 bislang ungeklärten Synkopen während der Kipptisch-Untersuchung in 70°-Position nach 10 Minuten. Zu erkennen ist zunächst eine AV-Blockierung mit konsekutiver Asystolie von 20 Sekunden Dauer. Nach Flachlagerung des Patienten tritt wieder Sinusrhythmus ein.

Medikamentöse Optionen

Medikamentöse Therapieoptionen umfassen unter anderem Betablocker, Midodrin, Disopyramid, Scopolamin, Clonidin, Theophyllin, Fludrocortison, Ephedrin, Etilefrin oder Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und basieren dabei meist auf unkontrollierten Studien oder kontrollierten Kurzzeit-Studien [14, 25].

Unter der Vorstellung, die initial erhöhte Sympathikus-Aktivität zu dämpfen, werden häufig *Betablocker* in der Therapie der neurokardiogenen Synkope eingesetzt. Tatsächlich haben sich Betablocker in mehreren unkontrollierten Studien [26–31] und in einer kontrollierten Kurzzeitstudie [32] als wirksam erwiesen. Eine andere kontrollierte Kurzzeitstudie [33] und vor allem fünf Langzeitstudien [34–38] ergaben jedoch keinen Vorteil für die Patienten. Damit ist die Unwirksamkeit der Betablocker in der Therapie der neurokardiogenen Synkope – nach Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2001 – mit höchster Evidenz (Level A) gezeigt [14].

Der Wirkungsmechanismus von *Alpha-Adrenozeptoragonisten* wird auf ihre vasokonstriktiven Eigenschaften zurückgeführt. Etilefrin (Effortil®) hatte sich allerdings in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie als ineffektiv erwiesen [39]. Die Effizienz von Midodrin (Gutron®) wurde in mehreren Beobachtungsstudien [40–42], einer randomisierten Kurzzeit- [43] und einer Langzeitstudie [44] demonstriert.

Da auch zentrale serotoninerge, sympathikoinhibitorische Mechanismen in der Pathogenese der neurokardiogenen Synkope eine Rolle spielen dürften, wurde der Effekt von Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®) in einer großen Placebo-kontrollierten Studie geprüft [45]. Der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer erwies sich als wirksam. Eine Bestätigung durch andere Studien steht aber noch aus.

Schrittmacher-Therapie

Angesichts zum Teil beeindruckender Bradykardien oder Asystolien (Abb. 2) erscheint die Schrittmacherimplantation nahe liegend. Tatsächlich liegen drei große, randomisierte, Multicenter-Studien vor, die einen deutlichen Vorteil mit Zweikammer-Aggregaten aufzeigen. In der VASIS-Studie (Vasovagal syncope international study) erlitten über einen Zeitraum von 3,7 Jahren nur 5 % der Schrittmacher-Gruppe versus 61 % der konventionell behandelten Gruppe eine Synkope [46]. Die VPS-Studie zeigte eine Risikoreduktion von 85 % für die Schrittmacher-Patienten [47]. In einer dritten Studie, die Schrittmacher-Therapie mit Beta-Blocker-Medikation verglich, traten bei 4 % der Patienten der Schrittmacher-Gruppe Synkopen auf versus 26 % der Beta-Blocker-Gruppe [48]. Dem steht die noch nicht publizierte, bei der Jahrestagung der North American Society for Pacing and Electrophysiology 2002 vorgetragene VPS-II-Studie (North American vasovagal pacemaker study) entgegen. Alle Patien-

ten erhielten hier einen Schrittmacher, der nur in der Hälfte der Fälle aktiviert wurde. Nach 6 Monaten war lediglich ein nicht-signifikanter Trend erkennbar: 30 % der Gruppe mit aktiviertem Schrittmacher versus 40 % der Gruppe mit inaktiviertem Schrittmacher erlitten Rezidive. Die Indikation zur Zweikammer-Schrittmacher-Therapie sollte individuell, nur bei kardioinhibitorischem Typ, hoher Synkopen-Rezidivrate und nach Ausschöpfung der konservativen Therapie gestellt werden.

Literatur

1. Lüderitz B. Herzrhythmusstörungen. Diagnostik und Therapie. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1998.
2. Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med 2000;343:1856–62.
3. Day SC, Cook EF, Funderstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med 1982;72:15–23.
4. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001;37:1921–8.
5. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878–933.
6. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. Circulation 2000;102:2898–2906.
7. Klingenhöfen T. Autonome Dysfunktion und orthostatische Intoleranz. Internist 2002;43:1055–64.
8. V. Scheidt W. Synkope. In: Erdmann E (Hrsg): Klinische Kardiologie. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000:835–64.
9. Sharpey-Schafer EP. Emergencies in general practice: Syncope. BMJ 1956;1:506–9.
10. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, et al. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1993;21:1132–7.
11. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: augmented cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. J Am Coll Cardiol 1993;21:1193–8.
12. Koller ML, Meesmann M. Die neurokardiogene konvulsive Synkope-Differentialdiagnose, Pathophysiologie und Therapie anhand eines Fallberichts. Z Kardiol 2000;89:1032–8.
13. Linzer M, Yang EH, Estes M, Wang P, et al. Diagnosing syncope: Part 2: Unexplained syncope. Ann Intern Med 1997;127:76–86.
14. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J 2001;22:1256–1306.

15. Hust MH, Heck KF, Keim MW. Kipptisch-Test zur Diagnostik vasovagaler Synkopen. Dtsch Ärzteblatt 1999;96:1488–92.
16. Sagrista-Sauleda J, Romero B, Permanyer-Miralda G, Moya A, et al. Reproducibility of sequential head-up tilt testing in patients with recent syncope, normal ECG and no structural heart disease. Eur Heart J 2002;23:1706–13.
17. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. Circulation 2001;104:1261–7.
18. Sutton R, Petersen M. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. J Cardiovasc Electrophysiol 1995;6:569–76.
19. Krediet CTP, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, et al. Management of vasovagal syncope. Controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. Circulation 2002;106:1684–9.
20. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. Am J Cardiol 1997;80:1092–4.
21. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. A controlled study. Circulation 1999;100:1798–1801.
22. Reybrouck T, Heidebuchel H, van der Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:493–8.
23. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. Heart 1996;75:114–5.
24. Mtinangi B, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. Heart 1998;80:596–600.
25. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, Sakaguchi S, et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. Circulation 1999;100:1242–8.
26. Tonnesen G, Haft J, Fulton J, Rubenstein D. The value of tilt testing with isoproterenol in determining therapy in adults with syncope and presyncope of unexplained origin. Arch Intern Med 1994;154:1613–7.
27. Jhamb DK, Singh B, Sharda B, et al. Comparative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. Am Heart J 1996;132:608–11.
28. Biffi M, Boriani G, Sabatini P, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomized trial of metoprolol and clonidine. Heart 1997;77:268–72.
29. Cohen MB, Snow JS, Grasso V, et al. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. Am Heart J 1995;130:786–90.
30. Iskos D, Dutton J, Scheinman MM, Lurie KG. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. Am J Cardiol 1998;82:1121–4.
31. Muller G, Deal B, Strasburger JF, Benson DW Jr. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. Am J Cardiol 1993;71:592–5.
32. Mahanondo N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. Am Heart J 1995;130:1250–3.
33. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurally-mediated bradycardia/hypotension syndrome. Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol 1991;1:191–202.
34. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. Am J Cardiol 1992;70:339–42.
35. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman L, et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. Am J Cardiol 1996;78:536–9.
36. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, et al. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. Cardiologia 1998;43:833–7.
37. Flevary P, Livanis EG, Theodorakis GN, et al. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. J Am Coll Cardiol 2002;40:499–504.
38. Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 2001;37:554–7.
39. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncope recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. Circulation 1999;99:1452–7.
40. Mitro P, Trejbal D, Rybar AR. Midodrine hydrochloride in the treatment of vasovagal syncope. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:1620–4.
41. Klingenhoben T, Credner S, Hohnloser SH. Prospective evaluation of a two-step therapeutic strategy in neurocardiogenic syncope: Midodrine as second-line treatment in patients refractory to Beta-blockers. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:276–81.
42. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, et al. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. Am J Cardiol 2001;88:80–3.
43. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. Heart 1998;79:45–9.
44. Perez-Kugones A, Schweikert R, Pavia S, et al. Usefulness of Midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: A randomized control study. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:935–8.
45. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini O, Leonzio L, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1999;33:1227–30.
46. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: A multicenter randomized study. Circulation 2000;102:294–9.
47. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M, on behalf of the vasovagal pacemaker study investigators. The North American Vasovagal Pacemaker (VPS) Study. A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 1999;33:16–20.
48. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, for the Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. Circulation 2001;104:52–7.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Ceftazidim bei schweren Infektionskrankheiten in der Pädiatrie

Bernd H. Belohradsky, Michael Weiß und Kora Huber, München

Die Therapie schwerer nosokomialer Infektionen bei Kindern stellt für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar. Im Gegensatz zur Therapie bei erwachsenen Patienten stehen dem Pädiater weniger Substanzen zur Verfügung, da ein Teil der Antibiotika im Kindesalter nicht zugelassen oder sogar kontraindiziert ist. Zu den empfohlenen parenteralen Antibiotika gehören vor allem Breitspektrum-Penicilline (plus Beta-Lactamase-Inhibitor), Cephalosporine, Carbapeneme und Aminoglykoside. Ab den siebziger Jahren haben insbesondere die Cephalosporine zur Verbesserung der Therapieoptionen in der Pädiatrie beigetragen.

Das Breitspektrum-Cephalosporin Ceftazidim, ein Cephalosporin der Gruppe 3b, weist für die Behandlung schwerer pädiatrischer Infektionen eine Reihe von Vorteilen auf. Die Substanz ist vom Neugeborenen bis zum Adoleszenten nicht nur umfassend klinisch geprüft, sondern im Gegensatz zu einigen anderen Breitspektrum-Antibiotika auch zugelassen.

Ceftazidim verfügt auch nach langjährigem Einsatz über eine hohe Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern und eine gute Pseudomonas-Wirksamkeit. Prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studien wurden für viele Indikationen durchgeführt. Hierzu gehören schwere nosokomiale Infektionen (Atemwegs-

infektionen, Harnwegsinfektionen, schwere Haut-/Weichteilinfektionen inklusive Verbrennungen), Infektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber, Neugeborenen-Infektionen, Sepsis, Meningitis und Mukoviszidose. In der Pädiatrie gilt Ceftazidim international bei schweren Infektionen als eines der Standardantibiotika in kontrollierten Vergleichsstudien.

Umfangreiche Erfahrungen über viele Jahre im Klinikalltag sowie die dokumentierten Ergebnisse bei vielen tausend Patienten, die in prospektiven, kontrollierten, klinischen Studien behandelt wurden, bestätigen für Ceftazidim außerdem eine sehr gute Verträglichkeit und ein geringes Interaktionspotential.

Arzneimitteltherapie 2003;21:210-6.

