

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 10
Oktober 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. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

DMP Diabetes: Keine Anhäufung von Weisheit, sondern eine Begrenzung des Irrtums

289

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Eberhard Stengele, Bad Krozingen

Antithrombotische Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt

290

Kombination von Acetylsalicylsäure und Antikoagulanzen?

Übersichten

Eberhard Grube und Lutz Büllfeld, Siegburg

Medikamenten-beschichtete Stents zur Therapie koronarer Stenosen

292

Aktueller Stand klinischer Erfahrungen

Ulrich Jehn, München, und Christian Friedrich Jehn, Berlin

Tumorkachexie – Ursachen und Wege ihrer Überwindung

298

Möglichkeiten und Grenzen der parenteralen Ernährung

Consensus

Susanne Wasielewski, Münster

Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms

308

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

311

Schmerztherapie: Sumatriptan intranasal bei Clusterattacken
Bakterielle Meningitis: Dexamethason verbessert die Prognose

Aus Forschung & Entwicklung

312

Monoklonale Antikörper: Natalizumab reduziert Läsionen bei multipler Sklerose
Chemotherapie-induziertes Erbrechen: Neurokinin-Antagonisten als Antiemetika

Therapiehinweise

316

Ertapenem: Behandlung intraabdomineller Infektionen
HIV-Therapie: Atazanavir: einmal täglich und kaum Einfluss auf die Blutfette
HCV bei HIV-Patienten: Doppelinfektion verschlechtert die Prognose
Pharmakovigilanz: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Klinik
Renale Dysfunktion nach Herztransplantation: Prävention durch Mycophenolat-mofetil und niedrig dosiertes Ciclosporin?

Impressum

320

DMP Diabetes: Keine Anhäufung von Weisheit, sondern eine Begrenzung des Irrtums

Nun ist es endlich da! Von den einen gewünscht, ja geradezu herbeigesehnt als sinnvolles Instrument zur Optimierung des Diabetes-Managements, von den anderen strikt abgelehnt und als Staatsmedizin verteufelt. Die Rede ist vom Disease-Management-Programm (DMP) Diabetes mellitus.

Die Erfinder – Politiker, Gesundheitsberater und Krankenkassen – wollen mit diesem Instrument gleichzeitig zwei Ziele verfolgen, nämlich eine Optimierung der Versorgung bei gleichzeitiger Kostenreduzierung. Doch vieles spricht dafür, dass es sich dabei um inverse Ziele handelt; denn eine bessere Behandlung dürfte zunächst einmal höhere Therapiekosten zur Folge haben. Ob durch die Verhinderung von Spätkomplikationen langfristig Einsparungen zu erreichen sind, wird sich erst zeigen müssen.

Der Streit über Details des DMP geht, wie die vielfältigen Diskussionsbeiträge bei der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zeigen, mit unveränderter Schärfe weiter. Umstritten ist nicht nur der Ziel-HbA_{1c}-Wert, sondern auch der Weg dorthin, also das Spektrum der einsetzbaren Medikamente. Und gerade hier dürften die eigentlichen Probleme beginnen, nämlich wenn es darum geht, die Empfehlungen des DMP in die alltägliche Praxis umzusetzen.

Frei nach Brecht könnte man sagen: DMP soll nicht die Weisheit anhäufen, sondern dem Irrtum eine Grenze setzen. So ist es durchaus sinnvoll, primär den Einsatz nur solcher Medikamente zu empfehlen, deren Nutzen und Sicherheit in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen ist. Deshalb werden für die Monotherapie auch nur drei Wirkstoffgruppen zur Blutzucker senkenden Behandlung empfohlen, nämlich Schweine- oder Human-Insulin, der Sulfonylharnstoff Glibenclamid und das Biguanid Metformin, Letzteres insbesondere für adipöse Patienten. Gleichzeitig werden damit aber eine Reihe innovativer Substanzen – Acarbose, Glitazone und Insulin-Analoga – ausgeschlossen.

So wird erwartet, dass innerhalb der nächsten drei Jahre bei mehr als 70 % der Patienten eine Umstellung auf die genannten Substanzen erfolgt, ansonsten droht die Regressfalle.

Sicher werden viele Ärzte diese strengen Empfehlungen als wesentlichen Eingriff in die Therapiefreiheit empfinden. Auch muss befürchtet werden, dass damit Diabetiker von innovativen Therapiestrategien ausgeschlossen bleiben.

Doch sind durch die Vorgaben des DMP wirklich andere Wirkstoffe grundsätzlich von der Verordnung ausgeschlossen? Kurze Antwort: Nein. Denn der Verordnungstext lässt zwei wesentliche Ausnahmen zu, wobei jedoch bestimmte Voraussetzungen bei Verwendung nicht genannter Medikamente erfüllt sein müssen. Dazu gehören:

- Kontraindikationen gegen einen Sulfonylharnstoff oder Metformin
- Patientenpräferenz
- Information des Patienten zur Frage der Risikoreduktion klinischer Endpunkte

Somit bleibt ein Hintertürchen, die beim einzelnen Patienten bewährten Medikamente weiterhin zu verordnen. Um bei einer externen Therapieüberprüfung die Beantwortung eventueller Fragen nach der Indikation solcher Substanzen zu erleichtern, empfiehlt sich allerdings eine genaue Dokumentation, aus der die im Einzelfall zur Verordnung führende Indikation nachvollzogen und die erfolgte Aufklärung über die noch ausstehende Risikoreduktion klinischer Endpunkte nachgewiesen werden kann. Sicher ein enormer bürokratischer Aufwand. Doch Sie werden ihn erbringen müssen, wenn Sie der Meinung sind, dass die bisherige Behandlung auch unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualität für Ihren Patienten genau das Richtige war, und deshalb keinen Anlass sehen, die bewährte Medikation zu verändern. Nur so können Sie einem drohenden Regress entgegen. Das Kürzel DMP steht eben auch für „Diese Menge Papier“.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Antithrombotische Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt

Kombination von Acetylsalicylsäure und Antikoagulanzen?

Eberhard Stengele, Bad Krozingen

Zur antithrombotischen Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt gibt es im Prinzip zwei Therapieoptionen, deren Wirksamkeit gut dokumentiert ist, Acetylsalicylsäure und Cumarine.

Arzneimitteltherapie 2003;21:290-1.

In der Praxis überwiegt zur antithrombotischen Behandlung nach Herzinfarkt der Einsatz von Acetylsalicylsäure als Plättchenaggregationshemmer (PAH). Durch irreversible Acetylierung der Plättchen-cyclooxygenase 1 wird die Thromboxan-A₂(TXA₂)-Biosynthese gehemmt und damit die durch TXA₂ induzierbare Plättchenaggregation weitgehend unterbunden. TXA₂ wirkt proaggregatorisch und vasokonstringierend. Durch andere Induktoren wie *Thrombin* können Thrombozyten aber weiter zur Aggregation gebracht werden.

Die Plättchenaggregationshemmung nach Myokardinfarkt führt zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und der Mortalität (Übersicht mit Metaanalyse in [1]). Die absolute Risikoreduktion beträgt je nach Parameter bis zu 2 %, die relative bis zu 28 % (Abb. 1).

Weniger üblich ist die *orale Antikoagulation* mit Cumarinen. Substanzen wie Phenprocoumon oder Warfarin hemmen aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zu Vitamin K die Synthese von Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX, X) und damit letztendlich des Gerinnungsaktivators Thrombin.

In der WARIS-I-Studie [2] konnte schon 1990 gezeigt werden, dass bei Patienten nach Myokardinfarkt durch eine Warfarin-Behandlung die kardialen Ereignisse um relativ 34 %, die zerebralen Ereignisse um relativ 55 % und auch die Mortalität um 24 % reduziert werden können. Allerdings wurden diese Vorteile damals mit *erheblichen Blutungsrisiken* erkauft. Während die Placebo-Patienten kein Blutungsereignis hatten, traten in der Warfarin-Gruppe fünf Hirnblutungen (drei davon tödlich) und acht klinisch bedeutsame Organblutungen auf.

Deshalb wurde bald versucht, die positiven Effekte einer Plättchenhemmung und der Antikoagulation zu kombinieren, wobei die Idee war, dass durch eine geringere INR-Wirksamkeit die Antikoagulation auch sicherer werden könnte. An einem größeren Kollektiv wurde die Kombination erstmals in der CARS-Studie [3] überprüft. Drei Therapiegruppen (Acetylsalicylsäure 160 mg/Tag; Acetylsalicylsäure 80 mg/Tag + 1 mg Warfarin; Acetylsalicylsäure 80 mg + 3 mg Warfarin) wurden über 2,5 Jahre beobachtet. Entgegen der Annahme waren aber leider kardiovaskuläre Ereignisse in beiden Gruppen vergleichbar häufig. Offensichtlich war mit INR-Werten zwischen 1,0 und 1,44, wie sie mit der fixen Kombination gemessen wurden, kein therapeutischer Vorteil zu erreichen.

Etwa zeitgleich wurden in den USA und in Skandinavien noch zwei weitere Studien zur Kombinationsbehandlung durchgeführt und inzwischen publiziert [4, 5]. In der CHAMP-Studie wurde an 5059 Patienten die Behandlung von Acetylsalicylsäure 162 mg/Tag und Acetylsalicylsäure 81 mg/Tag + Warfarin verglichen, wobei ein Ziel-INR von 1,5 bis 2,5 vorgegeben war. In der Praxis lag dann der mediane INR-Wert jedoch nur bei 1,8. Als Ergebnis konnte nach 5 Jahren weder ein Unterschied in der

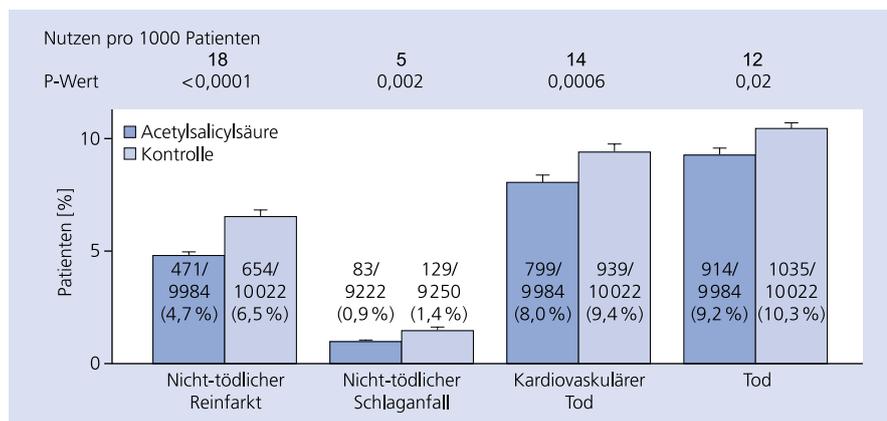


Abb. 1. Risikoreduktion bei Patienten nach Herzinfarkt durch Acetylsalicylsäure [nach 1]

Dr. Eberhard Stengele, Herzzentrum Bad Krozingen, Klinische Pharmakologie, Südring 15, 79189 Bad Krozingen

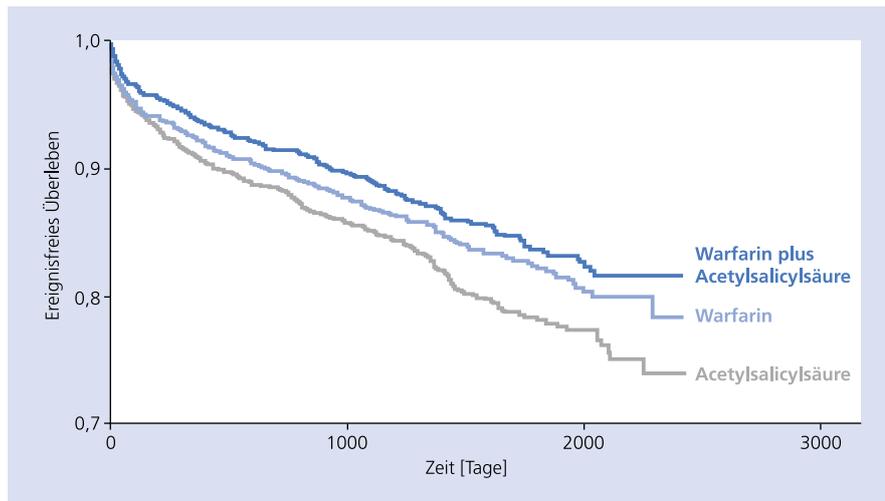


Abb. 2. Ergebnisse der WARIS-II-Studie

Mortalität noch bei den kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden. In der WARIS-II-Studie wurden 3 630 Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert:

- Acetylsalicylsäure 160 mg
- Warfarin mit Ziel-INR 2,8 bis 4,2
- Acetylsalicylsäure 75 mg + Warfarin mit Ziel-INR 1,5 bis 2,5

Wie Abbildung 2 zeigt, gelang es in dieser Studie, signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen in der Wirkung auf kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen. Der günstigste Verlauf war in der Kombinationsbehandlung zu beobachten. Aber auch die Warfarin-Monotherapie war noch signifikant besser als die alleinige Gabe von Acetylsäure.

licylsäure. Die Mortalität war zwischen allen Gruppen nicht verschieden.

Allerdings war der Nutzen ähnlich wie schon in der WARIS-I-Studie erneut mit mehr Blutungskomplikationen erkauft worden (schwere Blutungen unter Acetylsalicylsäure: 8 Patienten, Warfarin: 33 Patienten, Kombination: 28 Patienten).