Besonderheiten der Antibiotika-Therapie in der Pädiatrie

Im Gegensatz zur Antibiotika-Therapie bei Erwachsenen stehen dem Pädiater weniger Substanzen zur Verfügung. Dies gilt sowohl für die orale als auch für die parenterale Behandlung schwerer Infektionskrankheiten in der Klinik und in der Ambulanz. Zu den empfohlenen parenteralen Antibiotika gehören vor allem Breitspektrum-Penicilline (plus Beta-Lactamase-Inhibitor), Cephalosporine, Carbapeneme und Aminoglykoside. Ab den siebziger Jahren haben insbesondere die Cephalosporine zur Verbesserung der Therapieoptionen in der Pädiatrie beigetragen.

Da aus dieser Gruppe mittlerweile eine Vielzahl parenteraler Substanzen zur

Tab. 1. Anforderungen an eine antibiotische Initial-Therapie bei schweren Infektionen in der Pädiatrie

- Gute klinisch-infektiologische Dokumentation in intensivmedizinischen, onkologisch-hämatologischen und allgemeinmedizinischen Bereichen der Pädiatrie
- Dokumentierte Erfahrungen und Zulassung für alle Altersgruppen (inkl. Früh- und Neugeborene)
- Hohe Wirksamkeit und günstige Resistenzsituation gegenüber den relevanten Erregern
- Gute Verträglichkeit, geringes Interaktionspotential

Verfügung steht, hat die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) eine Einteilung der parenteralen Cephalosporine in verschiedene Gruppen vorgenommen [1–3]. Während die älteren Cephalosporine der Gruppe 1 (Cephalotin, Cefazolin) bei keiner pädiatrischen Indikation mehr als Mittel der Wahl empfohlen werden, haben die Cephalosporine der Gruppe 2 (Cefuroxim-Gruppe) und insbesondere der Gruppe 3 (3a = Cefotaxim-Gruppe, 3b = Ceftazidim-Gruppe) einen hohen Stellenwert bei der Therapie pädiatrischer Infektionen, die eine parenterale Behandlung erfordern [1, 4–6].

Die Anforderungen an eine antibiotische Therapie in der Pädiatrie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Unter Berücksichtigung der in Tabelle 1 genannten Kriterien reduziert sich die Zahl der in der Pädiatrie empfohlenen Cephalosporine auf die folgenden Substanzen:

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Bernd H. Belohradsky, Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie, Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Lindwurmstraße 4, 80337 München, E-Mail: Bernd.Belohradsky@kk-i.med.uni-muenchen.de

Tab. 2. Indikationen für Ceftazidim in der Pädiatrie (siehe auch Fachinformation)

Infektionen bzw. Infektionsverdacht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern, wenn mit den typischen Erregern schwerer nosokomialer Infektionen gerechnet werden muss:

- Sepsis, einschließlich Neugeborenensepsis
- Urosepsis, schwere Harnwegsinfektionen
- Schwere nosokomiale Pneumonien, vor allem Beatmungspneumonien
- Postoperative Infektionen
- Schwere Haut-, Weichteilinfektionen
- Infektionen nach Verbrennungen
- Infektionen bei neutropenischen Kindern mit malignen Erkrankungen
- Patienten mit Mukoviszidose
- Meningitis

Von den parenteralen Cephalosporinen der Gruppe 2 verfügt *Cefuroxim* über eine umfangreichere klinische Dokumentation bei pädiatrischen Infektionen als Cefotiam, das ebenfalls der Gruppe 2 zugeordnet wird. Empfohlene Indikationen sind zum Beispiel ambulant erworbene Pneumonie, HNO-Infektionen, Osteomyelitis, septische Arthritis oder Weichteilinfektionen. Andere Cephalosporine der Gruppe 2 werden nicht empfohlen und in der Pädiatrie nicht angewendet [4, 6].

Von den parenteralen Cephalosporinen der Gruppe 3, die im Vergleich zu Gruppe 2 über ein breiteres Wirkungsspektrum mit verbesserter Aktivität im gramnegativen Bereich verfügen, sind ebenfalls nur wenige Substanzen umfassend bei pädiatrischen Infektionen geprüft und zugelassen. Aus der Gruppe 3a (ohne zusätzliche *Pseudomonas*-Wirksamkeit) wird in erster Linie *Cefotaxim* empfohlen und – aufgrund potentieller Verträglichkeitsprobleme bei Kindern – mit Einschränkung *Ceftriaxon* [1, 4, 7–9].

Cephalosporine der Gruppe 3b (in Deutschland *Ceftazidim* und *Cefepim*) besitzen neben einer breiten Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Erreger zusätzlich eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, einem relevanten Infektionserreger nosokomialer Infektionen im Säuglings- und Kindesalter [3, 4]. Um-

fassend geprüft und für alle Altersgruppen vom Neugeborenen bis zum Adoleszenten zugelassen ist in der Gruppe 3b Ceftazidim (Tab. 2), das bei einer Vielzahl schwerer pädiatrischer Infektionen als ein Mittel der Wahl empfohlen wird [1, 4, 5]. Mit zusätzlicher *Pseudomonas*-Wirksamkeit stehen als weitere Breitspektrum-Antibiotika die Carbapeneme *Imipenem* und *Meropenem* für Kinder ab 3 Monate zur Verfügung (Fachinformationen Imipenem Stand Juni 1999 und Meropenem Stand Januar 2001). Das Kombinationspräparat *Piperacillin/Tazobactam* ist für Kinder von 2 bis 12 Jahren bei intraabdominellen Infektionen zugelassen (Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Stand Juni 2000). Im Folgenden werden die Indikationsgebiete und Erfahrungen mit Ceftazidim im Rahmen einer Bestandsaufnahme beschrieben.

Indikationsgebiete von Ceftazidim

Die initiale empirische Antibiotika-Therapie nosokomialer Infektionen erfolgt in der Regel kalkuliert ohne Kenntnis des Erregers, da zu Therapiebeginn noch kein mikrobiologischer Befund vorliegt. Die Wahl des Antibiotikums sollte sich an dem zu erwartenden Erregerspektrum und der aktuellen lokalen Resistenzsituation orientieren.

Ceftazidim hat seinen besonderen Stellenwert in der Pädiatrie aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern einschließlich hoher Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, der nach wie vor stabilen Resistenzsituation, den günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften einschließlich seiner guten Diffusionsrate in Gewebe und Liquor cerebrospinalis sowie der guten Verträglichkeit [5, 10, 11].

Haupteinsatzgebiete von Ceftazidim sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei Infektionen in intensivmedizinischen, onkologisch-hämatologischen und allgemeinmedizinischen Bereichen der Pädiatrie sowie der Kinderchirurgie wurde Ceftazidim umfangreich und erfolgreich angewandt und ausgewertet.

Bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen sowie Infektionen bei Verbrennungspatienten ist Ceftazidim insbesondere dann indiziert, wenn auch mit *Pseudomonas aeruginosa* gerechnet werden muss. Im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien wurde sowohl die Kombinations- als auch die Monotherapie klinisch geprüft. Je nach Studie und Indikation erfolgte zum Beispiel eine Kombination mit Aminoglykosiden, Flucloxacillin, Vancomycin, Clindamycin oder Metronidazol. In der Pädiatrie gilt Ceftazidim bei schweren Infektionen als eines der Standardantibiotika in kontrollierten Vergleichsstudien.

Infektionen bei neutropenischen Kindern mit malignen Erkrankungen

Die Dauer der febrilen Neutropenie ist bei Kindern in der Regel kürzer als bei Erwachsenen. Das Erregerspektrum wird durch Risikofaktoren (zum Beispiel Zentralvenenkatheter, Schwere der Neutropenie) beeinflusst. Mit einer geeigneten, kalkulierten, antibiotischen Initialtherapie entfiebert die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 72 Stunden [12]. In den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) sowie den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wird Ceftazidim vor allem auch aufgrund der umfassenden klinischen Dokumentation in kontrollierten Vergleichsstudien als ein Standardantibiotikum und ein Mittel der Wahl bei neutropenischen Patienten (Erwachsenen und Kindern) mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen empfohlen [1, 2, 4, 5].

In einer randomisierten Studie von Pizzo et al. bei insgesamt über 500 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen in der Neutropeniephase wurde eine Ceftazidim-Monotherapie mit einer Dreifachkombination aus Cefalotin, Carbenicillin und Gentamicin verglichen. Mit Ceftazidim alleine konnte mit einem Therapieerfolg von über 90 % ein vergleichbares Ergebnis wie mit der Dreifachkombination erzielt werden [13]. Sanders et al. überprüften im Rahmen einer Metaana-

lyse, inwieweit die Monotherapie mit Ceftazidim als gleichwertig mit einer Kombinationstherapie bei neutropenischen Patienten mit Fieber anzusehen ist. Die Resultate zeigen, dass die Kombinationstherapie keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Ceftazidim-Monotherapie aufweist [14].

Die beiden Therapieregime Ceftazidim in Kombination mit dem Aminoglykosid Amikacin oder Ceftazidim in Kombination mit dem Glykopeptid Vancomycin wurden in einer weiteren, kontrollierten, randomisierten Vergleichsstudie bei 148 granulozytopenischen Kindern mit malignen Erkrankungen und insgesamt 220 Fieberepisoden klinisch geprüft. Die Erfolgsraten waren vergleichbar gut in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede, wobei die Verträglichkeit unter der Gabe von Ceftazidim plus Amikacin besser war als die der Kombination mit Vancomycin [15]. Im Verlauf der Jahre hat sich Ceftazidim bei Kindern mit malignen Erkrankungen als ein Standardantibiotikum etabliert, mit dem neuere Substanzen verglichen werden (Tab. 3) [16–23].

Agaoglu et al. berichten 2001 über neutropenische Kinder mit den malignen Grunderkrankungen akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL) und solide Tumorerkrankungen, die in einer randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudie entweder mit der Standardkombination Ceftazidim plus Amikacin oder der Kombination Cefepim plus Netilmicin oder einer Meropenem-Monotherapie behandelt wurden. Insgesamt wurden 87 febrile neutropenische Episoden therapiert, wobei 60,9 % Fieber unklaren Ursprungs (FUO), 29,9 % mikrobiologisch dokumentierte Infektionen und 9,2 % klinisch dokumentierte Infektionen waren. Ein Therapieerfolg konnte in 79,3 %, 78,5 % und 73,3 % erzielt werden, die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Abb. 1) [22].