Die Unterschiede zur CHAMP-Studie muss man darauf zurückführen, dass in WARIS II *therapeutische INR-Werte* erreicht wurden. Die mittleren INR-Werte in der Warfarin-Gruppe lagen bei 2,8 (62 % der Patienten zwischen 2,8 und 4,0), diejenigen der Kombinationsgruppe bei 2,2 (47 % der Patienten zwischen 2,0 und 2,5).

Tab. 1. Nutzen-Risiko-Abwägung oraler Antikoagulation (AK) ± Acetylsalicylsäure (ASS) bei Postmyokardinfarktpatienten; * p = 0,01

Therapieansatz	INR-Bereich	Odds-Ratio kardiovaskuläre Ereignisse	Zunahme der Blutungen um das x-fache
Intensive AK versus Kontrolle	2,8–4,8	0,57 (0,51–0,63)	6,0 (4,4–8,2)
Moderate AK versus Kontrolle	2,0–3,0	0,85 (0,80–1,34)	7,7 (3,3–18)
Moderate bis starke AK vs. ASS	2,0–4,5	0,88 (0,63–1,24)	2,4 (1,6–3,6)
Moderate AK + ASS versus ASS	2,0–3,0	0,44 (0,23–0,83)*	1,9 (0,6–6,0)
Geringe AK + ASS versus ASS	< 2,0	0,91 (0,79–1,06)	1,3 (0,96–1,75)

Unterstützt wird diese Erklärung durch Daten einer Metaanalyse von Studien an Koronarpatienten, die mit Cumarinen behandelt wurden [6]: Vorteile einer kombinierten Behandlung sind erst ab INR-Werten > 2,0 zu erwarten.

Letztendlich entscheidend für die Indikationsstellung einer Kombinationsbehandlung ist die Abwägung zwischen Nutzen (verhinderte Ereignisse) und Risiko der Behandlung (Blutungen). Hierzu liefern die Daten der Metaanalyse basierend auf 24 115 Studienpatienten gute Entscheidungsgrundlagen. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass auf der Basis bisheriger Daten eine moderate Antikoagulation mit einem INR-Bereich 2,0 bis 3,0 durchaus ein signifikant positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Somit scheint es gerechtfertigt, bei Postinfarktpatienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko auch eine Kombinationstherapie als Option zur Prognoseverbesserung in Erwägung zu ziehen.

Literatur

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
3. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-96.
4. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, et al for the combination hemotherapy and mortality prevention (CHAMP) study group. Department of veterans affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
5. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
6. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: A metaanalysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamenten-beschichtete Stents zur Therapie koronarer Stenosen

Aktueller Stand klinischer Erfahrungen

Eberhard Grube und Lutz Büllsfeld, Siegburg

Das sich erst seit wenigen Jahren in Erprobung befindende Konzept des Medikamenten-beschichteten Koronarstents hat sich in jüngster Vergangenheit als eine der vielversprechendsten und effektivsten Techniken auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie herausgestellt. Die Studien SCORE, TAXUS I und FIM belegten erstmals die Effektivität Paclitaxel- und Sirolimus-beschichteter Stents mit nahezu vollständiger Suppression der neointimalen Proliferation und somit signifikanter Reduktion der Restenose-Entwicklung. Die multizentrischen Studien RAVEL, E-SIRIUS und SIRIUS (Sirolimus), sowie TAXUS II (Paclitaxel) bestätigten anhand großer Patientengruppen die Effektivität und Sicherheit der in ihnen untersuchten Stentdesigns. Es zeigte sich jedoch auch, dass der antiproliferative Effekt und somit das klinische Ergebnis – auch im Zeitalter der Medikamenten-beschichteten Stents – nach wie vor deutlich beeinflusst wird durch initial vorliegende Läsions- und Patientencharakteristika (z. B. Läsionslänge, Diabetes mellitus). Des Weiteren ist der Erfolg eines Medikamenten-beschichteten Stents von einer Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst, einschließlich und nicht zuletzt von der Art des verwendeten Wirkstoffs. Inwieweit sich die positiven Ergebnisse der Behandlung fokaler De-novo-Läsionen nativer Koronarien darüber hinaus auf die Behandlung komplexerer Läsionen (z. B. Bifurkationsläsionen) übertragen lassen, bleibt abzuwarten. Darüber Aufschluss zu geben ist das Ziel derzeit durchgeführter „High-Risk“-Studien (z. B. TAXUS VI, TROPICAL, SIRIUS-ISR, DELIVER II). Der bisher demonstrierte potentielle Nutzen Medikamenten-beschichteter Stent etabliert jedoch schon heute diese Technik als eine der effizientesten Fortentwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie, welche nachhaltigen Einfluss auf die zukünftige kardiologische und insbesondere kardiochirurgische Patientenversorgung haben wird.

Arzneimitteltherapie 2003;21:292-7.

Das sich erst seit wenigen Jahren in Erprobung befindende Konzept des Medikamenten-beschichteten Koronarstents hat sich in jüngster Vergangenheit als eine der vielversprechendsten und effektivsten Techniken auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie herausgestellt. Im Gegensatz zu ihren konventionellen, unbeschichteten Vorgängern vereinen Medikamenten-beschichtete Stents einen kombinierten Wirkungsmechanismus aus mechanischer Stabilisierung der Zielläsion und pharmakologischer Modifikation der reaktiven zellulären Gefäßantwort. Zwar unterbinden konventionelle Stents eine postinterventionelle Lumeneinengung durch Hemmung eines Gefäß-„Re-

modeling“ und „Recoil“, eine reaktive Neointimaproliferation durch die Stentstreben hindurch kann jedoch ein klassischer Stent nicht verhindern. Die Inzidenz einer daraus resultierenden Stentrestenosierung liegt bei konventionellen Stents – in Abhängigkeit von Läsions- und Patientencharakteristika – bei 15 bis 40 %. Während die erneute Stenosierung eines konventionellen Stents aufgrund des häufigen und weit verbreiteten Einsatzes dieser Technik heutzutage zu einem relevanten Problem geworden ist, ermöglichen Medikamenten-beschichtete Stents dagegen die *Suppression einer neointimalen Zellproliferation* – des Schlüsselmechanismus der In-Stent-Restenose – und bieten so-

mit das Potential, das klinische Ergebnis für die Patienten nach Koronarintervention deutlich zu verbessern.

Konzept des Medikamenten-beschichteten Stents

Medikamenten-beschichtete Koronarstents ermöglichen eine *mechanische Stabilisierung* der Zielläsion, welche der eines konventionellen Stents ver-

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Eberhard Grube, Klinikum Siegburg Rhein-Sieg GmbH, Krankenhaus und Herzzentrum, Abteilung für Kardiologie/Angiologie, Ringstr. 49, 53721 Siegburg, E-Mail: GrubeE@aol.com

Tab. 1. Beispiele klinisch untersuchter Substanzen zur Beschichtung koronarer Stents**Antineoplastische Substanzen**

Paclitaxel
 Taxan (QP-2)
 Actinomycin D
 Batimastat
 Angiotensin II

Immunsuppressiva

Sirolimus
 Tacrolimus
 Dexamethason

Sonstige

Estradiol
 Hyaluronidase

gleichbar ist. Darüber hinaus erlaubt jedoch die sukzessive Applikation einer antiproliferativ oder immunsuppressiv wirkenden Substanz von der Oberfläche des Stents aus auch ein Eingreifen in *reaktive murale Prozesse* auf zellulärer Ebene. Diese Applikationsform bietet dabei den Vorteil *hoher lokaler Gewebekonzentrationen* gezielt am Ort der Gefäßverletzung. Eine systemische Wirkung ist dabei in aller Regel nicht festzustellen.

Wirkstoffe

In der Vergangenheit wurden verschiedene antiproliferativ, immunsuppressiv und anti-inflammatorisch wirkende Substanzen zur Beschichtung koronarer Stents im Rahmen präklinischer Studien untersucht. Als erste Substanzen wurden das Paclitaxel-Derivat QP-2, Paclitaxel und Sirolimus erprobt.

Paclitaxel und *Sirolimus* hemmen dosisabhängig Proliferation und Migration kultivierter glatter Muskelzellen, Sirolimus inhibiert darüber hinaus die T-Zell-Proliferation [1–6]. Beide Substanzen waren schon vor ihrer Einführung in der invasiven Kardiologie aus anderen Bereichen der Medizin bekannt. Sie werden als hoch potentes Zytostatikum in der Onkologie und als Immunsuppressivum in der Transplantationsmedizin angewendet. Trotz ihrer Verschiedenheit, unterschiedlicher Studiendesigns und verschiedener Stentsysteme beleg-

ten präklinische Untersuchungen beider Substanzen das Potential einer durchgehend bedeutsamen Reduktion der Neointimaformation innerhalb eines implantierten Medikamenten-beschichteten Stents im Vergleich zu einem konventionellen Stentdesign. Innerhalb der hyperplastischen Neointima zeigte sich dabei ein im Vergleich zum unbeschichteten Stent deutlich *reduzierter Anteil glatter Muskelzellen* [7, 8]. Eine gesteigerte entzündliche Reaktion des den Stent umgebenden Gewebes durch alleinige Addition des Wirkstoffs konnte dagegen erwartungsgemäß nicht festgestellt werden.

Neben Paclitaxel und Sirolimus ist und war darüber hinaus bis heute eine Vielzahl weiterer verschiedener Wirkstoffe mit teils grundlegend verschiedenen Wirkungsmechanismen in klinischer Erprobung. Einen Auszug zeigt die Übersicht in Tabelle 1. Ihnen gemeinsam ist das Ziel, eine *reaktive Zellproliferation* nach interventioneller Gefäßverletzung mit der Folge einer durch den Stent hindurch das Lumen kompromittierenden Neointimaplaque zu unterdrücken. Nicht alle Substanzen konnten jedoch dieses Ziel bei klinischer Anwendung erreichen (siehe unten „Erfahrungen aus klinischen Studien“).

Die umfangreichsten klinischen Erfahrungen liegen derzeit aufgrund des frühen Einsatzes und ihrer nachgewiesenen Effizienz für Paclitaxel und Sirolimus vor.

Stentdesigns

Neben der Art des applizierten Wirkstoffes ist das *Design* des Stents von entscheidender Bedeutung für seine Effizienz und Sicherheit. Während sich das Design eines konventionellen Stents auf Struktur und Material des Metallgerüsts beschränkt, stellen Medikamenten-beschichtete Koronarstents ein *Drei-Komponenten-System* dar, bestehend aus dem Stentgerüst, der Stentbeschichtung sowie dem aufgetragenen Wirkstoff. Der *Stentbeschichtung* als Wirkstoffträger und Regulator der Wirkstoff-Freigabe kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. So müssen

die lokalen Freisetzungseigenschaften eines Wirkstoffs von der Stentoberfläche den speziellen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften des Medikaments sowie dem gewünschten Effekt im Zielgewebe angepasst sein. Im Laufe der Zeit wurden synthetische und metallische Plattformen entwickelt, die eine kontrollierte Freisetzung einer exakten Substanzmenge über eine definierte Zeit erlauben.

Die meisten Stentsysteme verfügen heutzutage über eine *Polymerbeschichtung* zur Inkorporation und Abgabe des Wirkstoffs. Eine Kontrolle der Freigabekinetik erlaubt dabei zum Beispiel das Hinzufügen eines „Top-Coating“, einer Medikamenten-freien Polymerlage als äußerste Schicht im Sinne einer Diffusionssperre variabler Dicke. Im Falle des ersten Medikamenten-beschichteten Stents (Quanam, QP-2, SCORE-Studie) wurden die eingesetzten Polymere manschettenförmig auf die Stentaußenseite montiert, was zu einer Abdeckung von etwa 60 % der Stentoberfläche mit entsprechenden Auswirkungen nach Implantation führte (siehe unten). Heutzutage werden die Polymere als wenige Mikrometer dünne Schicht direkt auf die Stentstreben („on-strut“) aufgetragen (u. a. Taxus-Stent, BSC; Cypher-Stent, Cordis, Johnson & Johnson). Diese Beschichtungen müssen dabei eine hohe mechanische Integrität aufweisen, sterilisierbar und insbesondere biokompatibel sein. Die meisten Polymere sind biostabil, das heißt, auch nach kompletter Freisetzung des Medikaments verbleiben sie als dauerhafte Stentbeschichtung in der Gefäßwand.

Ein neuer, derzeit in Erprobung befindlicher Ansatz ist der Einsatz eines *abbaubaren Polymers* mit sehr guten frühen klinischen Ergebnissen (FUTURE-I- und -II-Studie, Wirkstoff: Everolimus, Biosensors/Guidant) [9]. Eine zusätzliche Gefäßbelastung durch eine synthetische Stentbeschichtung über den Zeitraum der Medikamentenapplikation hinaus kann somit ausgeschaltet werden.

Im Gegensatz zu den Polymer-beschichteten Stents wurden in der Vergangenheit auch andere Beschichtungsformen

klinisch erprobt, so der Einsatz einer *nanoporösen keramikartigen* Beschichtung aus *Aluminiumoxid* zur Speicherung und gezielten Abgabe des aufgetragenen Wirkstoffs (PRESENT-I- und -II-Studien, Wirkstoff: Tacrolimus, Jomed). Des Weiteren ist ein direktes Aufbringen des Wirkstoffs auf die metallische Stentoberfläche prinzipiell ebenso möglich und in klinischer Erprobung (ASPECT, ELUTES, DELIVER-I- und -II-Studie, Wirkstoff: Paclitaxel, Cook/Guidant).

Erfahrungen aus klinischen Studien

Die Studien SCORE (QP-2), TAXUS I (Paclitaxel) und FIM (Sirolimus) belegten erstmals die Effektivität eines Wirkstoff-beschichteten Stents mit nahezu vollständiger Suppression der neointimalen Proliferation und somit signifikanter Reduktion der Restenose-Entwicklung [10–15]. Die multizentrischen Studien RAVEL, E-SIRIUS und SIRIUS (Sirolimus, Cypher-Stent), sowie TAXUS II (Paclitaxel, NIRx, Taxus-Stent) bestätigten darauf anhand großer Patientengruppen die Effektivität und Sicherheit der in ihnen untersuchten Stentdesigns mit deutlicher Senkung der Restenoserate auf unter 8 % (Abb. 1 und Tab. 2) [16–21]. Diese Studien zeigten jedoch auch, dass der antiproliferative Effekt und somit das klinische Ergebnis bei den Patienten – auch im Zeitalter der Medikamenten-beschichteten Stents – weiterhin abhängig ist von spezifischen Läsions- sowie Patientencharakteristika, zum Beispiel von Faktoren wie Gefäßdurchmesser, Läsionslänge und begleitenden Risikofaktoren wie Vorliegen eines Diabetes mellitus. So variiert die Restenoserate in SIRIUS zwischen unter 5 % in der Gruppe der Nicht-Diabetiker mit kurzen Läsionen in großen Gefäßen und über 23 % in der Hoch-Risiko-Gruppe der Diabetiker mit langen Läsionen in kleinen Gefäßen. Die Untergruppe der Insulin-pflichtigen Diabetiker zeigte dabei das schlechteste Abschneiden mit einer Restenoserate von 38 % gegenüber 50 % in der Kontrolle.

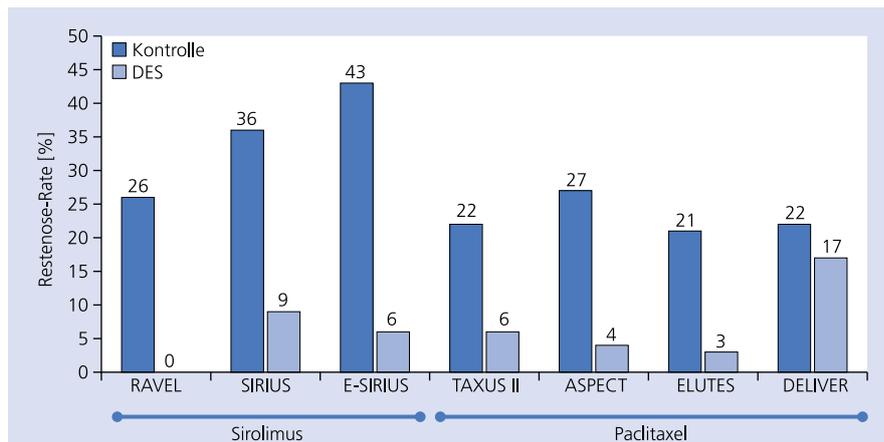


Abb. 1. Vergleichende Gegenüberstellung der In-Segment-Restenoseraten über 6 (bis 9) Monate aus verschiedenen DES-Studien (DES: Drug Eluting Stent)

Des Weiteren wuchs im Rahmen dieser neuen Generation klinischer Studien der Stellenwert eines weiteren angiographischen Endpunkts: der *Late Lumen Loss*, der Differenz aus minimalem Lumen-durchmesser nach Intervention und dem zum Zeitpunkt der Kontroll-Angiographie. Während die Rate wichtiger kardialer Komplikationen (MACE) – üblicherweise eine Summation der Komplikationen Tod, Zielgefäßreintervention, akuter Myokardinfarkt ± Stentthrombosen – nach wie vor den bedeutendsten klinischen Endpunkt darstellt, ermöglicht der Parameter Late Lumen Loss eine *Quantifizierung* des Ausmaßes der Proliferationsinhibition. Die Potenz der Proliferationsinhibition eines mit einem Stent applizierten Wirkstoffs lässt sich somit anhand dieses angiographischen Parameters prinzipiell beurteilen. Eine vergleichende Interpretation verschiedener Late-Loss-Werte ist derzeit jedoch kritisch zu bewerten, da das optimale Maß der Neointimaauskleidung heutzutage noch unbestimmt ist. Schließlich bedeutet ein Late Loss von 0,0 mm nicht nur ein Fehlen jeglicher Intimaproliferation, sondern auch ein „Freiliegen“ der Stentstreben mit entsprechenden Folgen im Langzeitverlauf.

Bei den qualitativen und quantitativen Analysen ist ferner heutzutage etabliert, zwischen „In-Stent“- und „In-Segment“-Analysebereichen zu unterscheiden. Während der Erstere lediglich den gestenteten Bereich einschließt, umfasst die „In-Segment“-Analyse den gesten-

teten Bereich plus die distal und proximal an den Stent angrenzenden Gefäßabschnitte über eine Distanz von jeweils 5 mm. Dies gewährleistet die Betrachtung des gesamten in die Behandlung involvierten Gefäßabschnitts, einschließlich der zum Beispiel durch die überlappenden Ballonenden dilatierten Segmente außerhalb des Stent. Diese Ausweitung des Analyse-Segments führt per se zu einer Erhöhung der Restenoserate, dies reflektiert jedoch letztlich das klinische Ergebnis für den Patienten und ist somit immer zur Beurteilung der Effektivität jeglichen Stentdesigns zu berücksichtigen. So beträgt die „In-Stent“-Restenoserate in SIRIUS und TAXUS II 3,2 % bzw. 2,3 %, die „In-Segment“-Restenoserate jedoch 8,9 % bzw. 5,5 % [20, 21].

Unter den weiteren antiproliferativen oder immunsuppressiven Wirkstoffen, die sich neben den oben Genannten bisher in klinischer Erprobung befanden, zeigt sich bisher eine sehr unterschiedlicher Effizienz.

So ergab die ACTION-Studie – in der die Wirksamkeit eines mit Actinomycin-D-beschichteten Stents untersucht wurde – eine im Vergleich zur Kontrolle unveränderte Restenoserate in der Gruppe der Medikamenten-beschichteten Stents [22]. In STRIDE konnte eine Proliferations-inhibitorische Wirkung eines Dexamethason-beschichteten Stents nachgewiesen werden, mit besonderer Wirksamkeit in der Subkohorte der Patienten mit instabiler Angina pectoris. Vergleicht man jedoch diese

Tab. 2. Übersicht klinischer Studien zur Evaluation von Sicherheit und Effektivität Medikamenten-beschichteter Stents (*= „High-Risk“-Studien, + = Real-World-Register)

Wirkstoff	Studie	
QP-2 Paclitaxel	SCORE	Study to compare restenosis rate between QueST and QuaDS-QP2
	ASPECT	Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial
	ELUTES	European evaluation of paclitaxel eluting stents
	TAXUS I, TAXUS II, TAXUS III, TAXUS IV, TAXUS V*, TAXUS VI*	
	DELIVER I, DELIVER II* WISDOM+	Web-based TAXUS inter-continental observational data transitional registry program
Sirolimus	FIM	First-in-man Sao Paulo registry
	RAVEL	Randomised, double-blind study with the sirolimus-eluting BX Velocity™ balloon expandable stent
	SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS	Sirolimus-coated BX Velocity™ balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions
	TROPICAL* SCORPIUS*	
	RESEARCH+ SECURE+	Rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam Hospital Sirolimus-Eluting BX Velocity™ balloon-expandable stent in a compassionate use registry
Dexamethason	STRIDE EMPEROR	Study of anti-restenosis with BiodivYsio dexamethasone eluting stent
Everolimus	FUTURE I, FUTURE II	First use to underscore reduction in restenosis with everolimus
Actinomycin	ACTION	Actinomycin eluting stent improves outcomes by reducing neointimal hyperplasia
Tacrolimus	PRESENT I, PRESENT II	Preliminary safety evaluation of nanoporous tacrolimus eluting stents
	PRESET	Preliminary safety evaluation of tacrolimus eluting stents
	EVIDENT	Endo-vascular investigation determining the safety of a new tacrolimus eluting stent graft
Estradiol	EASTER	Estrogen and stents to eliminate restenosis
Hyaluronidase	FRANCIACORTA	First angiographic and IVUS assessment of the Invastent VOLO coronary stent with hyaluronan coating

Ergebnisse mit publizierten Ergebnissen anderer Stentdesigns, erreichte das Ausmaß der Proliferationssuppression (Late Lumen-Loss) in keiner Gruppe das des Sirolimus-beschichteten Cypher- oder Paclitaxel-beschichteten Taxus-Stents [23] (Tab. 3).

Unterschiedliche Ergebnisse in den Paclitaxel-Studien ELUTES, ASPECT und DELIVER I im Vergleich zu den TAXUS-Studien lassen sich sowohl durch unterschiedliche Substanzträger-Mechanismen als auch verschiedene Wirkstoffdosierungen erklären [24, 25]. So wurde Paclitaxel in den Studien ELUTES, ASPECT und DELIVER unmittelbar auf den Stent selbst ohne Verwendung einer zusätzlichen Polymerbeschichtung aufgebracht. Das in TAXUS untersuchte Stentdesign basiert dagegen auf einem Paclitaxel in zwei Phasen kontrolliert freigebenden Polymer. Die Verwendung einer Stentbeschichtung als Wirkstoffträger ist daher der-

zeit verbreitet und akzeptiert zur Erzielung eines optimalen Wirksamkeitseffekts. Diese Beschichtungen müssen jedoch ihrerseits Gefäß-kompatibel sein, ohne selbst eine erhöhte Proliferation zu induzieren. Dies gilt insbesondere für die Verwendung permanenter Beschichtungen, die auch nach vollständiger Wirkstoffabgabe noch auf dem Stent verbleiben und heutzutage in der Mehrzahl der untersuchten Stentdesigns vorliegen. So begründete eine unzureichende Gefäß-kompatibilität der Stentbeschichtung die erhöhte Inzidenz von MACE in den Studien SCORE (Polymermanschetten, Wirkstoff: QP-2) [10, 13] und PRESENT I und II (Keramik, Wirkstoff: Tacrolimus) [26].

Einen diesbezüglich neuen und vielversprechenden Ansatz stellt das in den Studien FUTURE I und II untersuchte Stentdesign dar, das auf einem mit Everolimus beschichteten, bioabbaubaren Polymer basiert mit annähernd glei-

cher Resorptionszeit von Wirkstoff und Polymer. Unlängst publizierte Ergebnisse der FUTURE-I-Studie zeigen eine den Studienergebnissen aus TAXUS-I vergleichbare, wenn nicht überlegene Proliferationsinhibition, die eher sogar den Ausmaßen des in SIRIUS und RAVEL beschriebenen Cypher-Stents nahe kommt [9] (Tab. 3). Zur endgültigen Bewertung bleiben hier die derzeit durchgeführten Folgestudien und insbesondere noch durchzuführende Vergleichsstudien abzuwarten.

Ausblick

Die bisherigen Studienerfahrungen zeigen, dass Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikamenten-beschichteten Koronarstents von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängen, einschließlich der Art der applizierten Substanz, ihrer Pharmakokinetik und -dynamik, Art des Trägerstoffs (permanentes Polymer, po-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Studienübersicht (DES: Drug-eluting Stent, MACE: wichtige kardiale Komplikationen, MR: Moderate Release, SR: Slow Release, HD: High-Dose-Gruppe)

Wirkstoff	Studie	Coating	Patienten [n]	Restenose-Rate DES	Late Loss DES	MACE nach 6 bis 9 Monaten DES
QP-2	SCORE	Polymerschleifen	266	6,6 %	0,35 mm	49,2 %
Sirolimus	RAVEL	On-strut-Polymer	238	0,0 %	0,01 mm	3,5 %
Sirolimus	SIRIUS	On-strut-Polymer	1 101	8,9 %	0,24 mm	7,1 %
Paclitaxel	TAXUS I	On-strut-Polymer	61	0,0 %	0,36 mm	0,0 %
Paclitaxel	TAXUS II (MR/SR)	On-strut-Polymer	533	8,6/5,5 %	0,31 mm	7,8/8,5 %
Paclitaxel	ASPECT (HD)	–	177	4 %	0,29 mm	11,7 %
Paclitaxel	ELUTES (HD)	–	190	14 %	0,10 mm	11,0 %
Paclitaxel	DELIVER I	–	1 043	16,7 %	0,81 mm	10,3 %
Everolimus	FUTURE I	Resorbierbares On-strut-Polymer	42	4,0 %	0,17 mm	3,8 %
Dexamethason	STRIDE	On-strut-Polymer	70	13,3 %	0,45 mm	3,3 %

lymerfrei, bioabbaubares Polymer) sowie dem Stentdesign.

Während die in den frühen Studien beobachtete, erhöhte Inzidenz von spät auftretenden Stent-Thrombosierungen durch eine verlängerte antithrombozytäre Therapie nach Implantation Medikamenten-beschichteter Stents inzwischen auf ein dem Kontrollkollektiv vergleichbares Niveau gesenkt werden kann, ist die Bedeutung und Inzidenz anderer Phänomene wie Kantenrestenosierungen, Entwicklung von Gefäßaneurysmata und verzögerter Restenosierungen noch unklar. Heutzutage vorliegende Langzeitergebnisse bis zu zwei Jahre nach Implantation des Cypher- und Taxus-Stents weisen zumindest für diese speziellen Stentdesigns bisher eine anhaltende Effektivität und Sicherheit nach.