Chuang et al. verglichen eine Cefepim mit einer Ceftazidim-Monotherapie bei 120 neutropenischen Kindern mit malignen Erkrankungen. Ein vergleichbarer Therapieerfolg wurde bei 72 % der mit Ceftazidim behandelten Patienten und

Tab. 3. Klinische Studien zur Infektionsbehandlung bei neutropenischen Kindern mit malignen Erkrankungen

Autoren	Therapieregime im Vergleich CAZ versus		Fieberepisoden [n]
Pizzo et al., 1986	CAZ	CFLT + GENT + CARB	550
Viscoli et al., 1991	CAZ + AMI	CAZ + VANCO	220
Freifeld et al., 1995	CAZ	IMI	501
Charnas et al., 1997	CAZ + AMI	CFTR + AMI	364
Fleischhack et al., 2001	CAZ	MERO	375
Kebudi et al., 2001	CAZ	CEP	63
Mustafa et al., 2001	CAZ	CEP	104
Agaoglu et al., 2001	CAZ + AMI	CEP + NET und MERO	86
Chuang et al., 2002	CAZ	CEP	120

CAZ = Ceftazidim; CFLT = Cefalotin; GENT = Gentamicin; CARB = Carbenicillin; AMI = Amikacin; VANCO = Vancomycin; IMI = Imipenem; CFTR = Ceftriaxon; MERO = Meropenem; CEP = Cefepim; NET = Netilmicin

bei 69 % der mit Cefepim behandelten Patienten erzielt ($p = 0,95$) [23].

Nach Fleischhack und Bode kann Ceftazidim in Mono- und/oder Kombinationstherapie bei Patienten mit febriler Neutropenie empfohlen werden. Es werden ähnlich gute Ansprechraten wie bei Erwachsenen erzielt, bei insgesamt hoher Effektivität und guter Verträglichkeit. Sowohl bei neutropenischen Kindern mit Fieber unklarer Ursache (FUO) als auch bei klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten Infektionen wird eine gleich gute Wirksamkeit – unabhängig von der Grunderkrankung – dokumentiert [12].

Schwere nosokomiale Infektionen

Hospitalisierte Kinder mit akuten, schweren bakteriellen Infektionen werden in der Klinik empirisch mit Antibiotika behandelt, die das zu erwartende Erregerspektrum erfassen. Durch die Entwicklung von Breitspektrum-Antibiotika, die zusätzlich auch über eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* verfügen, wurde auch bei schweren nosokomialen Infektionen eine Monotherapie bei Kindern und Säuglingen möglich, die insbesondere unter dem Aspekt der Verträglichkeit Vorteile aufweist.

In einer prospektiven, multizentrischen Studie bei 185 hospitalisierten Kindern mit schweren Infektionen wie Sepsis,

unteren Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen und Haut-/Weichteilinfektionen wurde das Carbapenem-Antibiotikum Meropenem mit dem Breitspektrum-Cephalosporin Ceftazidim verglichen. Beide Therapieregime erzielten hohe klinische und bakteriologische Ansprechraten (Abb. 2) [24].

Schwere Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis

Schaad et al. untersuchten die Wirksamkeit von Cefepim im Vergleich zu Ceftazidim bei 299 pädiatrischen Patienten im Alter von einem Monat bis zu zwölf Jahren mit der Diagnose Pyelonephritis.

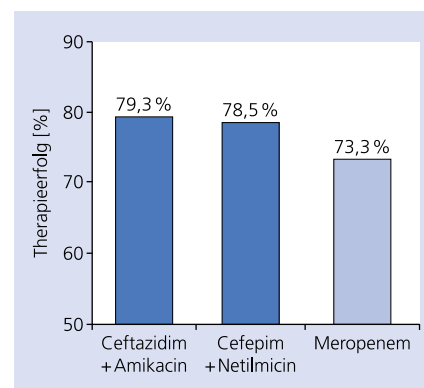


Abb. 1. Therapieerfolge [%] bei neutropenischen Kindern mit AML, ALL und soliden Tumoren: Antibiotika-Regime im Vergleich bei febrilen neutropenischen Episoden (n = 87): Fieber unbekannter Ursache (60,9%), mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (29,9%), klinisch dokumentierte Infektionen (9,2%) [nach 22]

Als Haupterreger waren *E. coli*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa* und *Klebsiella* spp. isoliert worden. Eine Erreger-Eradikation wurde bei 96 % beziehungsweise 94 % der Patienten erzielt, die klinische Erfolgsrate bei Studienende betrug in beiden Gruppen 93 %. Beide Präparate wurden gut vertragen. Bei 7 % der Patienten in der Ceftazidim-Gruppe und bei 9 % in der Cefepim-Gruppe wurde über unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet [25].

Therapie von Neugeboreneninfektionen

Die Anforderungen an ein Antibiotikum sind beim Neugeborenen anders als beim älteren Kind. In nahezu allen Aspekten der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bestehen Unterschiede. Das Erregerspektrum von Neugeborenen-Infektionen ist sehr breit gefächert und variiert in seiner Zusammensetzung [26]. Mit Ceftazidim wurden Studien zur klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei sehr jungen Säuglingen und Frühgeborenen durchgeführt [26–32]. In einer Untersuchung wurden 42 Neugeborene mit klinisch gesicherter Infektion im Rahmen einer kontrollierten Studie mit Ceftazidim behandelt (kalkulierte Initialtherapie) [26]. Beim unreifen Neugeborenen sind die Zeichen der Infektion oft uncharakteristisch und schwach ausgeprägt, und es ist nicht einfach, zwischen einem infizierten und nicht infizierten Kind zu unterscheiden. Am häufigsten wurde die Indikation aufgrund von re-

spiratorischen Problemen wie endotrachealer Sekretstauung oder wiederholten Apnoe-Anfällen und pathologischen Lungenbefunden im Thorax-Röntgenbild gestellt [26]. Die Untersuchung der pharmakokinetischen Parameter ergab, dass die Serumspitzenspiegel nach intramuskulärer Injektion um ein Vielfaches über den MHK_{90} -Werten für *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* lagen [26]. Bei der Behandlung mit Ceftazidim traten nur selten Nebenwirkungen auf. Nur bei 3 der 42 untersuchten Säuglinge fand sich eine vorübergehende Erhöhung laborchemischer Parameter der Leber- und Nierenfunktion [26]. Auch nach intravenöser Gabe von Ceftazidim (25 mg/kg alle 12 Stunden) lagen die gemessenen Ceftazidim-Serumspiegel bei Neugeborenen während des gesamten Therapieintervalls oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der häufigsten neonatalen Erreger [27].

In einer vergleichenden Studie von Odio et al. wurde gezeigt, dass Ceftazidim in der Behandlung invasiver Infektionen bei Neugeborenen wirksamer war als die Kombination aus Carbenicillin und Amikacin. So lag die Versagerrate unter Ceftazidim-Gabe mit 6,4 % (2 von 32) signifikant niedriger als bei der Kombination von Carbenicillin plus Amikacin mit 28,5 % (8 von 28) [29].

Die internationale, multizentrische Studie der European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), an der 15 Kliniken aus 12 Ländern teilnahmen, ist durch eine hohe Patientenzahl aus-

gewiesen. Ziel der randomisierten Studie bei 1 316 Früh- und Neugeborenen mit klinischem Sepsisverdacht war es, die Wirksamkeit und Zuverlässigkeit von Ceftazidim alleine oder in Kombination mit Ampicillin (in Kliniken, in denen *Listeria monocytogenes* oder Enterokokken ein Behandlungsproblem darstellten) mit der Kombination aus Ampicillin plus Aminoglykosid zu vergleichen.

Insgesamt wurden 1 316 Neugeborene behandelt. Bei 176 konnten Infektionen bakteriologisch nachgewiesen werden, 489 Kinder hatten klinisch dokumentierte Infektionen. Bei den Patienten mit nachgewiesenen Infektionen war die Heilungsrate mit Ceftazidim plus Ampicillin signifikant höher als bei Kindern derselben Klinik, die mit Ampicillin plus Aminoglykosid behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studie sind in Abbildung 3 dargestellt. Bakteriologisch nachgewiesene Infektionen waren Meningitis (n = 21), Sepsis (n = 93), Harnwegsinfektionen (n = 32) und andere (n = 30). Auch in dieser Studie erwies sich Ceftazidim als sehr gut verträglich, die Behandlung musste in keinem Fall wegen einer Nebenwirkung abgebrochen werden. Es wurde keine Zunahme an resistenten Stämmen unter der Ceftazidim-Therapie registriert [30].

Erfahrungen mit Ceftazidim bei bakterieller Meningitis

Bei Neugeborenen stellen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie Frühgeburtlichkeit und/oder niedriges Geburtsgewicht die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Meningitis dar. Die Erkrankung kann bereits bei der Geburt, aber auch zu jeder anderen Zeit des ersten Lebensmonats beginnen [5]. Da die Meningitis bei Neugeborenen zumeist im Rahmen einer Sepsis entsteht, sind Symptome aller Organsysteme möglich, einschließlich einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung. Die sofortige kausale Antibiotika-Therapie bei noch unbekanntem Erreger und die intensivmedizinische Behandlung vitaler Dysfunktionen sind die beiden notwendigen Maßnahmen. Die Initialtherapie

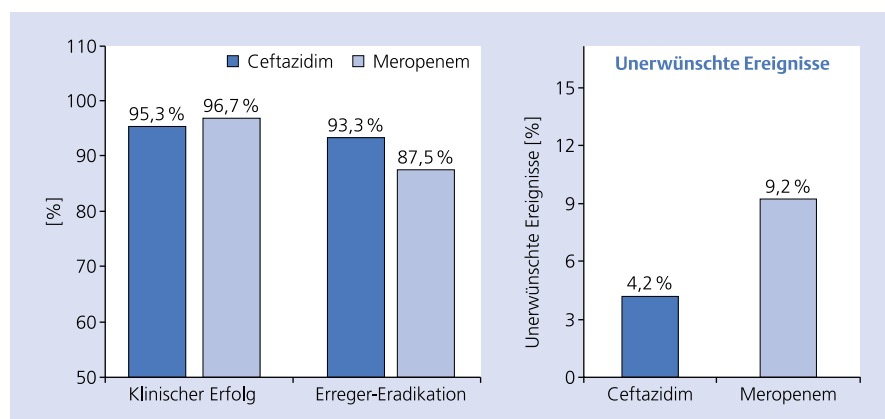


Abb. 2. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftazidim im Vergleich zu Meropenem bei 185 hospitalisierten Kindern mit schweren Infektionen (Sepsis, untere Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen) [nach 24]

bei Neugeborenen muss bei noch nicht bekanntem Erreger bei Neugeborenen neben B-Streptokokken auch gramnegative Erreger erfassen [5]. Empfohlen wird die Kombination eines Cephalosporins der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftazidim) mit einem Breitspektrum-Penicillin (Ampicillin oder Piperacillin). Zusätzlich kann mit einem Aminoglykosid, insbesondere bei schwerstkranken Patienten, kombiniert werden [5, 33].

Die Wirksamkeit von Ceftazidim wurde in der Studie von de Louvois et al. bei 22 Neugeborenen mit bakteriologisch nachgewiesener Meningitis klinisch geprüft [30]. Der überwiegende Teil der Patienten erhielt eine Kombination aus Ceftazidim und Ampicillin (n = 15), sieben Patienten wurden mit einer Ceftazidim-Monotherapie behandelt. Aufgrund der Erfahrungen bei septischen Neugeborenen, einschließlich der Diagnose Meningitis, empfiehlt Schaad, insbesondere in Kliniken, in denen Aminoglykosidresistenz und nosokomiale Stämme häufig sind, die initiale Kombination aus Ampicillin (oder Amoxicillin) plus einem Cephalosporin der Gruppe 3 wie Cefotaxim oder Ceftazidim [29, 31]. Die Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit denen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur Therapie der Neugeborenen-Meningitis [33].