Weiterhin ist darüber hinaus noch unklar, ob sich die positiven Ergebnisse der Behandlung fokaler De-novo-Läsionen nativer Koronarien auch auf die Behandlung komplexer Läsionen wie Restenosierungen, Bifurkationsläsionen, lange Läsionen, kleine Gefäße etc. sowie Bypass-Läsionen übertragen lässt. Hierzu bleiben die Ergebnisse derzeit durchgeführter Studien abzuwarten, in denen der Einsatz Medikamenten-beschichteter Stents in diesen speziellen Indikationsgruppen untersucht wird (z. B. TAXUS V+VI, TROPICAL, SIRIUS-ISR, DELIVER II). Des Weiteren werden von besonderem Interesse auch

die derzeit weltweit durchgeführten Register (u. a. WISDOM, RESEARCH, SECURE, Cypher-Register) sein, welche die Ergebnisse der nun jüngst in den europäischen und amerikanischen Markt eingeführten Cypher- und Nixt-Stents im klinischen Alltag unter Abwesenheit kontrollierter Studienbedingungen nach verfolgen. Die Ergebnisse dieser Register werden Aufschluss darüber geben, welcher Nutze von Medikamenten-beschichteten Stents im Alltag zu erwarten ist.

Die bisher demonstrierte potentielle Sicherheit und Effizienz Medikamenten-beschichteter Stents etabliert jedoch schon heute diese Technik als eine der bedeutsamsten Fortentwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie, welche nachhaltigen Einfluss auf die zukünftige kardiologische und kardiochirurgische Patientenversorgung haben wird.

Literatur

1. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636–45.
2. Giannakakou P, Robey R, Fojo T, et al. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene* 2001;20:3806–13.
3. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat.

- J Clin Invest 1995;95:1869–76.
4. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1969–76.
5. Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation*. 1993;55:1409–18.
6. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59:655–61.
7. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, et al. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2325–32.
8. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104:1188–93.
9. Grube E, Büllsfeld L, Müller R, Staberock M, et al. First human experience using a new everolimus stent coating: Procedural and 6 month angiographic and IVUS follow-up results of the FUTURE-I-Trial. Chicago, ACC 2003.
10. Grube E. The SCORE randomized trial: QuaDDS-QP2 stent with a polymer sleeve delivery system. Lessons learned from a pioneering study. Washington, TCT 2002.
11. Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, et al. 7-Hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth. An intravascular ultrasound analysis from the study to compare restenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002;106:1788–93.
12. Silber S, Grube G. The Boston scientific antiproliferative, paclitaxel-eluting stents (TAXUS). In: Serruys PW, Kutryk M (eds.).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- Handbook of Coronary Stents. 4th ed. London, UK: Martin Dunitz Publishers, 2001: 311–9.
13. Silber S, Grube G, Fitzgerald P. The Quanam QuaDDS-QP2 Stent. In: Serruys PW, Rensing BJ (eds.). Handbook of Coronary Stents. 4th ed. London, UK: Martin Dunitz, 2002: 343–7.
 14. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Müller R, et al. TAXUS I: Six- and twelve-month results from a randomized double blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;106: 38–42.
 15. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103: 192–5.
 16. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. [RAVEL Study Group]. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1770–1.
 17. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798–803.
 18. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx velocity balloon-expandable stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002;106:1949–56.
 19. Schofer J. E-SIRIUS: 8 month efficacy results. Chicago, CRF Drug Eluting Stent Symposium, ACC 2003.
 20. Moses JW. SIRIUS: A U.S. multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions. Washington, TCT 2002.
 21. Colombo A. TAXUS II international study cohort I slow release formulation + cohort II moderate release formulation. Six-month results intent to treat analysis. Washington, TCT 2002.
 22. Serruys P. Final ACTION results (Actinomycin D). Washington, TCT 2002.
 23. De Scheerder I. Drug elution from a phosphorylcholin-coated stent: Dexamethasone. Washington, TCT 2002.
 24. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian paclitaxel-eluting stent clinical trial (ASPECT). *Circulation* 2003;107: 517–20.
 25. O'Neill WW. The DELIVER trial: A randomized comparison of paclitaxel coated versus metallic stents for treatment of coronary lesions, Chicago, ACC 2003.
 26. Gerckens U, Büllsfeld L, Horstkotte D, Müller R, et al. Evaluation of a tacrolimus eluting coronary stent with nanoporous ceramic coating in treatment of native coronary artery lesions: Phase I and II of the PRESENT study, Chicago, ACC 2003.

AMT – Bücherforum

Differenzialdiagnose internistischer Erkrankungen

Von Peter Jipp und Wolfram G. Zoller (Hrsg.). 2. Aufl. München, Urban & Fischer 2003. XIII, 1 154 Seiten. 144 Abbildungen. Geb. € 99,95.

Stellen Sie sich vor, Sie sitzen in der Ambulanz. Vor Ihnen ein Patient, der über Halsschmerzen klagt. „Ganz einfach“, sagen Sie? Dann sind Sie entweder Chefarzt oder Medizinstudent. Im ersten Fall kennen Sie sämtliche Verdachtsdiagnosen auch im Schlaf. Im zweiten kennen Sie aller Wahrscheinlichkeit nach höchstens eine oder zwei – auch das gibt Sicherheit! Mit Ausnahme dieser beiden Fälle jedoch ist es für den Arzt oft schwierig, der richtigen Diagnose auf die Spur zu kommen. Kein Wunder, denn allein bei akuten Halsschmerzen bieten sich weit mehr als 20 verschiedene Verdachtsdiagnosen an. Von den chronischen ganz zu schweigen ...

Als Wegweiser zur letztendlich richtigen Diagnose kann die „Differenzialdiagnose internistischer Erkrankungen“ sehr hilfreich sein. Hierin werden in alphabetischer Reihenfolge rund 80 verschiedene Hauptsymptome von A wie Anämie bis Z wie Zyanose dargestellt. Jedes Hauptsymptom, zum Beispiel der Halsschmerz, wird in gleicher Weise besprochen. Beginnend mit der Anamnese und Hinweisen zur Technik der einzelnen erforderlichen Untersuchungen, folgt eine Auflistung der benötigten Laborwerte. Daran schließt sich die tabellarische, gut übersichtliche Zusammenstellung der wegweisenden Nebensymptome und Befunde, der jeweiligen Verdachtsdiagnose sowie – äußerst nützlich – die Methode zur Sicherung der endgültigen Diagnose an. Wem das noch nicht genügt, der kann auf den folgenden Seiten mehr zu den einzelnen Verdachtsdiagnosen erfahren, die hier noch einmal kurz vorgestellt werden.

Aufgrund der Fülle der verschiedenen Untersuchungsmethoden ist am Ende ein

eigenes Kapitel „Ausgewählte Diagnostik und häufige Infektionen“ angehängt, in dem unter anderem die gesamten Normwerte der Labordiagnostik von Hormonen, Blutgasen, Enzymen und vielen weiteren Parametern nachzulesen sind.

Als Grundlage der gesamten Diagnostik und somit der weiteren Behandlung wird das meist alles entscheidende Anamnesegespräch gleich zu Beginn des Buches in einem gesonderten Abschnitt dargestellt. Hier kommen Aspekte wie Gesprächstechniken, -atmosphäre und Gesprächsführung, sowie auch der „ärztliche Blick“ für den Allgemeinzustand des Patienten zur Sprache.

Das Buch richtet sich vorwiegend an angehende Internisten, Allgemeinmediziner und Medizinstudenten und überzeugt durch seine praxisnahe Orientierung. Ein ideales Nachschlagewerk mit nur einem Fehler: für die Kitteltasche ist es leider etwas zu groß!

Christina Breitbach,
Wankheim

Tumorkachexie – Ursachen und Wege ihrer Überwindung

Möglichkeiten und Grenzen der parenteralen Ernährung

Ulrich Jehn, München, und Christian Friedrich Jehn, Berlin

Appetitlosigkeit ist ein häufiges Symptom einer Tumorerkrankung, die durch die zytostatische Therapie noch verstärkt wird. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Tumorpatienten und Gesunden besteht darin, dass im Hungerzustand bei Tumorpatienten Fett und Muskulatur gleichmäßig abgebaut werden, während bei Gesunden vorzugsweise Fett verbrannt wird und Skelettmuskulatur erhalten bleibt. Eine individuelle Ernährungstherapie sollte daher frühzeitig begonnen werden. Ob und zu welchem Zeitpunkt eine parenterale Ernährung zum Einsatz kommen soll, wird in diesem Beitrag diskutiert. Bei der Zusammensetzung müssen die besonderen Stoffwechselgegebenheiten berücksichtigt werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:298-307.

Tumorkachexie und -anorexie

Krankheiten, bei denen eine starke Abmagerung das Leitsymptom ist, sind seit langem bekannt. Bei der Tuberkulose „schwanden die Patienten dahin“, sie litten an der „Schwindsucht“, ein gängiger Begriff, der lange vor der Entdeckung des Tuberkel-Bazillus durch Robert Koch üblich war. Bei Mäusen beschrieb Damashek in den 60er Jahren die so genannte „runt disease“, die durch extreme Abmagerung gekennzeichnet war, lange bevor man wusste, dass es sich in diesem speziellen Tiermodell um eine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung nach Transplantation hämatologischer Zellen handelte. Diesen therapeutisch kaum beeinflussbaren Abmagerungszustand sieht man heutzutage nicht selten bei Patienten nach Knochenmarktransplantation. Inzwischen weiß man, dass diese Patienten eine hohe Ausschüttung von TNF- α haben. Letztlich soll erwähnt werden, dass man in den späten 70er, frühen 80er Jahren in Afrika eine weit verbreitete Krankheit namens „slim disease“ beschrieb, bei der die Patienten durch eine ungewöhnlich schlanke Statur auffielen. 1982 wurde das HI-Virus als Ursache von AIDS erkannt.

Anorexie und Kachexie bei Tumorpatienten ist das häufigste paraneoplastische Syndrom [1, 2]. Oft scheint es, als würde der Patient eher verhungern, als an den Folgen der Tumorerkrankung zu sterben [3]. So ist es unverständlich, warum der Patient keinen Hunger hat und keine Nahrung zu sich nehmen will. Eine belegte Beobachtung ist, dass diese Patienten auch zunehmend depressiv verstimmt sind, wobei sich diese Depression nicht nur auf den Appetit, sondern auf viele Reize der Umwelt erstreckt. Man weiß heute, dass Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und die depressive Verstimmung einen gemeinsamen Ursprung haben, indem der Tumor direkt oder indirekt *inflammatorische Zytokine* wie Tumornekrosefaktor, Interleukin 1 α und - β , Interleukin 6, Interferon- γ und andere freisetzt [4]. Diese lösen im Gehirn die Appetitlosigkeit und die Depression aus und greifen in den Stoffwechsel ein, dergestalt, dass sie Körpersubstanz abbauende Mechanismen auslösen. Der genaue Mechanismus und das Zusammenspiel dieser Zytokine ist noch weitgehend unbekannt. Hier sind Studien zur Aufklärung dringend notwendig.

Appetitlosigkeit ist ein häufiges Symptom einer Tumorerkrankung, das

durch die zytostatische Therapie noch verstärkt wird. Der Anorexie liegen komplexe Prozesse zu Grunde [5], welche oft als der wesentliche Grund für den Gewichtsverlust angesehen werden. Dies konnte in Studien aber nicht belegt werden [6]. Teilweise ist die Inappetenz offenbar durch eine Aminosäuren-Imbalance bedingt, deren Ausgleich aber nicht ohne Weiteres möglich ist, teils werden auch vom Tumor selbst Anorexine produziert [7]. Wesentliche Momente für die Auslösung einer Anorexie bei Krebspatienten und den initialen Gewichtsverlust von 2,5 bis 5 kg sind psychischer Genese durch die Eröffnung der Diagnose, die Durchführung diagnostischer Maßnahmen und die Ungewissheit über den Ausgang der Erkrankung [8]. *Glucocorticoide* sind zwar wirksame Appetitstimulanzien, aber Protein-katabol. Das Gestagen *Megestrol* ist ebenfalls appetitstimulierend und Fett-anabol, erhöht aber nicht die Muskelmasse [9]. Für *Wachstumshormone* existieren keine kontrollierten Studien bei Tumorpatienten. Studi-

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Ulrich Jehn, Med. Klinik III, Klinikum GroBhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München

en mit Medikamenten und Substanzen, welche eine antizytokine Wirkung entfalten, sind auf den Weg gebracht [10], um vor allem die Wirksamkeit von *Thalidomid* und der mehrfach ungesättigten *Omega-3-Fettsäure* in diesem Zusammenhang zu klären [11].

Unterernährung führt, unabhängig von ihrer Ursache, durch Beeinträchtigung des Stoffwechsels und Herabsetzung von Enzymaktivitäten, Transportproteinen und Zellmasse, zur Störung von Organaktivität, Organatrophie, verzögerter Wundheilung, zu Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen, Schwäche, Apathie und reduzierter Toleranz gegenüber aggressiven Therapieverfahren [12].

Das Krankheitsbild der Tumorkachexie ist lange bekannt und ein therapeutisches Problem in der täglichen Praxis. Tumorbedingte Nahrungsmangelzustände entstehen durch eine unter dem erforderlichen Tagesmindestbedarf liegenden Nahrungszufuhr, durch Resorptionsstörungen des Dünndarms sowie durch einen erhöhten Katabolismus.

Gewichtsverlust bei Tumorpatienten vor Beginn einer Chemotherapie korreliert mit dem Performance-Status des Patienten und ist mit einem herabgesetzten medianen Überleben verbunden [13]. Komponenten der Tumorkachexie sind neben dem Gewichtsverlust Appetitlosigkeit, Muskelatrophie, Imbalancen und Störungen im Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydrat-Metabolismus sowie eine Anämie [14, 15]. Krebskachexie ist weit komplexer als ein chronischer Hungerzustand. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass im Hungerzustand vorzugsweise Fett verbrannt wird und Skelettmuskulatur erhalten bleibt, während bei Tumorpatienten Fett und Muskulatur *gleichmäßig* abgebaut werden. Studien haben gezeigt [16–21], dass ein veränderter Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel schon vor der eigentlichen Manifestation der Kachexie vorhanden ist und sich progredient parallel zum Tumorwachstum verhält. Eine negative Stickstoffbilanz ist dabei ein verlässlicher Parameter für das Ausmaß des Nahrungsmangels. Eine Normalperson verliert beispielsweise täglich etwa 25 g

Eiweiß, ein Krebspatient ohne Therapie etwa 50 g und unter Therapie sogar bis zu 80 g Eiweiß [22].

Enterale oder parenterale Ernährung?

Häufig wird argumentiert, dass die enterale Nahrungszufuhr, speziell bei Tumorpatienten physiologischer als eine parenterale Ernährung sei. Diese Behauptung wurde jedoch nie klar definiert. Eine große Metaanalyse [23] bei nicht-tumortragenden Patienten kommt zu dem Schluss, dass eine enterale Ernährung weder aus physiologischer noch metabolischer Sicht oder hinsichtlich Funktion und Struktur des Gastrointestinaltrakts einen Vorteil gegenüber der parenteralen Ernährung hat. Lediglich die Therapiekosten waren geringer und die Häufigkeit einer Sepsis bei Patienten mit akuten Abdominaltraumen reduziert. Ergebnisse mit einer „forcierter“ enteralen Ernährung bei Tumorpatienten haben enttäuscht [24].

Untersuchungen bei Patienten mit chronischem Eiweißmangelzustand als auch bei experimentell induziertem Eiweißmangel bei sonst ausreichender Kalorienzufuhr [25] ergaben eine ausge dehnte Atrophie der resorbierenden Dünndarmschleimhaut und schwere funktionelle Resorptionsstörungen [26]. Analoge anatomische und funktionelle Veränderungen wurden bei Patienten mit verschiedenen Neoplasien beschrieben [27]. Diese bei Tumorpatienten bestehenden Resorptionsstörungen, die sich mit zunehmendem Eiweißmangel verstärken, werden durch eine zytostatische Therapie, aber auch Strahlentherapie weiter erhöht [28]. In einer randomisierten Studie bei Knochenmark-transplantierten Patienten wurde gezeigt [29], dass eine Atrophie des Darmepithels durch die Zugabe von Glutamin zur parenteralen Ernährung verhindert werden konnte. Diese Beobachtung wurde in einer Metaanalyse bestätigt [30]. Eine enterale Ernährung ist zwar wegen der Erhaltung/Wiederherstellung der Integrität der Darmschleimhaut durchaus wünschenswert, jedoch unter bestimmten Bedingungen,

wie stenosierenden Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder bei vorliegender Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderung, Völlegefühl oder frühzeitigem Sättigungsgefühl der Patienten, nicht immer praktikabel. Die Erfahrung aus der Praxis lehrt weiterhin, dass eine enterale Zusatzernährung aus Gründen der Compliance der Patienten häufig nur über kurze Zeiträume zu realisieren ist. In Übereinstimmung damit zeigt eine Metaanalyse aus dem Bereich der enteralen Zusatzernährung bei Morbus Crohn oft relativ hohe Abbruchraten, die unter anderem durch das Auftreten von Diarrhöen oder Appetitlosigkeit zu erklären sind [31]. Zudem ist die enterale Ernährung mit einer höheren Inzidenz einer inadäquaten Nahrungsaufnahme assoziiert [32]. So ist umgekehrt die parenterale Ernährung in dieser Situation als Ergänzung zu der häufig nicht ausreichenden normalen Ernährung oder einer enteralen Zusatzernährung geeignet, den Bedarf an Kalorien und Nährstoffen sicherzustellen.

Zumindest im *fortgeschrittenen Stadium* der Tumorerkrankung scheint die *parenterale* Ernährung der enteralen überlegen, da ein positiver Effekt sowohl am Körpergewicht wie der Stickstoffbilanz sehr viel rascher eintritt [6].

Wann sollte mit einer Ernährungstherapie begonnen werden?

Tumorpatienten, welche nicht kachektisch oder in höherem Maße unterernährt sind, können in der Regel zumindest eine Woche lang einen „Hungerzustand“ ohne Nebenwirkungen tolerieren. Deshalb sollte bei diesen Patienten in dieser Zeit keine parenterale Ernährung durchgeführt, sondern eine adäquate orale Nahrungsaufnahme angestrebt werden [33].

Ein bereits erlittener, schwerwiegender Verlust an Körpergewicht ist hingegen unter den veränderten Stoffwechselbedingungen eines onkologischen Patienten durch eine ernährungstherapeutische Maßnahme nur schwer auf den initialen Ernährungszustand zu korrigieren. Andererseits ist diese in der Lage, den Er-

nährungszustand von dem Zeitpunkt der Intervention an zu erhalten oder zu verbessern. Daraus resultiert unseres Erachtens eine möglichst frühzeitige diätetische Unterstützung der potentiell von einer Mangelernährung bedrohten Patienten. Dies sollte unter der Berücksichtigung der erhobenen Parameter zum Ernährungszustand neben einer Diätberatung und einer enteralen Zusatzernährung auch die Möglichkeit einer zumindest zeitweisen frühzeitigen parenteralen Ernährung in Betracht ziehen. Ziel dieses Ansatzes ist also, die progrediente Entwicklung schwerer kachektischer Zustände von vornherein zu vermeiden. Der ärztlichen Kunst obliegt es hierbei, der häufig geäußerten Befürchtung des Patienten entgegenzuwirken, dass es sich bei der künstlichen Zusatzernährung um eine „letzte Maßnahme“ handle, und dem Patienten zu vermitteln, dass die Maßnahme vielmehr geeignet ist, den Organismus zu stärken und damit einer Therapie der onkologischen Erkrankung zugänglicher zu machen.

Tumorstadium und parenterale Ernährung

Schon frühzeitig wurde der Frage nachgegangen [34, 35], ob eine hochkalorische parenterale Ernährung das Ausmaß der Metastasierung bei Tumorpatienten fördert. Dabei wurde gefunden, dass eine verbesserte Ernährung des Patienten offenbar kein schnelleres Wachstum der Krebszelle zur Folge hat, sondern der Tumor nur in dem Maße proportional wächst, wie auch die Eiweißmasse des Körpers zunimmt [34, 35]. Möglicherweise hat die parenterale Ernährung während der Chemotherapie sogar den Vorteil einer *Erhöhung der Sensitivität* des Tumorgewebes gegenüber den Medikamenten. In einer randomisierten Studie [36] bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren in schlechtem Ernährungszustand bekamen diese präoperativ zehn Tage lang eine parenterale Ernährung mit oder ohne Chemotherapie. Patienten, die nur eine parenterale Ernährung erhielten, zeigten einen signifikanten Anstieg in der Proliferation

von Tumorzellen – gemessen an dem Anteil der Tumorzellen in S-Phase und dem DNS-Gehalt – verglichen mit denen, die zusammen mit der parenteralen Ernährung gleichzeitig eine Chemotherapie oder eine alleinige präoperative Chemotherapie erhielten. In der Kombination kompensierte die Chemotherapie die Stimulation der Tumorzellen durch die parenterale Ernährung. Bei der zehntägigen präoperativen parenteralen Ernährung wurden 35 kcal/kg und Tag verabfolgt. Sie bestand zu 60 % aus hochprozentiger Glucose-Lösung und zu 40 % aus Fettlösungen. Sollten auch bei anderen Tumorerkrankungen Tumoren durch eine parenterale Ernährung zu erhöhtem Wachstum stimuliert werden, so wäre dies für eine gleichzeitige Chemo- oder Radiotherapie durchaus von Vorteil, da durch die Vergrößerung des proliferierenden Kompartiments die Wirksamkeit der Chemotherapie erhöht würde.

In einer Metaanalyse von 19 Studien [36] konnte kein positiver Effekt der parenteralen Ernährung auf das Überleben von Patienten unter Chemo- oder Strahlentherapie gesehen werden. Dennoch kann diese Analyse nicht die Möglichkeit einer Verlängerung des Überlebens von Patienten unter/nach einer Knochenmarktransplantation (KMT) ausschließen [33, 36]. Daher wird in der KMT-Situation von der American Gastroenterology Association (AGA) keine Empfehlung für oder gegen eine parenterale Ernährung abgegeben und die Entscheidung dem behandelnden Arzt überlassen.

Prinzip der parenteralen Ernährung

Bei katabolen Patienten ist die prozentuale Abnahme der Körperzellmasse größer (36 %) als die Abnahme des Körpergewichts (15 %) [37], der Verlust an Körpermasse bei alleiniger Messung des Körpergewichts wird also unterschätzt [9]. Als klinisch bedeutsamer Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustands eines Patienten gilt immer noch das *Verhältnis* zwischen *Körpergewicht und Körpergröße* und

die Veränderung dieses Verhältnisses im Verlauf der letzten Wochen und Monate. In allen klinischen Studien, speziell bei Tumorpatienten, wird nach wie vor [36, 38] eine Mangelernährung als ein Verlust von mehr als 10 % des „optimalen“ Gewichts definiert bei einem gleichzeitigen Serumalbuminspiegel unter 435 µmol/l (30 g/l). Diese Berechnungsmethoden für den Ernährungszustand sollten in Zukunft zu Gunsten des *Body-Mass-Index* (BMI = Körpergewicht in kg dividiert durch das Quadrat der Körpergröße) verlassen werden [39]. Über die genannten Beurteilungsparameter hinaus gilt auch die Bioimpedanzanalyse als valides Verfahren zur Beurteilung des Ernährungsstatus [40]. Diese Methode erlaubt die nicht-invasive Bestimmung der unterschiedlichen Körperkompartimente. Sie ist jedoch mit höheren Investitionskosten verbunden und deshalb meist nur in Kliniken anzutreffen. Da Tumorerkrankungen häufig von einer Tumorkachexie begleitet sind [13], ist eine Verlaufsbeobachtung des Ernährungszustands besonders wichtig.

Der früher verwendete Ausdruck „intravenous hyperalimentation“ war missverständlich, da die Therapie eine adäquate Ernährung und keine Überernährung zum Ziel hat. Er wurde durch den Begriff „total parenteral nutrition“ ersetzt. Die wesentlichen Energieträger einer parenteralen Ernährung sind Kohlenhydrate und Fette. Während die älteren Studien ausschließlich hochprozentige Kohlenhydrat-Lösungen als Energieträger verwendeten und Fette nur bei länger dauernder parenteraler Ernährung zur Vermeidung eines Fettsäuremangels einmal pro Woche statt Kohlenhydrate verabreichten [41], beträgt der Anteil an Kohlenhydraten als Energieträger heutzutage etwa 60 bis 70 % und der an Fetten etwa 30 bis 40 % [36, 42, 43]. In einer anderen Studie [44], allerdings an einer kleinen Fallzahl bei nicht-onkologischen Intensivpatienten, wurde sogar eine ausgeglichene Stickstoffbilanz bei einer Nicht-Protein-Energiezufuhr von 75 % Fett und 25 % Glucose sichergestellt. Kohlenhydrate und Fette sollten zusammen mit Aminosäuren (Ei-

weiß) in der Menge zugeführt werden, wie sie zur Vermeidung oder zum Ausgleich einer negativen Stickstoffbilanz und Aufrechterhaltung einer anabolen Stoffwechsellage erforderlich ist. Eine optimale Nahrungszufuhr, die sich an der Stickstoffbilanz orientiert, erfordert eine Kalorienzufuhr von 130 bis 150 % des Basalstoffwechsels enteral ernährter Patienten und von 175 % parenteral ernährter [45]. Ist der Kalorienbedarf gedeckt, hängt eine Gewichtszunahme im Wesentlichen von der Eiweißzufuhr ab. Um eine volle Ausnutzung des zugeführten Eiweißes zu gewährleisten, ist es sinnvoll, die Energiequelle für diesen anabolen Prozess, den Zucker und die Fette gleichzeitig im Nebenschluss parenteral zuzuführen. Eine Gewichtszunahme tritt am zuverlässigsten dann ein, wenn die Eiweißzufuhr 1,5 bis 2,0 g/kg pro Tag beträgt (Stickstoff x 6,25 = Eiweiß). Ein optimales Verhältnis von Stickstoff zu Kalorie beträgt 1 g N in 150 bis 200 kcal (628–837 kJ), also etwa 2000 bis 2500 kcal/Tag, entsprechend 8374 bis 10467 kJ [13]. Beispiele für die Zusammensetzung einer totalen parenteralen Ernährung geben Tabelle 1 und 2.