Weitere Erfahrungen mit Ceftazidim liegen bei der Pseudomonas-Meningitis vor. In einer Studie von Marone et al. wurden zehn Meningitis-Patienten (7 Kinder, 3 Erwachsene), von denen sieben bereits erfolglos mit anderen Antibiotika vorbehandelt waren, über mindestens 7 bis maximal 49 Tage mit Ceftazidim behandelt. Bei sechs Patienten wurde zusätzlich Amikacin gegeben. Für insgesamt acht Patienten konnte eine klinische und bakteriologische Heilung dokumentiert werden, zwei weitere Patienten wurden durch einen Wechsel der Initialtherapie geheilt [34].

Kinder im Alter von fünf Tagen bis sieben Jahren mit der Diagnose Pseudomonas-Meningitis wurden in einer Studie von Rodriguez et al. mit Ceftazidim behandelt. Drei der insgesamt zehn Pa-

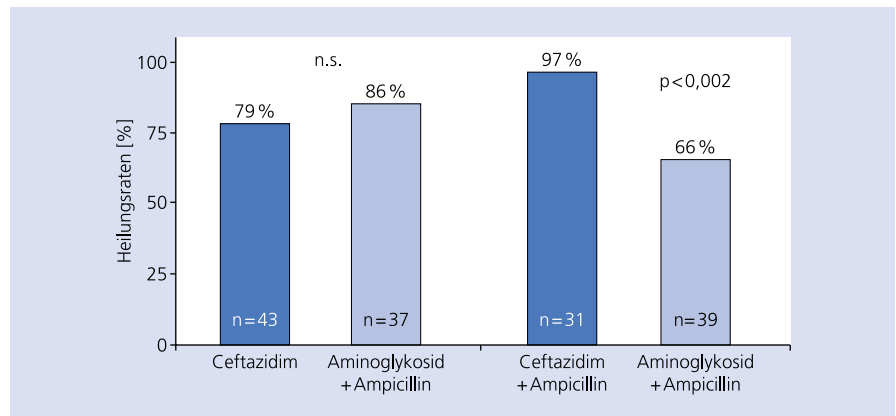


Abb. 3. ESPID-Studie bei Neugeborenen: Heilungsraten bei bakteriologisch nachgewiesenen Infektionen (Der Vergleich Ceftazidim + Ampicillin vs. Aminoglykosid + Ampicillin wurde in Kliniken durchgeführt, in denen *Listeria monocytogenes* oder Enterokokken ein Behandlungsproblem darstellten.) [30]

tienten erhielten zusätzlich ein Aminoglykosid. Insgesamt konnte bei neun Kindern eine Erregerelimination und bei sieben Kindern eine klinische Heilung erzielt werden [35].

Hatch et al. untersuchten die Wirksamkeit von Ceftazidim bei pädiatrischen Patienten mit Meningitis, bei denen 17-mal *Haemophilus influenzae*, einmal *Streptococcus pneumoniae* und einmal *Neisseria meningitidis* nachgewiesen worden war. Von den insgesamt neunzehn Kindern mit einem Durchschnittsalter von 12,5 Monaten waren acht vor dem Ceftazidim-Therapiebeginn mit einem anderen Antibiotikum vorbehandelt worden. In allen Fällen konnte ein klinischer und bakteriologischer Erfolg erzielt werden [36].

Mukoviszidose

In Deutschland leben derzeit etwa 8 000 Mukoviszidose-Patienten. Wurden die Betroffenen in der Vor-Antibiotika-Ära nur zwei bis drei Jahre alt, erreichten sie in den 70er Jahren im Durchschnitt bereits das zwölfte Lebensjahr. Heute liegt die mittlere Lebenserwartung bei 29 Jahren, und über ein Drittel der Mukoviszidose-Patienten hat das Erwachsenenalter erreicht. Pulmonale Komplikationen stehen bei den erwachsenen Mukoviszidose-Patienten im Vordergrund und sind in über 90 % der Fälle für die Sterblichkeit verantwortlich [37]. Erste Schädigungen der Bronchialschleimhaut können bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten,

im Folgenden kommt es durch die sich ständig wiederholenden Entzündungen zu einer irreversiblen Schädigung des Lungenparenchyms. Aufgrund der chronischen Infektion strömen vermehrt neutrophile Granulozyten in die Lunge ein, die Proteasen bilden und damit entscheidend zur Destruktion des Lungengerüsts beitragen. Während bei sehr jungen Mukoviszidose-Patienten meist Staphylokokken und *Haemophilus influenzae* als Haupterreger gelten, steht mit zunehmendem Alter und Fortschreiten der Krankheit *Pseudomonas aeruginosa* an erster Stelle. Neben verbesserten Ernährungsbedingungen, effizienter Physiotherapie und Pankreasenzym-Ersatztherapie haben bei der Erhöhung der Lebenserwartung die Antibiotika einen entscheidenden Beitrag geleistet.

Insbesondere mit Fortschreiten der Erkrankung und dem gehäufteten Auftreten von *P. aeruginosa* reduziert sich die Zahl der zur Verfügung stehenden Antibiotika. Bei Mukoviszidose werden vor allem *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine der Gruppe 3b sowie Carba-peneme und Chinolone (Ciprofloxacin) eingesetzt, entweder als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid.

Bei Mukoviszidose-Patienten gehört Ceftazidim in Kombination mit Tobramycin zu den seit Jahren am häufigsten eingesetzten Antibiotika-Regimen. Die Wirksamkeit von Ceftazidim wurde in mehreren kontrollierten klinischen Studien bei dieser Indikation nachgewiesen

[38–42]. So konnten Permin et al. zeigen, dass Patienten, die mit Ceftazidim-Monotherapie behandelt worden waren, ein bis zwei Monate nach Therapieende signifikant bessere Lungenfunktionsparameter aufwiesen als Patienten der Vergleichsgruppe, die mit einer Kombination aus einem Breitspektrum-Penicillin plus Aminoglykosid (Carbenicillin und Tobramycin) therapiert worden waren. Die Überprüfung und Kontrolle der MHK-Werte zeigte weiterhin, dass die Resistenzentwicklung mit dieser Kombination rascher zunahm als mit einer Ceftazidim-Monotherapie [42]. Eine Überwachung der Resistenzentwicklung ist bei Mukoviszidose von besonderer Bedeutung, da die Patienten über Jahre mit Antibiotika über einen längeren Zeitraum behandelt werden. Im Rahmen einer prospektiven mikrobiologischen Studie wurde die Empfindlichkeit von *Pseudomonas aeruginosa*, isoliert von Mukoviszidose-Patienten, gegenüber Ceftazidim und Cefepim vergleichend untersucht. Getestet wurden 231 *P. aeruginosa*-Stämme, die innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten isoliert worden waren. Insgesamt waren 8,7 % der Isolate gegenüber Ceftazidim und 16,4 % gegenüber Cefepim resistent ($p = 0,01$) [43].

Der erfolgreiche Einsatz von Ceftazidim, verabreicht als Dauerinfusion bei ambulanten Patienten, konnte mittlerweile durch klinische Studien und umfangreiche Erfahrungen auch in der klinischen Praxis bestätigt werden. Vinks et al. behandelten nach Gabe einer Ceftazidim-Bolusinjektion (15 mg/kg KG) mit einer pumpengetriebenen Dauerinfusion über 21 Tage. Der klinische Erfolg, definiert als Gewichtszunahme, Besserung der Lungenfunktion und des subjektiven Befindens, wurde zu 84 % als hervorragend und zu 8 % als gut bis mäßig bewertet [44].

Generell gibt es bei der Mukoviszidose-Therapie zwei verschiedene Strategien:

- Strategie A: Akutbehandlung der Exazerbation: Antibiotika-Behandlung nur bei akuter Exazerbation, in der Klinik durchzuführen
- Strategie B: Zyklische Antibiotika-Therapie:

- Regelmäßige Antibiotika-Behandlung (alle 3 Monate 2 Wochen lang)
- Unabhängig vom klinischen Infektionszustand
- Verhinderung von Exazerbationen
- Ambulant durchführbar

In einer Untersuchung von Jensen et al. konnte bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Lungeninfektion durch zyklische Anti-*Pseudomonas*-Behandlung eine deutlich höhere kumulative Überlebensrate erzielt werden als bei den Patienten, die ihre Antibiotika-Therapie nur bei akuter Exazerbation erhielten [45].

Schlussfolgerungen

- Ceftazidim wurde und wird bei Infektionen in intensivmedizinischen, onkologisch-hämatologischen und allgemeinmedizinischen Bereichen der Pädiatrie und Kinderchirurgie erfolgreich angewendet und umfassend infektiologisch ausgewertet.
- Die Substanz ist bei allen Altersgruppen der Pädiatrie, vom Frühgeborenen und Neugeborenen bis zum Adoleszenten, umfangreich klinisch geprüft und zugelassen und wird von deutschen und internationalen Fachgesellschaften bei vielen Indikationen als ein Mittel der Wahl empfohlen.
- Eine Monotherapie wurde in zahlreichen Studien mit guten Therapieerfolgen klinisch geprüft, bei einigen Indikationen, zum Beispiel Sepsis, wird eine Kombinationstherapie bevorzugt.
- Trotz des langjährigen Einsatzes verfügt Ceftazidim über eine günstige Resistenzsituation gegenüber einem breiten, gramnegativen und grampositiven Erregerspektrum. Die Resistenzsituation muss in allen Behandlungseinheiten kontinuierlich überprüft werden. Diese Forderung gilt für alle relevanten Antibiotika.
- Die nach wie vor gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit ist ein wichtiger zusätzlicher Vorteil.
- Umfangreiche klinisch-infektiologische und pharmakokinetische Er-

fahrungen bestätigen für Ceftazidim die sehr gute Verträglichkeit und ein geringes Interaktionspotential in der pädiatrischen Anwendung.