Am Beginn der Behandlung kachektischer Patienten steht die *Rehydrierung*, die behutsam über etwa eine Woche durchgeführt werden sollte. Das Blutvolumen, der onkotische Druck und die Serum-Eiweiß-Spiegel können dadurch normalisiert werden. Unabhängig davon tritt eine positive Stickstoffbilanz frühestens nach Ablauf einer Woche auf. In dieser Zeit sieht man klinisch durch die Verbesserung des onkotischen Drucks und Abnahme von Gewebsflüssigkeit einen weiteren geringen Gewichtsverlust, dann eine Gewichtsstabilisierung und schließlich eine wöchentliche Gewichtszunahme von etwa 2 kg. Insofern wird bei den stark rückläufigen Liegezeiten der Patienten (derzeit sechs bis sieben Tage) im Krankenhaus die in früheren Jahren bei den meisten Chemotherapien routinemäßig durchgeführte totale parenterale Ernährung in der Klinik kaum noch angewendet. Maßgeblich haben bei dieser Entwicklung auch die Versorgung der Tumorpatienten in

Tab. 1. Rechenbeispiel für die Erstellung einer individuellen Rezeptur zur totalen parenteralen Ernährung (TPN)

Beispiel: 50-jähriger Mann, 170 cm, 70 kg

Flüssigkeitsbedarf = 35 ml/kg/Tag = 2450 ml/Tag; Kalorienbedarf ca. 2500 kcal/Tag

1. Aminosäuren:	Bedarf:	1,5 g/kg/Tag
	Berechnung:	1,5 g/kg/Tag x 70 kg = 105 g/Tag ~ 100 g/Tag (z. B. Aminosäuren 10 % E 1000 ml)
	AS-kcal:	4,2 kcal/g x 100 g/Tag = 420 kcal/Tag
2. Verteilung auf Kohlenhydrate und Fett		KH-kcal : Fett-kcal = 60 : 40 KH-kcal = 0,6 x 1894 kcal/Tag = 1136 kcal/Tag Fett-kcal = 0,4 x 1894 kcal/Tag = 758 kcal/Tag
3. Kohlenhydrate:	Bedarf:	1136 kcal/Tag (3,75 kcal/g) = 303 g/Tag ~ 300 g/Tag (z. B. Glucose 40 % 750 ml)
	Limit:	< 5 g/kg/Tag (hier: 4,3 g/kg/Tag)
4. Fette:	Bedarf:	758 kcal/Tag (9,5 kcal/g) = 79,7 g/Tag ~ 80 g/Tag (z. B. Fettemulsion 20 % 400 ml)
	Limit:	< 2 g/kg/Tag (hier: 1,14 g/kg/Tag)
5. Flüssigkeit:	Bedarf:	35 ml/kg/Tag x 70 kg = 2450 ml/Tag
	Substrate	Aminosäuren 10 % 1000 ml Glucose 40 % 750 ml Fettemulsion 20 % 400 ml
	Summe	2150 ml
	Zusätzlicher Bedarf: NaCl 0,9 %	300 ml*

*Der zusätzliche Flüssigkeitsbedarf (vorzugsweise NaCl 0,9 % aus Kompatibilitätsgründen) verringert sich durch die Zusatzstoffe, durch die etwa 200 ml Flüssigkeit zugeführt werden.

Tageskliniken dazu beigetragen. Umgekehrt führt die Langzeit-Betreuung der Patienten zu Hause zu einer neuen Indikation der „home parenteral nutrition“ (HPN) [46, 47]. Der Wert einer HPN ist seit langem bekannt [7], und es wurde in randomisierter Weise gezeigt [48], dass mit dieser Maßnahme bei Tumorpatienten im Endstadium ohne spezifische Chemo- oder Strahlentherapie eine signifikante Lebensverlängerung auftrat. Diese Beobachtung wurde kürzlich in einer doppelblinden, randomisierten Studie bestätigt [49].

Tumorstoffwechsel und therapeutische Konsequenzen

Glucose

Physiologisch kommt es ohne Zufuhr von Kohlenhydraten zum Abbau von Körpereiwweiß, aus dessen glucoplastischen Aminosäuren dann wieder Glucose gebildet wird. Dies ist ein sehr unökonomischer Vorgang, da aus 100 g

Aminosäuren nur 57 g Zucker entstehen.

Der Bedarf Glucose-abhängiger Gewebe an Zucker ist unter normalen Bedingungen sehr unterschiedlich, ebenso dessen Metabolisierung. Der Tagesbedarf des Zentralnervensystems liegt bei etwa 150 g Glucose, die vollständig zu Kohlendioxid und Wasser verbrannt werden. Erythrozyten, Granulozyten und das Knochenmark, Gewebe, die durch die zytostatische Therapie mitgeschädigt werden, verbrauchen normalerweise etwa 25 bis 30 g Glucose, die anaerob bis zum Lactat abgebaut und dann im Cori-Zyklus durch Leber und Nieren wieder zu Glucose resynthetisiert werden. Zudem benötigen Phagozyten für ihre Energiegewinnung ausschließlich Glucose als Substrat [50].

Bei Tumorpatienten liegt offenbar ein gestörter Glucose-Metabolismus vor: Es ist sowohl die Lactat-Produktion erhöht [51–53] als auch die Menge an Lactat, die wieder zu Glucose synthetisiert wird

Tab. 2. Totale parenterale Ernährung bei hohem Kalorienbedarf

1a)	Aminomel L 10 o. KH	10 %	500 ml	Im Mischbeutel über 8 Stunden 44 Tr/min
	Glucose	40 %	500 ml	
	Natriumchlorid		60 mval	
	Kaliumchlorid		20 mval	
	Kaliumphosphatpuffer		20–40 ml	
1b)	Intralipid	20 %	500 ml	Im Nebenschluss über 8 Stunden
2)	Aminomel L 10 o. KH	10 %	500 ml	Im Mischbeutel über 8 Stunden 44 Tr/min
	Glucose	40 %	500 ml	
	Natriumchlorid		60 mval	
	Kaliumchlorid		40 mval	
	Calciumgluconat	10–20 %	10 ml	
3)	Aminomel L 10 o. KH	10 %	500 ml	Im Mischbeutel über 8 Stunden 44 Tr/min
	Glucose	40 %	500 ml	
	Natriumchlorid		60 mval	
	Kaliumchlorid		40 mval	
	Multibionta/BVK (Wechsel)		1 Amp.	

Entspricht: 150 g L-Aminosäuren, 600 g Glucose, 100 g Sojaöl, 4000 Gesamt-kcal in 3870 ml
 Wöchentlich zusätzlich erforderlich: 2 Amp. Leucovorin i. v., 1 Amp. Ferrlecit i. v.
 Zusätzlich erforderlich: Fettlösliche Vitamine

[51, 52, 54]. Diese erhöhte Aktivität des Cori-Zyklus, also die erhöhte Resynthese von Glucose aus Lactat in der Leber, wird als ein wesentlicher Mechanismus für den erhöhten Energieverbrauch bei Tumorpatienten angesehen [55, 56]. Das Überwiegen der Lactat-Bildung verglichen mit der Oxidation von Glucose erhöht die Glukoneogenese [57]. Der abnorm hohe Anteil am Recycling von Glucose wird nicht nur in kachektischen

[53, 58], sondern auch in gut genährten Tumorpatienten gefunden [59]. So gesehen wäre die exogene, parenterale Zufuhr von Glucose eher ein unökonomischer Vorgang [6], nichtsdestotrotz ist sie aber auch unter Verwendung hochprozentiger Glucose-Lösung in praxi selbst bei weit fortgeschrittenen Malignomen sehr effektiv hinsichtlich der Stickstoffbilanz und der Zunahme des Körpergewichts [60].

Die Verwendung von *Glucose* im Infusionsplan hat gegenüber *Fructose* und in noch höherem Maße gegenüber *Polyolen* den Vorteil, dass sie von sämtlichen Geweben umgesetzt werden kann. *Fructose* sollte wegen der nicht seltenen *Fructose-Intoleranz* nicht mehr verwendet werden. Um metabolische Komplikationen zu vermeiden, hat es sich bei der Gabe hochprozentiger *Glucose-Lösung* im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung (50 %, 1 Liter) als zweckmäßig erwiesen, die Infusionsdauer auf mindestens 12, besser 24 Stunden festzulegen (Tab. 3). Bei ausschließlicher Verwendung von hypertoner *Glucose-Lösung* als Energieträger (*Glucose-System*) verabfolgt man bei kachektischen Tumorpatienten im Rahmen der so genannten *Hyperalimentation*, die vor allem in den USA, Frankreich und England angewendet wird, 0,5 g *Glucose/kg* pro Stunde über den Infusomat. Dies ergibt bei einem 70 kg schweren Patienten 840 g Kohlenhydrat in 24 Stunden [61], was ungefähr dem vierfachen basalen Kohlenhydratbedarf entspricht. Da bei Stoffwechselfgesunden bei Zufuhraten von 1,5 g/kg pro Stunde eine deutliche *Glukosurie* auftritt, sollten Zufuhrgrößen von 1 g/kg pro Stunde nicht überschritten werden [62]. Bei Diabetikern können auch schon niedrigere Dosen zu *Hyperglyk-*

Tab. 3. Infusionsplan: Parenterale Ernährung während Chemotherapie/Bestrahlung

Infusion	Menge [ml]	Zusätze	Laufzeit	Start	Ende
1. * Glucose 50 %	1 000			8.00	8.00
2. ** Aminoplasmal L 10	500	40 mval KCl 80 mval NaCl	12 h	8.00	20.00
3. Aminoplasmal 10	500	40 mval KCl 80 mval NaCl	12 h	20.00	8.00
2 x/Woche:					
1. * Glucose 40 %	500		12 h	8.00	20.00
2. ** Aminoplasmal L 10	500	40 mval KCl 80 mval NaCl	12 h	8.00	20.00
3. Intralipid 10 %	500		12 h	20.00	8.00
4. ** Aminoplasmal L 10	500	40 mval KCl 80 mval NaCl	12 h	20.00	8.00

* Über Infusomaten
 ** Elektrolytfreie AS im Nebenschluss

ämien führen und somit die zusätzliche Gabe von Insulin notwendig machen. In Abhängigkeit von einer eventuell auftretenden Glykosurie sind Blutzuckerwerte bis 13,9 mmol/l (2,5 ng/Tagl) ohne Insulingaben tolerabel. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass bei Tumorpatienten nicht selten eine *Insulin-Resistenz* beobachtet wird [53, 57, 63], welche schon frühzeitig im Verlauf der Erkrankung auftreten kann [64]. Bei Einsatz von „halb“ Glucose und „halb“ Fettemulsion (Fettsäure-System) sollte eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 0,25 g Glucose pro kg/h eingehalten und maximal 5 bis 6 g/kg und Tag bzw. etwa 400 g Glucose infundiert werden.

Gefahren einer parenteral verabfolgten, hochprozentigen Zuckerlösung sind die Hyperglykämie mit Glukosurie und osmotischer Diurese bis hin zum hyperglykämischen, nicht-ketotischen Koma, Hypokaliämie durch die Einschleusung der Glucose in die Zelle und Abfall des anorganischen Serum-Phosphors [65]. Letzteres führt zu einer Verminderung des intraerythrozytären Gehalts an ATP und 2,3-Diphosphoglycerat, was eine Verschiebung der O₂-Dissoziationskurve und somit eine erschwerte O₂-Abgabe an die Gewebe zur Folge hat. Ein niedriges anorganisches Serum-Phosphor bedingt aber auch einen Abfall von ATP in den Granulozyten mit einer starken Abnahme chemotaktischer und phagozytärer Eigenschaften [66]. Hierin scheint eine Erklärung für die schwere Beeinflussbarkeit von Sepsis-Fällen bei Patienten unter hochkalorischer, parenteraler Ernährung zu liegen.

Fettsäuren

Früher wurden im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung bei Tumorpatienten als Energiequelle fast ausschließlich hochprozentige Kohlenhydrat-Lösungen verwendet [41] und Lipid-Infusionen waren nur angezeigt, wenn es darum ging, einen Mangel an essentiellen Fettsäuren und den damit verbundenen klinischen Symptomen bei länger dauernder parenteraler Ernährung zu vermeiden [67], oder wenn die Kalorienzufuhr durch Glucose allein

nicht gedeckt werden konnte. Dieses Vorgehen wurde auch damit begründet, dass Fettsäuren per se die Stickstoffbilanz nicht verbessern könnten.