Literatur

1. Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Cephalosporine zur parenteralen Applikation. *Chemother J* 1994;3:101–15.
2. Naber KG, Vogel F und eine Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 1999;8:3–49.
3. Vogel F, Scholz H. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 2000;9:3–23.
4. Weiß M, Belohradsky BH. Parenterale Cephalosporine in der Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilk* 1995;143:535–45.
5. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. DGPI-Handbuch, 3. Aufl. München: Futuramed Verlag, 2000.
6. Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 10. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, 2000.
7. Neu HC. Third generation cephalosporins: safety profiles after ten years of clinical use. *J Clin Pharmacol* 1990;30:396–403.
8. Martin E, Fanconi S, Kählin P, et al. Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr* 1993;152:552–8.
9. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppele H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988;II: 1411–3.
10. Belohradsky BH, Weiß M, Sölder B. Efficacy of modern parenteral cephalosporins for empiric therapy of severe infections with *Staphylococcus aureus* as a possible causative agent. 7th International Congress for Infectious Diseases; 1996 June 10–13; Hongkong; Poster.
11. Milatovic D, Braveny I. Infektionen. 6. erweiterte Auflage. München: MMV Med Verlag, 1997.
12. Fleischhack G, Bode J, Kokert S, et al. Therapie von Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Onkologie* 1997;3(Suppl. 1):S44–8.
13. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, et al. A randomized trial comparing combination antibiotic therapy to monotherapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552–8.
14. Sanders JW, Neil RP, Morre RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: A metaanalysis. *J Infect Dis* 1991;164:907–16.
15. Viscoli C, Moroni C, Boni L, et al. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991;13:397–404.
16. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer

- patients: a randomised comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165–76.
17. Avril M, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Antinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:63–73.
 18. Nucci M, Biasoli I, Braggio S, et al. Ceftazidime plus amikacin plus teicoplanin or vancomycin in the empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Oncol Rep* 1998;5:1205–9.
 19. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, et al. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:362–9.
 20. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I, et al. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:434–41.
 21. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of pediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:841–53.
 22. Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S, et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic patients with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001;13:281–7.
 23. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, et al. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:203–9.
 24. Principi N, Marchisio P, Barber I, et al. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. *J Chemother* 1998;10:108–13.
 25. Schaad U, Eskola J, Kafetzis D et al. Cefepime vs ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Ped Infect Dis J* 1992;17:639–44.
 26. De Louvois J. Erfahrungen mit Ceftazidim in der Therapie von Neugeboreneninfektionen. *Infection* 1987;15(Suppl 4):209–13.
 27. Low DC, Bissenden JG, Wise R. Ceftazidime in neonatal infection. *Arch Dis Child* 1985;60:360–4.
 28. Pollock I, Mulhall A, de Louvois J, et al. Ceftazidime in the treatment of neonatal infections. *J Hosp Inf* 1985;6:158–65.
 29. Odio CM, Umana MA, Saenz A, et al. Comparative efficacy of ceftazidime vs. carbenicillin and amikacin for treatment of neonatal septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:371–7.
 30. De Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1 316 cases of suspected sepsis in the newborn. *Eur J Pediatr* 1992;151:876–84.
 31. Schaad UB. Etiology and management of neonatal bacterial meningitis. In: Schönfeld H, Helwig H (eds). *Bacterial Meningitis. Antibiot Chemother Basel: Karger, 1992;45:192–200.*
 32. Van den Anker JN, Schoemaker RC, van der Heijden BJ, et al. Once-daily versus twice-daily administration of ceftazidime in the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;9:2048–50.
 33. Helwig H, Noack R. Diagnostik und antimikrobielle Therapie der bakteriellen Meningitis. Empfehlungen der AG „ZNS-Erkrankungen“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DG-PI). *Chemother J* 1996;5:157–9.
 34. Marone P, Concia E, Maserati R, et al. Ceftazidime in the therapy of pseudomonal meningitis. *Chemotherapy* 1985;4:289–92.
 35. Rodriguez W, Khan WN, Cochetto DM, et al. Treatment of pseudomonas meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:83–7.
 36. Hatch D, Overturf GD, Kovacs A, et al. Treatment of bacterial meningitis with ceftazidime. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:416–20.
 37. Pforte A, Reinhardt D. Mukoviszidose bei Erwachsenen. *Münch Med Wochenschr* 1999;17:220–5.
 38. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The cystic fibrosis study group. *Ped Infect Dis J* 1997;16:97–105.
 39. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, et al. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:858–65.
 40. Pedersen SS, Pressler T, Pedersen M, et al. Immediate and prolonged clinical efficacy of ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 1986;18:133–7.
 41. De Boeck K, Breysem L. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infections in cystic fibrosis with high or conventional doses of ceftazidime. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:407–9.
 42. Permin H, Koch C, Hoiby N, et al. Ceftazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(Suppl A):313–23.
 43. Robinson CA, Kuhn RJ, Craigmyle J, et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime versus ceftazidime in patients with cystic fibrosis. *Pharmacother* 2001;21:1320–4.
 44. Vinks AA, Brimicombe RW, Heijerman HGM, et al. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients treatment: clinical outcome, microbiology, and pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:125–33.
 45. Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N, et al. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:526–32.

Klinische Studien

EPHESUS-Studie

Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie reduziert Sterblichkeit nach Herzinfarkt

50 Patienten mit Herzinfarkt müssen zusätzlich mit Eplerenon behandelt werden, um pro Jahr einen kardiovaskulären Todesfall zu verhindern. Mit dem selektiven Aldosteron-Antagonisten traten Gynäkomastie, Impotenz und Menstruationsprobleme nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo.

In der randomisierten *EPHESUS-Studie* (Eplerenone's neurohormonal efficacy and survival study) mit etwa 6600 Patienten wurde die zusätzliche Wirkung des Aldosteron-Antagonisten Eplerenon (InspraTM, in Deutschland noch nicht zugelassen) bei Patienten nach Herzinfarkt mit linksventrikulärer Auswurfraction < 40 % und pulmonaler Stauung (pulmonary congestion) untersucht. Eplerenon

soll selektiver an Mineralocorticoid-Rezeptoren binden als Spironolacton und keine antiandrogenen und progestagenen Nebenwirkungen haben.

Die Patienten erhielten einmal täglich 25 bis 50 mg (im Mittel 43 mg) Eplerenon oder Placebo zusätzlich zu einer Therapie aus ACE-Hemmer, Betablocker, Acetylsalicylsäure und CSE-Hemmer. Die beiden primären Endpunkte waren

zum einen Tod jedweder Ursache und zum anderen kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder ventrikulärer Arrhythmie.

Beide *primären Endpunkte* traten in der Eplerenon-Gruppe im Vergleich zu Placebo während der Studiendauer von 16 Monaten signifikant seltener auf (Tab. 1): Für Tod wurde das relative Risiko um 15 % gesenkt und für die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Hospitalisierung um 13 %. Diese Ergebnisse waren in den vordefinierten Subgruppen weitgehend gleich. Die *sekundären Endpunkte* Gesamtsterblichkeit plus alle Hospitalisierungen, kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit und die Anzahl der Episoden von Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen traten ebenfalls signifikant seltener auf (Tab. 1).

Unerwünschte Ereignisse insgesamt (Tab. 1) traten mit Eplerenon nicht häufiger auf als mit Placebo, am häufigsten waren eine respiratorische Dysfunktion, gastrointestinale Beschwerden und eine metabolische Dysfunktion. Schwere *Hyperkaliämien* waren jedoch mit Eplerenon signifikant häufiger, Hypokaliämien traten dagegen seltener auf. Menstruationsprobleme, Gynäkomastie oder Impotenz waren mit Eplerenon nicht häufiger als mit Placebo.

Tab. 1. Ergebnisse der EPHESUS-Studie. RR: Relative Risikoreduktion, NNT: Number needed to treat

	Eplerenon (n = 3313)	Placebo (n = 3319)	p-Wert	RR	NNT [pro Jahr]
Primäre Endpunkte					
Gesamtsterblichkeit	14,4 %	16,7 %	0,008	15 %	50
Kardiovaskuläre Sterblichkeit/ Hospitalisierung	26,7 %	30,0 %	0,002	13 %	33
Sekundäre Endpunkte					
Gesamtsterblichkeit/alle Hospitalisierungen	52,1 %	55,2 %	0,02	8 %	
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	12,3 %	14,6 %	0,005	17 %	
Alle Hospitalisierungen					
Patienten	45,0 %	46,1 %	0,20	5 %	
Episoden			0,12	6 %	
Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen					
Patienten	18,3 %	19,6 %	0,09	9 %	
Episoden			0,03	13 %	
Unerwünschte Wirkungen					
Respiratorische Dysfunktion	22,0 %	24,3 %			
Gastrointestinale Beschwerden	19,9 %	17,7 %			
Metabolische Dysfunktion	17,2 %	19,2 %			
Schwere Hyperkaliämie	5,5 %	3,9 %	0,002		
Schwere Hypokaliämie	8,4 %	13,1 %	< 0,001		
Menstruationsprobleme	0,4 %	0,4 %	1,0		
Gynäkomastie	0,5 %	0,6 %	0,70		
Impotenz	0,9 %	0,9 %	1,0		

Quellen

Pitt B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

Bertram Pitt. Eplerenone post-AMI heart failure efficacy and survival study: Primary results of the EPHESUS trial. Pressekonferenz „Heart Failure“, 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 31. März 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Primärprävention

CSE-Hemmer auch bei nur leicht erhöhten Cholesterol-Werten wirksam

Hypertoniker mit drei oder mehr weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren profitieren auch dann von einem CSE-Hemmer, wenn ihre Cholesterolwerte unter 250 mg/dl liegen, so die Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie (Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial lipid-lowering arm). Herzinfarkte und tödliche koronare Herzerkrankungen wurden mit der niedrigsten Dosis Atorvastatin (Sortis®) um mehr als ein Drittel, Schlaganfälle um mehr als ein Viertel reduziert. Schwere unerwünschte Ereignisse waren nicht häufiger als mit Placebo.

Hochrisiko-Patienten mit Hypertonie und nicht oder nur mäßig erhöhten Cholesterol-Werten wurden in der ASCOT-LLA-Studie zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit erfolgreich mit einem CSE-Hemmer behandelt. Untersucht wurde die Wirkung von 10 mg Atorvastatin (Sortis®) täglich oder Placebo auf den kombinierten primären Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt und tödlicher koronarer Herzkrankheit bei über 10000 Patienten mit einem Gesamtcholesterol von weniger als 250 mg/dl. Die Patienten hatten einen Bluthochdruck von unbehandelt über 160 mm Hg systolisch oder 100 mm Hg diastolisch (behandelt 140 oder 90 mm Hg) sowie drei oder mehr

kardiovaskuläre Risikofaktoren. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem kardiovaskuläre und alle Todesfälle, Schlaganfälle und Herzinsuffizienz. Sowohl der primäre Endpunkt als auch die Anzahl der Schlaganfälle wurde mit Atorvastatin signifikant reduziert, sodass der doppelblinde Lipid-Arm der ASCOT-Studie nach 3,3 Jahren vorzeitig geschlossen wurde. Atorvastatin reduzierte das relative Risiko für den primären Endpunkt um 36 %, das absolute Risiko lag bei 1,9 % gegenüber Placebo mit 3,0 % (Tab. 1). Zur Verhinderung eines Ereignisses mussten damit etwa 95 Patienten über 3,3 Jahre behandelt werden. In 6 der 18 Subgruppen, darunter Frauen (n = 1942) und Diabetiker (n =

ASCOT-LLA

Primärprävention der koronaren Herzkrankheit
Atorvastatin 10 mg versus Placebo
Patienten: Gesamtcholesterol < 250 mg/dl, mindestens drei Risikofaktoren für KHK; n = 10305
Primärer Endpunkt: Nicht-tödlicher Herzinfarkt und tödliche KHK

2532), war der Vorteil für Atorvastatin nicht signifikant.

Der sekundäre Endpunkt tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall wurde signifikant um 27 % reduziert (Tab. 1). Die Gesamtsterblichkeit wurde dagegen nicht signifikant gesenkt. Die weiteren sekundären Endpunkte wurden bis auf Herzinsuffizienz reduziert. Die Unterschiede wären wahrscheinlich bei Fortführung der Studie über die geplanten 5 Jahre größer ausgefallen.

Die Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, von tödlichen Krebserkrankungen und Leber-Enzym-Erhöhungen unterschied sich zwischen dem CSE-Hemmer und Placebo nicht signifikant. Mit Atorvastatin trat eine nicht-tödliche Rhabdomyolyse bei einem alkoholabhängigen Patienten mit kürzlicher fiebriger Erkrankung auf.

Tab. 1. Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie. RR: Relatives Risiko, NNT: Number needed to treat (über 3,3 Jahre)

	Atorvastatin (n = 5168)	Placebo (n = 5137)	RR	p-Wert	NNT
Primärer Endpunkt					
Ereignisse	100	154	0,74	0,0005	95
Absolutes Risiko	1,9 %	3,0 %			
Sekundäre Endpunkte					
Tödlicher/nicht tödlicher Schlaganfall					
Ereignisse	89	121	0,73	0,0236	
Absolutes Risiko	1,7 %	2,4 %			
Gesamtsterblichkeit					
Ereignisse	185	212	0,87	0,1694	
Absolutes Risiko	1,7 %	2,4 %			
Kardiovaskuläre Ereignisse	7,5 %	9,5 %	0,79	0,0005	
Koronare Ereignisse	3,4 %	4,8 %	0,71	0,0005	
Nicht-tödliche Herzinfarkte/ tödliche koronare Herzkrankheit	1,7 %	2,7 %	0,62	0,0005	
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	1,4 %	1,6 %	0,90	0,5066	
Herzinsuffizienz	0,8 %	0,7 %	1,13	0,5794	

Quellen

- Sever PS. The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial: Morbidity-mortality outcome from lipid-lowering in a hypertensive population. 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 2. April 2003.
- Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361: 1149-58.
- Lindholm LH, et al. What are the odds at ASCOT today? Lancet 2003;361:1144-5.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Koronararterienstenosen

Sirolimus-Beschichtung beseitigt das Risiko von In-Stent-Stenosen

Auch bei langen Läsionen in kleineren Gefäßen beseitigt eine Beschichtung mit Sirolimus das Risiko von Restenosen in Stents. In herkömmlichen Stents liegt das Risiko einer Restenose hier bei 44 %. Patienten überstehen die nächsten 9 Monate nach der Stent-Implantierung mit Sirolimus zu 96 % ohne weitere kardiale Ereignisse, so das Ergebnis der C-Sirius-Studie (The Canadian multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions).

Ziel der C-Sirius-Studie war der Vergleich der Offenheit der Koronararterien mit Sirolimus-freisetzenden oder nicht beschichteten Stents. Untersucht wurde an je 50 Patienten der primäre Endpunkt minimaler Lumendurchmesser nach 8 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem größere kardiale Ereignisse nach 9 Monaten, Restenosen im Stent und in Läsionen, der Nutzen einer Prädilatation oder von direktem Stenting und die Kosteneffektivität.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer stabilen oder instabilen Angina pectoris oder dokumentierten stillen Ischämie und einer einzelnen neuen koronaren Läsion zwischen etwa 15 und 32 mm Länge sowie einer Stenose von

50 bis 100 % in einem Gefäß mit etwa 2,5 bis 3,0 mm Durchmesser. In der Sirolimus-Gruppe waren etwas mehr Patienten mit Bluthochdruck ($p = 0,52$) und unter einer Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten ($p = 0,42$). Nach 8 Monaten betrug der minimale Lumendurchmesser in den Sirolimus-freisetzenden Stents im Durchschnitt noch 2,46 mm und in den unbeschichteten Stents nur noch 1,50 mm ($p < 0,001$). Der Lumenverlust mit Sirolimus lag bei 0,09 mm und in herkömmlichen Stents bei 1,01 mm. Zu einer Restenose kam es bei keinem der beschichteten und 42 % der unbeschichteten Stents. Größere kardiale Ereignisse nach 9 Monaten traten mit dem Sirolimus-Stent bei 4 % (2) der Patienten und bei 18 %

(9) mit dem unbeschichteten Stent auf ($p = 0,05$). Grenzwertig signifikant war auch die Anzahl perkutaner koronarer Interventionen zur Revaskularisierung der Ziel-Läsion (TLR-PCI; 2 vs. 1, $p = 0,05$) und von Zielgefäß-Versagen (TVF; 9 vs. 2, $p = 0,05$).

Als Schlussfolgerung zogen die Studienautoren, dass Patienten mit langen Läsionen in kleinen Gefäßen ein hohes Risiko für angiographische Restenosen von 44 % haben und dass Sirolimus-freisetzende Stents bei diesen Patienten das Risiko von In-Stent-Stenosen beseitigen. Mit dem Sirolimus-Stent liegt das Ereignis-freie Überleben nach 9 Monaten bei 96%. Die positiven Ergebnisse für Sirolimus-Stents aus der RAVEL- und der SIRIUS-Studie können damit auf lange Läsionen in kleineren Gefäßen übertragen werden.

Quelle

Erick Schampaert. The Canadian multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: C-Sirius, im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 2. April 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Akutes Koronarsyndrom

Enoxaparin als Zusatztherapie mindestens gleich wirksam wie UFH

Enoxaparin ist mindestens gleich wirksam wie unfractioniertes Heparin (UFH) als Zusatztherapie für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, die Tirofiban und Acetylsalicylsäure erhalten. Dies ergab die A-bis-Z-Studie, in der mit Enoxaparin 8,4 % der Patienten ein erneutes Ereignis erlitten und mit UFH 9,4 %. Schwere Blutungen waren mit Enoxaparin nicht signifikant häufiger.

Das niedermolekulare Enoxaparin ist unfractioniertem Heparin bei akuten Koronarsyndromen in Wirksamkeit und Handhabung überlegen, wenn nicht mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten therapiert wird. Auch für die Kombination mit Glykoprotein-IIb/IIIa-

Rezeptorantagonisten bei Hochrisiko-Patienten mit geplantem Eingriff gab es Hinweise auf die Überlegenheit von Enoxaparin.

In der ersten Phase der A-bis-Z-Studie (Aggrastat to Zocor trial) wurde daher der kombinierte Einsatz von Tirofiban

(Aggrastat®) und Enoxaparin (Clexane®) beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung untersucht. In der zweiten Phase wird der frühe höher dosierte Einsatz des CSE-Hemmers Simvastatin (Zocor®) 3 bis 6 Monate nach dem Akutereignis mit einer niedrigeren Dosis des CSE-Hemmers verglichen.

Im ersten Teil der Studie erhielten Hochrisiko-Patienten mit akutem Koronarsyndrom entweder 1 mg/kg/12 h Enoxaparin oder Gewichts-adjustiert unfractioniertes Heparin zusätzlich zu Tirofiban und Acetylsalicylsäure. Es wurde 30 Tage nachbeobachtet. *Studienziel* war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit nach 7 Tagen bei der Häufigkeit des primären Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt oder refraktärer Ischämie.

Tab. 1. Ergebnisse der Aggrastat-bis-Zocor-Studie (A-bis-Z-Studie). RR: Relatives Risiko

	Enoxaparin (n = 2026)	UFH (n = 1961)	p-Wert	RR
Primärer Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, refraktäre Ischämie)	169 (8,4 %)	184 (9,4 %)	0,23	0,88
Sekundäre Endpunkte				
Tod	1,1 %	0,9 %		1,26
Myokardinfarkt	3,6 %	4,4 %		0,82
Refraktäre Ischämie	4,0 %	4,9 %		0,82
Notfall-Revaskularisierung	5,1 %	5,2 %		0,98
Rezidivierende Ischämie	1,1 %	1,9 %		0,58
Unerwünschte Wirkungen				
Blutungen insgesamt	3,1 %	2,2 %	0,093	
Größere Blutungen	0,9 %	0,4 %	0,076	
Transfusionsbedarf	21	15	0,405	

Nach der Intention-to-treat-Analyse trat der *primäre Endpunkt* bei 8,4 % der Patienten mit Enoxaparin und 9,4 % mit UFH ein (Tab. 1). Es zeigte sich da-

mit ein Trend zur Überlegenheit von Enoxaparin, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Die Ereignisrate entspricht derjenigen in vorherigen Studi-

en (PRISM, PRISM-PLUS, ACUTE-2, TACTICS-TIMI-18). Bei den *sekundären Endpunkten* Tod, Myokardinfarkt, refraktäre Ischämie, Notfall-Revaskularisierung und rezidivierende Ischämie ergab sich jeweils ebenfalls ein positiver Trend zugunsten von Enoxaparin (Tab. 1).

Enoxaparin war auch unter dem Aspekt der Sicherheit mit unfractioniertem Heparin vergleichbar (Tab. 1): Blutungen insgesamt waren mit Enoxaparin nicht signifikant häufiger als mit UFH. Ein Trend zugunsten von UFH bei den größeren Blutungen war ebenfalls nicht signifikant. Transfusionen waren in der Enoxaparin-Gruppe ebenfalls häufiger notwendig.

Quellen

Blazing MA. The A-Phase of the Aggrastat to Zocor trial. 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 1. April 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Therapiehinweise

Hypercholesterolämie

Therapie mit Ezetimib in der Praxis

Ein großer Teil der Patienten mit Dyslipidämie erreicht trotz Therapie nicht die angestrebten LDL-Zielwerte. Der maximale Umfang der LDL-Cholesterolsenkung mit CSE-Hemmern ist begrenzt. Hier steht mit Ezetimib (Ezetrol®) eine sichere Option für die Kombinationstherapie zur Verfügung.

Nur 38 % der Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhalten, erreichen damit auch die vorgesehenen LDL-Cholesteroll-Zielwerte. Das ergab L-TAP (Lipid treatment assessment project), in dem bei 4880 amerikanischen Patienten mit Dyslipidämie untersucht wurde, ob diese ihr Therapieziel erreichten. Die Therapie war bei 68 % der Patienten mit niedrigem Risiko (Ziel-LDL-Cholesteroll < 160 mg/dl), bei 37 % mit hohem Risiko ohne

koronare Herzkrankheit (Ziel-LDL-Cholesteroll < 130 mg/dl) und bei 18 % der Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit (Ziel-LDL-Cholesteroll < 100 mg/dl) erfolgreich.

Bei familiärer Hypercholesterolämie sollten Betroffene und Verwandte ersten Grades auf LDL-Cholesteroll-Werte < 100 mg/dl eingestellt werden. Es gibt Hinweise für den Nutzen einer noch aggressiveren LDL-Cholesteroll-Senkung für Hochrisikopatienten, die zurzeit in

klinischen Studien genauer untersucht werden.