Später wurde dann bei postoperativen Patienten prospektiv und randomisiert gezeigt [68], dass 30 % der isokalorischen Kohlenhydrat-Kalorien problemlos durch Fette ersetzt werden können und dabei keine signifikanten Unterschiede im Eiweißstoffwechsel auftraten: ob nun die totale parenterale Ernährung aus 25 % Glucose und 4,25 % Aminosäuren oder aus 15 % Glucose, Fettsäuren und 5 % Aminosäuren bestanden, die Stickstoffbilanz, das Gewicht und der Albumin-Spiegel im Serum besserten sich in beiden Gruppen identisch. Ein weiterer Vorteil dabei war, dass die zuvor erwähnten metabolischen Komplikationen bei ausschließlicher Verwendung von Glucose nicht mehr auftraten. Auch unter Verwendung einer länger dauernden totalen parenteralen Ernährung von polytraumatisierten und/oder septischen Patienten wurde beobachtet [69], dass sowohl bei ausschließlicher Verwendung von hypertonen Glucose-Infusionen (Glucose-System) als auch bei Verwendung von „halb“ Glucose und „halb“ Fettemulsion (Fettsäure-System) die Stickstoffbilanz positiv wurde und in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war. Ein zusätzlicher Nutzen bei Verwendung einer reduzierten Zufuhr von Glucose bei gleichzeitig erhöhtem Fettanteil zur Deckung des Energiebedarfs für den Patienten besteht in einer Verkürzung der erforderlichen Infusionsdauer, da die Glucose quantitativ den größten Anteil aller Nährsubstrate ausmacht und dadurch die Mindestinfusionsdauer bestimmt wird. Dies ist vor allem für die heimparenterale Ernährung von Bedeutung. Die ideale Energiequelle für den Aminosäure-/Eiweißstoffwechsel im Rahmen der totalen parenteralen Ernährung (Glucose- vs. Fettsäure-System) bei kritisch kranken Patienten bleibt jedoch kontrovers [70].

Die Dosierung der parenteral verabreichten *Triglyceride* bei Verwendung des Fettsäure-Systems sollte im Bereich von 1 bis 1,5 g/kg und Tag liegen. Als

maximale Infusionsgeschwindigkeit ist eine Dosis von 0,15 g/kg und Stunde wünschenswert, wobei zur Sicherstellung der besseren Verträglichkeit mit halber Rate eingeschlichen werden kann. Schließlich ist bei der Bemessung der Fettdosis auch der Triglycerid-Spiegel im Serum zu berücksichtigen, der 400 mg/dl nicht überschreiten sollte.

Bei Tumorpatienten sollte der veränderte Lipidstoffwechsel im Rahmen der parenteralen Ernährung berücksichtigt werden. Statt einer erhöhten Lipolyse scheint eher eine *reduzierte Lipogenese* typisch zu sein [71]. Vor Einsetzen einer Tumorkachexie ist die Lipolyse nicht verändert [57, 72]. Beim Vorliegen einer Unterernährung ist sie hingegen deutlich erhöht und übersteigt die Rate der Fettmobilisation. Es wurde berichtet [73], dass die exogene Zufuhr von Glucose die Fettsäure-Oxidation bei Tumorpatienten weniger als bei Gesunden unterdrückt. Während der parenteralen Ernährung unter Einschluss von Fettemulsionen ist bei gewichtsstabilen Tumorpatienten die Oxidation von Fettsäuren normal [72].

Wichtig bei der Wahl einer Fettemulsion ist ihr Gehalt an mittel- und langkettigen Fettsäuren: zahlreiche Studien bei postoperativen Patienten [74–77], allerdings mit kleinen Fallzahlen, haben gezeigt, dass eine 20%ige Fettemulsion mit 50 % mittelkettigen und 50 % langkettigen Fettsäuren eine deutlich bessere Stickstoffbilanz ergab als Fettlösungen mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren. Entsprechend erfolgte eine Gewichtszunahme schneller. Daraus wurde geschlossen, dass mittelkettige Fettsäuren rasch hydrolysiert und zu Fettsäuren und Ketonkörpern oxidiert und dann verwertet werden können. Die Ketogenese und somit auch die Ketone im Plasma waren deutlich erhöht, eine Beeinflussung der Respiration trat nicht auf. Wegen der bei mittelkettigen Triglyceriden auftretenden Ketonämie und Ketonurie sowie Acetatämie sollten Lipidinfusionen bei latenten oder manifesten Azidosen gänzlich unterbleiben. Vorsicht ist ebenso bei einer Sepsis geboten, da Fette mit der Mikrozirkulation und der Aktivität der Mitochondrien in-

terferieren und somit die Schockbereitschaft erhöhen können [78]. *Omega-3-Fettsäuren* hingegen führen zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation und Normalisierung des pulmonalvaskulären Widerstandes in der Schocklunge, zu einer Erhaltung der Splanchnikus-Durchblutung bei Sepsis und zu einer Abschwächung des Schadens nach Ischämie und Reperfusion [79].

Einige Autoren [80, 81] beobachteten bei Tumorpatienten eine deutliche Abschwächung der Tumorkachexie durch Anreicherung von Omega-3-Fettsäuren in der parenteralen Ernährung. Weiterhin wurde beschrieben [82], dass der Gehalt an Omega-3-Fettsäuren im Fettgewebe bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom ein unabhängiger Prognosefaktor ist und mit dem Ansprechen auf die Chemotherapie korreliert. Durch die Verbesserung der Mikrozirkulation in soliden Tumoren wird zudem die Radiosensitivität signifikant verbessert [83].

Aminosäuren

Ziel einer optimalen Infusionstherapie mit Aminosäuren ist vor allem der Ausgleich der negativen Stickstoffbilanz, also die Überführung aus einem katabolen in einen anabolen Zustand, und zusätzlich der Ausgleich eventuell vorhandener Imbalancen im Aminosäurenmuster.

Das physiologische Substrat für die parenterale Eiweißernährung sind ausschließlich adäquat zusammengesetzte Lösungen aus freien L-Aminosäuren. Sie müssen die acht klassischen essentiellen Aminosäuren, die drei „neuen“ (Arginin, Histidin und Prolin) sowie mindestens drei nicht-essentielle Aminosäuren unter Berücksichtigung von L-Glutaminsäure und L-Alanin enthalten. Glutamin, eine nicht-essentielle Aminosäure wird im katabol kranken Patienten zu einer essentiellen Aminosäure. Sie verhindert eine Atrophie des Dünndarmepithels und verbessert die immunologische Abwehrsituation durch einen positiven Effekt auf die Regeneration von neutrophilen Granulozyten [29]. Klinisch wurde in einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration

gezeigt [30], dass Patienten nach KMT eine geringere Inzidenz positiver Blutkulturen, eine kürzere Krankenhausliegedauer und durch eine Verbesserung der digestiven und resorptiven Gegebenheiten seltener ein gastrointestinales Versagen zeigten, wenn Glutamin der parenteralen Ernährung zugesetzt wurde. Im Allgemeinen wird durch parenterale Zufuhr derartiger Aminosäuren-Lösungen die tägliche Proteinzufuhr von etwa 1 g/kg gewährleistet. Enthalten sie jedoch zu geringe Mengen an Methionin, so kommt es zu signifikant erniedrigten intra- und extrazellulären Methionin-Konzentrationen und ungünstiger Stickstoffbilanz [84].

Entsprechend des erhöhten Eiweißumsatzes von Tumoren und den dadurch bedingten hohen täglichen Eiweißverlusten [6] ist der Bedarf an Aminosäuren, die täglich gleichzeitig mit einem Energielieferant zugeführt werden müssen, hoch.

Metabolische Komplikationen durch parenteral verabfolgte Aminosäuren sind selten. Werden große Mengen von Aminosäuren-Hydrochloriden zugeführt, kann es zu einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose kommen, die mit Kalium- oder Natriumacetat behoben werden kann. Enthalten die Aminosäuren-Lösungen unzureichende Mengen von Arginin oder verhältnismäßig zuviel Glycin, können besonders bei Patienten mit Leberstörungen Hyperammonämien hervorgerufen werden [85].

Verschiedene Zusätze

Besonders bei Verwendung von elektrolytfreien Aminosäuren-, Kohlenhydrat- und Lipid-Lösungen sollte an eine ausreichende Substitution mit Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen gedacht werden (Tab. 4–6). Vorausgesetzt, dass kein Mangelzustand vorliegt, benötigt der ausschließlich parenteral ernährte Patient pro kg Körpergewicht und Tag mindestens 1 bis 2 mmol Na⁺, 0,7 bis 0,9 mmol K⁺, 0,1 mmol Ca²⁺, 0,2 mmol PO₄³⁻, 0,5 mg Ascorbinsäure, 0,02 mg Thiamin, 0,2 mg Nicotinamid, 0,03 mg Pyridoxin. Die Vitamine werden am besten in Form eines Multivitaminprä-

Tab. 4. Empfehlungen für die tägliche Elektrolytzufuhr [nach der Deutschen AG für Klinische Ernährung, Infusionstherapie 1991;17:60–1]

Na ⁺	1–2 mmol/kg/Tag
K ⁺	0,5–1,0 mmol/kg/Tag
Ca ²⁺	0,1–0,3 mmol/kg/Tag
Mg ²⁺	0,1–0,2 mmol/kg/Tag
Phosphat	0,2–0,5 mmol/kg/Tag

parats einmal täglich einer Glucose-Infusion beigelegt. Eisen (0,3 µmol/kg) und Folsäure (3 µg/kg) sollten einmal wöchentlich, Vitamin B₁₂ sollte alle 14 Tage substituiert werden.

Vermeidung von Komplikationen bei der parenteralen Ernährung

Zwei Hauptkomplikationen müssen bei der parenteralen Ernährung berücksichtigt werden: Katheterinfektion mit und ohne Sepsis und metabolische Komplikationen. Auf Letztere wurde bei der Besprechung der einzelnen Substanzen bereits eingegangen. Ergänzend sollte dazu die Kreislaufbelastung durch ein Überangebot von Flüssigkeit bei herz- und niereninsuffizienten Patienten erwähnt werden. Der zuverlässigste Weg, metabolische Komplikationen aller Art zu vermeiden, ist die Aufrechterhaltung einer permanenten Zufuhr der Infusionslösungen über zwölf, besser 24 Stunden. Bei der heimparenteralen Ernährung ist aus Gründen der Praktikabilität eine 12-stündige Infusionsdauer vorzuziehen.

Die gefürchtetste Komplikation ist die *Kathetersepsis*. Die Kontamination von Lösungen steigt mit dem Quadrat der Zahl der Zusätze und (oder) der Liegedauer der Katheter. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass dies großen Schwankungen unterliegt und ganz vom Können und der Disziplin des Krankenschwimmers bei den notwendigen, absolut aseptisch durchzuführenden Manipulationen am zentralen Zugang abhängt. Damit gewinnt die Einhaltung unter hygienischen Gesichtspunkten geprüfter und standardisierter Vorgehensweisen in Form von so genannten Pflegestandards eine zentrale Bedeutung bei der parenteralen Ernährung. Dies ist insbesonde-

Tab. 5. Vitaminpräparate für die parenterale Ernährung [*nach der Deutschen AG für Klinische Ernährung, Infusionstherapie 1991;17:60–1]

Vitamin	FrekaVit® wasserl. Fresenius Kabi	Soluvit® N Baxter	Cernevit® Baxter	Multibionta® N Merck	Zufuhrempfehlungen pro Tag*
B ₁ [mg]	3	2,5	3,51	10	3–4
B ₂ [mg]	3,6	3,6	4,14	7,3	3–5
B ₆ [mg]	4	4	4,53	12,35	4–6
Nicotinamid [mg]	40	40	46	40	40–50
Pantothensäure [mg]	15	15	16,15	25	10–20
Ascorbinsäure [mg]	100	100	125	100	100–300
Biotin [µg]	60	60	69	–	60–120
Folsäure [µg]	400	400	414	–	160–400
B ₁₂ [µg]	5	5	6	–	1 mg in 3 Monaten
	FrekaVit® fettl. Fresenius Kabi	Vitalipid® Adult Baxter			
A (Retinolpalmitat) [mg]	1,941	1,941	2,06	1,65	1,8
D [µg]	5	5	5,5	–	5
E (Alpha-Tocopherol-äquivalent) [mg]	10	9,1	10,2	5	20–40
K [mg]	0,15	0,15	–	–	0,1–0,15

re im Rahmen der heimparenteralen Ernährung eine wichtige Voraussetzung. Zudem zeigen zwei große Untersuchungen [86, 87], dass selbst bei lang dauernder totaler parenteraler Ernährung im Rahmen der häuslichen Betreuung von Tumorkranken die Komplikationsrate durch Katheterinfektionen über einen Zeitraum von zwölf Jahren signifikant gesenkt werden konnte und auch andere, etwa metabolische Komplikationen, die einen stationären Aufent-

halt der Patienten nötig machten, gering waren. Die zuvor erwähnten Vorteile dieser unterstützenden Maßnahme überwiegen unserer Meinung nach bei weitem. Einschränkend soll jedoch erwähnt werden, dass die American Association of Gastroenterology (AGA) auf Grund ihrer Metaanalyse keine generelle Empfehlung für eine routinemäßige Anwendung einer parenteralen Ernährung unter Chemo- oder Radiotherapie abgibt, da die Komplikationsrate, spe-

ziell infektiöser Art, in allen dort analysierten Studien zu hoch ist [33, 88]. Sie hebt aber abschließend deutlich hervor [33], dass die analysierten randomisierten Studien nicht von hoher Qualität waren und in sämtlichen Studien, die in die Metaanalyse eingingen, kachektische Tumorkranken ausgeschlossen waren [88]. Daher würden die dort getroffenen Aussagen und Empfehlungen möglicherweise die Vorteile der parenteralen Ernährung unterschätzen.