Für eine Kombinationstherapie zur Cholesteroll-Senkung gibt es vor diesem Hintergrund mehrere Gründe:

- Die erreichbare LDL-Cholesteroll-Senkung mit CSE-Hemmern ist begrenzt, sie liegt zwischen 30 % mit Lovastatin (Mevinacor®) und 54 % mit Atorvastatin (Sortis®). Mit dem potentesten Wirkstoff Atorvastatin erreichen bei niedrigeren LDL-Cholesteroll-Ausgangswerten bis 250 mg/dl etwa 71 % der Patienten den Zielbereich, bei hohen Werten über 365 mg/dl sind es noch 3 %. Mit der 80-mg-Dosierung kann bei der Kombination mit Ezetimib das LDL-Cholesteroll um 61 % gesenkt werden.
- Nach längerer Behandlungsdauer mit einem CSE-Hemmer steigt der LDL-Cholesteroll-Wert wieder an. Diese

Entwicklung ist bereits nach 3 Monaten feststellbar, dauert jedoch über 9 Monate an. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht nur um Compliance-Probleme. Nach Therapiepausen kommt es bei erneuter Therapie zu einer stärkeren Senkung mit wieder allmählichem Wirkungsverlust.

- Die Verdopplung der CSE-Hemmer-Dosis von 10 mg auf 20 mg und 40 mg sowie bei Atorvastatin und Simvastatin auf 80 mg senkt die LDL-Cholesteroll-Werte jeweils um weitere 6 %. Der Effekt der höchsten Dosis kann bei Zugabe von Ezetimib zur 10-mg-Dosierung direkt erzielt werden, er wird nach zwei Wochen bei maximaler Wirkung von Ezetimib erreicht.
- In der Praxis werden CSE-Hemmer überwiegend in niedrigen Dosierungen

gen bis 20 mg täglich verschrieben. Die Kombinationstherapie kann mit der 10-mg-Dosierung erfolgen.

Die Therapie mit Ezetimib kann zusätzlich zu einem CSE-Hemmer erfolgen, wenn dieser die LDL-Cholesteroll-Werte nicht ausreichend senkt. Zur Initialtherapie mit Ezetimib ist die Kombination aus 10 mg CSE-Hemmer und 10 mg Ezetimib geeignet. Studienergebnisse belegen, dass die Kombination von Ezetimib mit 10 mg des CSE-Hemmers vergleichbare Ergebnisse erbringt wie die höchste CSE-Hemmer-Dosis. Für die Verringerung einer höheren CSE-Hemmer-Dosis bei Zugabe von Ezetimib liegen bisher keine Daten vor.

Eine Dosiserhöhung von Ezetimib über 10 mg einmal täglich führt nicht zu einer wesentlichen Wirkungssteigerung (maximal 2 bis 3 %) und ist nicht vor-

gesehen. Die Wirkung von Ezetimib blieb in Studien über 3 Jahre konstant erhalten.

Quelle

Peter Bosiljanoff, München. „Erfahrungen mit Ezetrol® in Deutschland“, Pressekonferenz veranstaltet von Merck Schering Plough im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 29. März 2003.

Chris Allen, Whitehouse Station/New Jersey, Thomas Sudhop, Bonn, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin. Ezetrol™: Therapeutic partnership in lipid management: Better together, Closed research update Ezetrol™, veranstaltet von Merck Schering Plough im Rahmen der 52nd Annual Scientific Session des American College of Cardiology, Chicago, 31. März 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren

Pegfilgrastim in fixer Dosierung

Im Januar dieses Jahres wurde ein neuer Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) eingeführt. Der Wirkstoff Pegfilgrastim (Neulasta®) entspricht pegyliertem Filgrastim. Pegfilgrastim hat den Vorteil, dass eine einmalige subkutane Gabe in fixer, also nicht Körpergewichts-bezogener Dosierung einen Tag nach Beginn der Chemotherapie ausreicht, um die Dauer einer schweren Neutropenie ebenso zu reduzieren wie Filgrastim 5 µg/kg/Tag; febrile Neutropenien kommen möglicherweise noch seltener vor.

Eine häufige unerwünschte Wirkung zytotoxischer Chemotherapien ist die schwere Neutropenie – ein Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 500/µl. Patienten mit Neutropenie haben ein erhöhtes Infektionsrisiko und sind müde und geschwächt. Gefürchtet ist auch die Komplikation einer febrilen Neutropenie, also ein Abfall der neutrophilen Granulozyten und zusätzliches Fieber. Bei Taxan-haltigen Schemata, die beispielsweise bei Mammakarzinom zunehmend und zu immer früheren Zeitpunkten eingesetzt werden, entsteht beispielsweise bei 30 bis 40 % der Patienten eine febrile Neutropenie.

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) stimulieren die Differenzierung unreifer Granulozyten zu

neutrophilen Granulozyten, außerdem stimulieren sie die Freisetzung pluripotenter Stammzellen aus dem Knochenmark und verlängern die Überlebenszeit der Granulozyten von 3 bis 4 auf etwa 24 Stunden, da G-CSF-Rezeptoren auch bei der Steuerung der Apoptose beteiligt sind.

Durch die Gabe gentechnisch hergestellter G-CSF wird die Dauer einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie verkürzt, und es entstehen weniger febrile Neutropenien. Auf diese Weise erhofft man sich, bei Patienten mit hoch dosierter Chemotherapie die Letalität durch Infektionen senken zu können. Außerdem sollen Neutropenie-bedingte Dosisreduktionen oder Verzögerungen im Therapieschema verhindert werden,

die zu einer geringeren Wirkung der Chemotherapie führen können.

Filgrastim (Neupogen®) ist ein mit gentechnisch veränderten E.-coli-Stämmen hergestelltes G-CSF-Molekül, bestehend aus 175 Aminosäuren. Ein Problem bei der Anwendung dieser Substanz ist die kurze Halbwertszeit (3–4 h), die die tägliche oder sogar zweimal tägliche Gabe erfordert, außerdem ist die Körpergewichts-bezogene Dosierung aufwendig.

Eine Weiterentwicklung von Filgrastim ist Pegfilgrastim (Neulasta®); hier ist das Filgrastim-Molekül an ein 20-kDa-Polyethylenglykol-Polymer gebunden.

Leitlinien zum Einsatz von G-CSF gibt es zum Beispiel von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Internet unter: www.asco.org

Die Übersicht „**Rationale Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF**“ vom Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (www.onkosupport.de) ist veröffentlicht im **Chemotherapie Journal** (Chemother J 2003;12:4-12).

Pegfilgrastim hat eine deutlich längere Halbwertszeit, da durch die Pegylierung fast keine Ausscheidung über die Nieren mehr erfolgen kann. Pegfilgrastim scheint hauptsächlich über eine Neutrophilen-vermittelte Clearance eliminiert zu werden, welche bei höheren Dosierungen eine Sättigung erreicht. Somit sinkt die Serumkonzentration von Pegfilgrastim, sobald die Zahl der neutrophilen Granulozyten steigt (Selbstregulation, Abb. 1). Insofern ist nicht zu erwarten, dass die Elimination durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen beeinträchtigt wird.

Pegfilgrastim wird als einmalige subkutane Injektion in einer fixen Dosierung von 6 mg gegeben, üblicherweise 1 Tag nach der Chemotherapie. Das Arzneimittel ist als Fertigspritze im Handel.

Ergebnisse der Phase-III-Studien

Pegfilgrastim und Filgrastim wurden in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien verglichen bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine Chemotherapie (Doxorubicin 60 mg/m², Docetaxel 75 mg/m² am Tag 1) erhalten hatten. In der einen Studie bekamen die Patientinnen der Pegfilgrastim-Gruppe 100 µg/kg Pegfilgrastim (n = 154), in der anderen Studie bekamen sie Pegfilgrastim in einer fixen Dosierung von 6 mg (n = 77), verglichen wurde in beiden Studien mit Filgrastim 5 µg/kg/Tag (n = 156 bzw. 77). Primärer Studienendpunkt war jeweils die Dauer einer schweren Neutropenie (neutrophile Granulozyten < 500/µl) im ersten Therapiezyklus. Dabei ergaben sich keine Unterschiede bei der mittleren Dauer

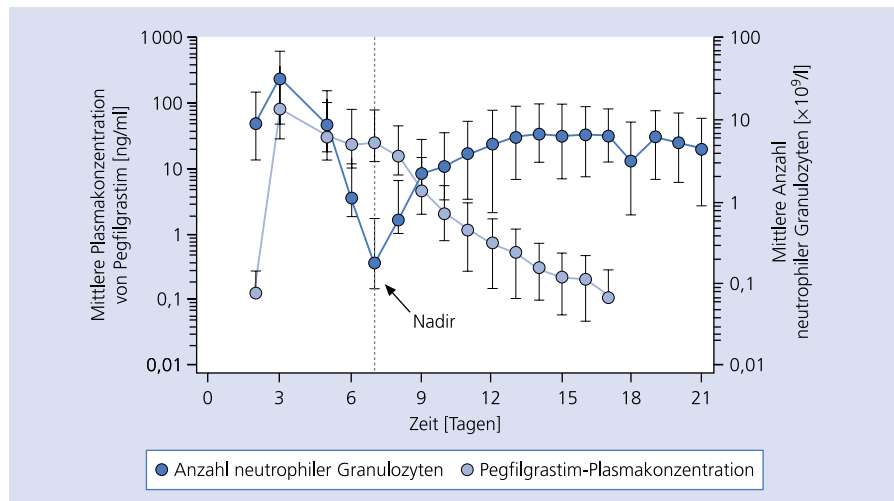


Abb. 1. Mittlere Plasmakonzentrationen von Pegfilgrastim und absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Chemotherapie (n = 73) nach einer einmaligen Injektion von 6 mg Pegfilgrastim

schwerer Neutropenien (1,8 vs. 1,7 und 1,6 vs. 1,8 Tage). In der Studie mit der fixen Pegfilgrastim-Dosis wurden die Ergebnisse außerdem bei Gruppen mit verschiedenem Körpergewicht analysiert, dabei wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (Tab. 1). Ein sekundärer Endpunkt war in beiden Studien die Häufigkeit febriler Neutropenien, diese traten bei Pegfilgrastim seltener auf. In der Studie mit Pegfilgrastim 100 µg/kg traten in der Pegfilgrastim-Gruppe zu 9 % febrile Neutropenien auf gegenüber 18 % in der Filgrastim-Gruppe (p = 0,029). In der anderen Studie traten in der Gruppe mit fixer Pegfilgrastim-Dosis 13 % und in der Filgrastim-Gruppe 20 % febrile Neutropenien auf (nicht signifikant). Eine Analyse der gepoolten Daten ergibt 11 % (Pegfilgrastim) versus 19 % (Filgrastim) febrile Neutropenien.

Ein weiterer primärer Endpunkt war in beiden Studien die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim. Häufige Nebenwirkung einer G-CSF-Therapie sind Knochenschmerzen (etwa 26 %), die aber zum Beispiel mit Paracetamol behandelbar sind. Knochenschmerzen waren in beiden referierten Studien in jeweils beiden Gruppen gleich häufig.

Quellen

- Prof. Dr. med. Karl Welte, Hannover, Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Göttingen, Dr. med. Christian Jackisch, Marburg, Prof. Dr. med. Ulrike Nitz, Düsseldorf. Pressekonferenz zur Einführung von Neulasta® (Pegfilgrastim) „Die neue Form der Selbstverteidigung – mehr Schutz für Patienten unter Chemotherapie“, veranstaltet von der Firma AMGEN®, Hamburg 30. Januar 2003.
- Holmes FA, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:727-31.
- Green MD, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration Pegfilgrastim versus daily Filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14:29-35.

Bettina Polk,
Stuttgart

Tab. 1. Dauer schwerer Neutropenien in Tagen im ersten Chemotherapiezyklus, nach Körpergewichtsklassen analysiert

Körpergewicht der Patienten	Filgrastim (5 µg/kg/Tag)	Pegfilgrastim (fixe Dosierung: 1 x 6 mg)
46–62 kg (n = 21 bzw. 20)	1,8	1,6
63–71 kg (n = 19 bzw. 23)	1,6	2,3
72–80 kg (n = 17 bzw. 14)	1,8	1,7
80–132 kg (n = 18 bzw. 20)	1,2	1,7

Parkinson-Krankheit

Konzept der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation fraglich

Die Stimulation dopaminergener Neuronen führt zu langfristigen metabolischen Reaktionen, was das verbreitete Konzept, eine möglichst kontinuierliche dopaminerge Stimulation zu erreichen, etwas in Frage stellt. Dennoch haben COMT-Hemmer, die den Abbau von Levodopa hemmen und damit die Halbwertszeit verlängern, wie Entacapon, einen positiven Einfluss auf die Therapie zum Beispiel bei Patienten mit Fluktuationen – sie verkürzen die sogenannten „Off-Zeiten“, in denen die Patienten motorische Schwierigkeiten haben.

Als ein wichtiges zukünftiges Konzept für die Parkinson-Therapie wird vielfach die „kontinuierliche dopaminerge Stimulation“ angesehen. Es geht davon aus, dass man mit einer kontinuierlichen anstelle einer pulsartigen Stimulation der striatalen Dopamin-Rezeptoren die Spätkomplikationen hinauszögern oder sogar vermeiden kann. Demnach wären Levodopa-Präparate oder auch Dopaminagonisten geeignet, die eine lange Halbwertszeit haben. Weitere Möglichkeit ist die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern zu Levodopa (Entacapon, Comtess®), die den Abbau von Levodopa durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu inaktiven Metaboliten hemmen. Gegen das Prinzip der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation spricht allerdings,

dass dopaminerge Rezeptoren G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind, deren Stimulation ohnehin zu langfristigen metabolischen Reaktionen und andauernden Funktionsänderungen der Nervenzelle führt.

In einer experimentellen Studie an Affen wurde die Rate der Dyskinesien unter Levodopa (kurze Halbwertszeit), Apomorphin (kurze Halbwertszeit) und Pergolid (lange Halbwertszeit) verglichen. Bei Einsatz äquipotenter Dosierungen kam es unter Levodopa zu mehr Dyskinesien als unter den beiden Dopaminagonisten – unabhängig von deren Halbwertszeit. Dies zeigt, dass es zwischen Levodopa und Dopaminagonisten Unterschiede im Dyskinesie auslösenden Potential geben muss, die unabhängig von der Plasmahalbwertszeit sind.

Dennoch bleibt bei den meisten Parkinson-Patienten eine Levodopa-Therapie früher oder später unumgänglich. Zum Beispiel kann es unter Dopaminagonisten zu *psychotischen Entgleisungen* kommen, besonders bei Patienten, die außerdem an Demenz leiden. Bei Umstellung auf Levodopa bessern sich die psychiatrischen Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Depressionen oder Angst unter Umständen sofort. Außerdem reicht im fortgeschrittenen Stadium die Wirkung der Agonisten meist nicht aus.

Bei Patienten mit Levodopa-Therapie kann die Wirkung durch Zusatz eines COMT-Hemmers optimiert werden: Bei Patienten mit Fluktuationen (Wirkungsschwankungen) kann durch Entacapon eine Verlängerung der „On-Zeiten“, also des Anteils eines Tages, an dem der Patient auf die Therapie anspricht, und eine Verkürzung der „Off-Zeiten“ erreicht werden. Außerdem kann durch COMT-Hemmer Levodopa eingespart werden.

Quelle

Prof. Dr. P. Riederer, Würzburg, Prof. Dr. M. Gerlach, Würzburg, Prof. Dr. W. Oertel, Marburg, Prof. L. Lachenmayer, Hamburg, Dr. G. Ulm, Kassel, Prof. Dr. G. Deuschl, Kiel. „Moderne L-Dopa-Therapie – optimiert durch COMT-Hemmung“, Satellitensymposium, veranstaltet von der Firma Orion Pharma im Rahmen des 3. Deutschen Parkinsonkongresses, Dresden, 7. März 2003.

Bettina Polk, Stuttgart

Erektile Dysfunktion

Neuer PDE-5-Hemmer: Vardenafil

81,1 % der Männer mit erektiler Dysfunktion hatten nach Einnahme von Vardenafil eine für einen Orgasmus ausreichende Erektion. Dies ergab eine offene Studie mit 398 Männern, die individuell angepasst 5 mg, 10 mg oder 20 mg Vardenafil eingenommen haben.

Vardenafil unter Praxisbedingungen

Die Wirksamkeit von Vardenafil (Levitra®) wurde unter Praxis-Bedingungen untersucht: 398 Männer mit erektiler Dysfunktion, im Mittel 56 Jahre alt, erhielten in einer offenen Studie zu Beginn 10 mg Vardenafil täglich bei Be-

darf. Nach 2 und nach 6 Wochen hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, die Vardenafil-Dosis individuell auf 20 mg zu erhöhen, auf 5 mg zu reduzieren oder die 10 mg beizubehalten. Die Erektionsfähigkeit wurde mit der IIEF-Skala (International index of erec-

tile function), ein Fragebogen mit 15 Fragen, beurteilt. Bei den 104 Teilnehmern, die bei der 10-mg-Dosis blieben, verbesserte sich die Erektionsfähigkeit zwischen Woche 6 und 10 nicht mehr, diese Patienten waren ja auch offensichtlich mit der 10-mg-Dosis zufrieden. Bei den 29 Patienten, die die Dosierung nach 6 Wochen auf 20 mg erhöhten, wurde die Erektionsfunktion weiter verbessert (Abb. 1). Insgesamt erreichten nach 10 Wochen 70 % der Männer eine „normale Erektionsfunktion“ nach der IIEF-Skala. Zum Zeitpunkt der jeweils letzten Datenerhebung berichteten 91,8 % über eine Verbesserung der Erektionsfähigkeit (GAQ = global as-

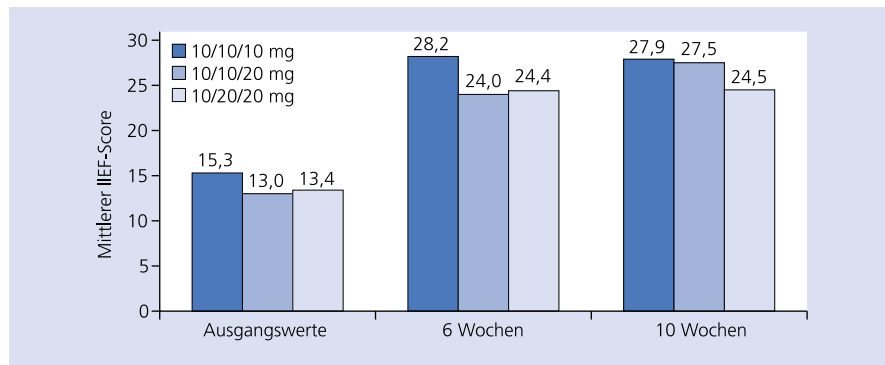


Abb. 1. Mittlere IIEF-Werte bei Patienten mit erektiler Dysfunktion nach Einnahme von Vardenafil in individuell angepasster Dosis zu Beginn der Studie, nach 6 und 10 Wochen

Tab. 1. Pharmakokinetische Unterschiede der Phosphodiesterase-Hemmer

	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil
Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration im Mittel [h]	0,66 (0,25–3,0)	1,16 ± 0,99	2,0
Halbwertszeit [h]	4–5	3–5	17,5

sessment questionnaire), bei 90,4 % gelang das Eindringen in die Scheide und bei 81,1 % war die Dauer der Erektion ausreichend für eine Ejakulation. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Kopfschmerzen bei 25 Patienten (6 %) und Gesichtsrötung bei 24 Patienten (6 %), verstopfte Nase und Dyspepsie kamen jeweils bei 2 % der Patienten vor. Insgesamt brachen 9 (2 %) Patienten die Studie wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig ab.

Einnahme mit einer Mahlzeit

Bei Vardenafil wurden minimal (< 15 %) verringerte AUC-Werte gefunden, wenn die Substanz zusammen mit einer mittel-fetten Mahlzeit eingenommen wurde. Bei Einnahme von Vardenafil nach einem fettreichen Frühstück wurde die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration um etwa 1 Stunde verzögert.

Unterschiede zu Sildenafil und Tadalafil

Vardenafil hemmt wie Sildenafil (Viagra®) und Tadalafil (Cialis®) selektiv die Phosphodiesterase 5. Die Wirksamkeit der drei Substanzen ist ähnlich und beträgt zwischen 70 und 75 %, Unterschiede bestehen in Wirkungsdauer und

Zeit bis zum Wirkungseintritt. Sildenafil und Vardenafil wirken schneller, aber kürzer, Tadalafil wirkt wesentlich länger, aber der Wirkungseintritt kommt etwas später (Tab. 1). Außerdem gibt es interindividuelle Unterschiede in Häufigkeit und Ausmaß von Nebenwirkungen, sodass zu erwarten ist, dass Patienten mit erektiler Dysfunktion und ihre Partnerinnen alle drei Substanzen ausprobieren werden und die für sie geeignetste Substanz auswählen werden.

Quellen

Prof. Dr. Hartmut Porst, Hamburg, Dr. Axel-Jürg Potempa, München, Dr. Ulrike Brandenburg, Aachen, Pressekonferenz „Vardenafil – der neue PDE-5-Hemmer bewährt sich in der Praxis“, veranstaltet von Bayer Vital GmbH und GlaxoSmithKline im Rahmen des 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, Hamburg, 1. bis 4. Dezember 2002.
 Francesco Montorsi, Mailand, Italien, Anneliese Schwenkhagen, Hamburg, Stanley Althof, Beachwood, Ohio, USA, Irwin Goldstein, Boston, Massachusetts, USA. Symposium „The PDE5 revolution – improving patient success“, veranstaltet von Bayer Vital GmbH und GlaxoSmithKline im Rahmen des 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, Hamburg, 1. bis 4. Dezember 2002.

Bettina Polk, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
 Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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