Tab. 6. Empfehlungen für die tägliche Zufuhr von Spurenelementen bei TPN [nach der Deutschen AG für Klinische Ernährung, Infusionstherapie 1991;17:60–1]

Spurenelemente [µmol]	Tracitrans® plus Fresenius Kabi	Tracutil® Braun	Adde!® N Baxter	Inzolen® HK Köhler Pharma	Zufuhrempfehlungen pro Tag
Zink	100	50	100	48	21–75
Kupfer	20	12	20	28	7–23
Eisen	20	35	20	–	10–75
Mangan	5	10	5	8	3–14
Molybdän	0,2	0,1	0,2	–	0,2
Chrom	0,2	0,2	0,2	–	0,2–0,3
Selen	0,4	0,3	0,4	–	0,25–0,8
Iod	1,0	1,0	1,0	–	0,8–1,2
Fluorid	50	30	50	–	49

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Literatur

1. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:567–73.
2. Agteresch HJ, Rietveld T, Kerkhofs LGM. Beneficial effects of adenosine triphosphate on nutritional status in advanced lung cancer patients: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:371–8.
3. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: Cancer's covert killer. *Support Care Cancer* 2000;8:180–7.
4. McNamara MJ, Alexander HR, Norton JA. Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. *J Parent Ent Nutr* 1992;16:50–5.
5. Von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Anorexia in cancer. In: Bozzetti F, Dionigi R (Eds.). *Nutrition in cancer and trauma sepsis*. Basel: Karger, 1985:54–67.
6. Holm E, Staedt U, Leweling H, Tokus M. Metabolism and artificial nutrition of patients with malignancy. *SA J Clin Nutr* 1993;6:10–21.
7. Solassol C, Joyeux H. Ambulatory parenteral nutrition in hospital and at home. In: Fischer JE (Ed.). *Total parenteral nutrition*. Boston: Little, Brown & Co, 1975.
8. Holland JCB, Rowland J, Plumb M. Psychological aspects of anorexia in cancer patients. *Cancer Res* 1977;37:2425–8.
9. Keller U. Von der Katabolie zur Anabolie: Stoffwechselmediatoren und Therapieansätze. *Akt Ernähr Med* 2001;26:148–52.
10. Body JJ. New hopes for the treatment of cancer anorexia and cachexia? *Opinions Topics Support Care Oncol* 2002;42:5–6.
11. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B. Dietary omega-3-polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998;82:395–402.
12. Ollenschläger G. Einfluss aggressiver Tumorthherapie auf die Nährstoffverwertung und den Ernährungszustand. *Infusionsther* 1986;13:70–7.
13. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, et al. and the Eastern Cooperative Oncology Group. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69:491–7.
14. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:103–23.
15. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *J Parent Ent Nutr* 1988;12:286–98.
16. Heber D, Byerly LO, Chlebowski RT. Medical abnormalities in the cancer patient. *Cancer* 1985;55:225–9.
17. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G. Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984;44:5910–3.
18. Lundholm K, Edstrom S, Karlberg I. Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol, and estimation of net glucose cycling in cancer patients. *Cancer* 1982;50:1142–50.
19. Norton JA, Maher M, Wesley R. Glucose intolerance in sarcoma patients. *Cancer* 1984;54:3022–7.
20. Jeevanandam M, Horowitz GD, Lowry SF. Cancer cachexia and protein metabolism. *Lancet* 1984;Jun 30;1(8392):1423–6.
21. Vlassara H, Spiegel RJ, Doval DS. Reduced plasma lipoprotein lipase activity in patients with malignancy associated weight loss. *Horm Metab Res* 1992;18:698–703.
22. Solassol C, Joyeux H. Artificial gut in gastrointestinal cancer. In: Zöllner N (Ed.). *Beiträge zur Infusionstherapie: Parenterale Ernährung*. Basel: Karger, 1978:178.
23. Lipman TO. Is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J Parent Ent Nutr* 1998;22:169–82.
24. Body JJ. Metabolic sequelae of cancers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;2:339–44.
25. Ramalingaswami V, Deo MG, Sood SK. Protein deficiency in rhesus monkey. Publication N. 843, National Academy of Sciences. Washington D.C.: Nutritional Research Council 1961:365.
26. Deo MG, Ramalingaswami V. Reaction of the small intestine to induced protein malnutrition in rhesus monkeys. A study of cell population kinetics in the jejunum. *Gastroenterology* 1965;49:150–7.
27. Danon J, Gilat T. Absorption and enzyme studies in patients with malignancy. *Digest* 1968;1:316.
28. Bounous G, Hugon JM, Gentile JS. Elemental diet in management of intestinal lesion produced by 5-fluorouracil in man. *Can J Surg* 1971;14:298–304.
29. Sax HC. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *J Parent Ent Nutr* 1992;16:589–90.
30. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Review*, Issue 3. The Cochrane Library, 2002.
31. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterol* 1995;108:1056–67.
32. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, et al. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 2001;17:1–12.
33. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. American gastroenterological association medical position statement: Parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:966–9.
34. Copeland EM, MacFadyen jr., Dudrick SJ. Intravenous hyperalimentation in cancer patients. *J Surg Res* 1974;16:241–6.
35. Holm E. Ernährungstherapie bei Tumorerkrankungen: Wird der Tumor gefüttert? In: Schauder P (Ed.). *Ernährung und Tumorerkrankungen*. Basel: Karger, 1991:454–76.
36. Jin D, Phillips M, Byles JE. Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *J Parent Ent Nutr* 1999;23:237–41.
37. Wilmore DW. Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1988;12:286–98.
38. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of hospitalized patients. *Med Clin North Am* 1979;63:1103–15.
39. Behrendt W. Klinisch relevante Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes. *Akt Ernähr Med* 1999;24:14–9.
40. Fischer H, Lembcke B. Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med* 1991;18:13–7.
41. Jehn U, Wohlrab A, Wilmanns W. Hinweise zur parenteralen Ernährung von Tumor-Patienten. *Deutsch Med Wochenschr* 1979;15:536–40.
42. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplant* 1987;43:833–8.
43. Sikora SS, Ribeiro U, Kane III JM, Landreneau RJ, et al. Role of nutrition support during induction chemoradiation therapy in esophageal cancer. *J Parent Ent Nutr* 1998;22:18–21.
44. Baker JP, Detsky AS, Stewart S, Whitwell J, et al. Randomized trial of total parenteral nutrition in critically ill patients: metabolic effects of varying glucose-lipid ratios as energy source. *Gastroenterology* 1987;87:53–9.
45. Hallowell E, Sasvary D, Bistrrian BR, Soroff HS, et al. Factors determining optimal nutritional support in defined formula diet therapy. *Clin Res* 1975;23:591 (Abstr.).
46. Howard L. Home parenteral nutrition in patients with a cancer diagnosis. *J Parent Ent Nutr* 1992;16:93–9.
47. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, DeCicco M, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1997;21:339–42.
48. Solassol C, Joyeux H. Artificial gut with complete nutritive mixtures as a major adjuvant therapy in cancer patients. *Acta Chir Scand* 1979;(Suppl 494):186–8.
49. Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B, Aker SN, et al. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intra-venous hydration: effect of resumption of oral intake after marrow transplantation. *J Parent Ent Nutr* 1997;21:157–61.
50. Cahill GF, Felig E, Marliss B. Some physiological principles of parenteral nutrition. In: Fox LG, Nahas GG (eds.). *Body fluid replacement in surgical patient*. New York-London: Grune & Stratton, 1970:286.
51. Holroyde CP, Axelrod RS, Skutches CL, Haff AC, et al. Lactate metabolism in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res* 1979;39:4900–4.
52. Holroyde CP, Reichard GA. Carbohydrate metabolism in cancer cachexia. *Cancer Treat Rep* 1981;65(Suppl 5):55–9.
53. Shaw JH, Humberstone DA, Holdaway C. Weight loss in patients with head and neck cancer: Malnutrition or tumor effect? *Aust NZJ Surg* 1988;58:505–9.
54. Waterhouse C. Lactate metabolism in patients with cancer. *Cancer* 1974;33:66–71.

55. Gold J. Proposed treatment of cancer by inhibition of gluconeogenesis. *Oncol* 1968;22: 185–207.
56. Young VR. Energy metabolism and requirements in the cancer patient. *Cancer Res* 1977;37:2336–47.
57. Douglas RG, Shaw JH. Metabolic effects of cancer. *Br J Surg* 1990;77:246–54.
58. Eden E, Edström S, Bennegard K, Schersten T, et al. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res* 1984;44:1718–24.
59. Long CL, Merrick H, Grecos G, Blakemore WS, et al. Glucose metabolism and colorectal carcinoma. *Metabolism* 1990;39:494–501.
60. Kohlschütter B, Jehn U. Die parenterale Ernährung bei aggressiver Chemotherapie verschiedener Neoplasien. *Onkol* 1978;1:31–4.
61. Schumer W. High caloric solutions in traumatized patients. In: Fox CL, Namas GG (eds.). *Body fluid replacement in the surgical patient*. New York-London: Grune & Stutton, 1970: 326.
62. Heuckenamp PU. Kohlenhydrate – Teilaspekte der Energieversorgung. In: Zöllner N (ed.). *Beiträge zur Infusionstherapie. Parenterale Ernährung*. Basel: Karger, 1978:3.
63. Lundholm K, Holm G, Schersten T. Insulin resistance in patients with cancer. *Cancer Res* 1978;38:4665–70.
64. Norton JA, Maher M, Wesley R, White D, et al. Glucose intolerance in sarcoma patients. *Cancer* 1984;54:3022–7.
65. Dudrick SJ, MacFadyen BV, van Buren CT, Ruberg RL, et al. Parenteral hyperalimentation, metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 1972;176:250.
66. Craddock PR, Yawata Y, von Sauten L, Gilberstadt S, et al. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemic of parenteral nutrition. *New Engl J Med* 1974;290:1403.
67. Dudrick SJ, MacFadyen BV, Souchon EA, Englert DM, et al. Parenteral nutrition techniques in cancer patients. *Cancer Res* 1977;37: 2440.
68. Paluzzi M, Meguid MM. A prospective randomized study of the optimal source of nonprotein calories in total parenteral nutrition. *Surg* 1987;102:711–7.
69. Nordenstrom J, Askanazi J, Elwyn DH, Martin P, et al. Nitrogen balance during total parenteral nutrition: glucose vs fat. *Ann Surg* 1983;197:27–33.
70. De Chalein TM, Michell WL, O’Kneefe SJ, Ogden JM. The effect of fuel source on amino acid metabolism in critically ill patients. *J Surg Res* 1992;52:167–76.
71. Jeevanandem M, Horowitz GD, Lowry SF, Brennan MF. Cancer cachexia and the rate of whole body lipolysis in man. *Metabolism* 1986;35:304–10.
72. Shaw JHF, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg* 1987;205: 368–76.
73. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Res* 1971;31:1273–8.
74. Lunstedt B, Deltz E, Kahler M, Bruhn A. Randomized study comparing long-chain (LCT) and medium-chain (MCT) triglycerides as caloric carriers in postoperative nutritional therapy. *Infusionsther Klin Ernaehr* 1987;14: 61–4.
75. Jiang ZM, Zhang SY, Wang XR, Yang NF, et al. A comparison of medium-chain and long-chain triglyceride in surgical patients. *Ann Surg* 1993;217:175–84.
76. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med* 1993;19:89–95.
77. Lai H, Chen W. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition* 2000;16:401–6.
78. Liljedahl St. Parenterale Ernährung und andere therapeutische Maßnahmen bei schweren Verbrennungen. In: Zöllner N (ed.). *Beiträge zur Infusionstherapie. Parenterale Ernährung*. Basel: Karger, 1978:48.
79. Pscheidl E. Fettemulsionen – Strukturierte Lipide und Omega-3-Fettsäuren. *Akt Ernähr Med* 2001;26:62–9.
80. Chira T, Nishio K, Oke Y. Improvement by eicosanoids in cancer cachexia induced by LLC-116 transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:711–5.
81. Wigmore StJ, Ross JA, Falconer J St., Plester CE, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;12: 527–30.
82. Bougnoux P, Germain E, Chajes V, Hubert B, et al. Cytotoxic drugs efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:1765–9.
83. Baronzio G, Freitas J, Griffini P, Bertone V, et al. Omega-3-fatty acids can improve radioresponse modifying tumor interstitial pressure, blood rheology and membrane peroxidability. *Anticancer Res* 1994;14:1145–54.
84. Jürgens P. Aminosäuren in der parenteralen Ernährung. In: Wretling A, Frey R, Eyrych K, Makowski H (eds.). *Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1977:41.
85. Shenkin A, Wretling A. Allgemeine Aspekte hinsichtlich der intravenösen Ernährung von Krebspatienten. *Infusionstherapie* 1978;5: 156–65.
86. King LA, Carson LF, Konstantinidis N, House MS, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecologic malignancies: what have we learned in a decade of experience. *Gyn Oncol* 1993;51: 377–82.
87. Johnston DA, Pennington CR. Home parenteral nutrition in Tayside 1980–1992. *Scottish Med J* 1993;38:110–1.
88. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. American gastroenterological association: technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:970–1001.

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

Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms

Bericht von Susanne Wasielewski, Münster

Ein internationales Expertengremium aktualisierte nach der 8. Sankt Galler Konferenz zur Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms im Frühjahr 2003 Leitlinien und Empfehlungen zur Auswahl adjuvanter systemischer Therapien. Gegenüber den Empfehlungen von 2001 legen die neuen Empfehlungen größeres Gewicht auf die Bestimmung von Prognose- und Vorhersagefaktoren, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind.

Arzneimitteltherapie 2003;21:308-10.

Seit 1978 finden in Sankt Gallen in der Schweiz regelmäßig Kongresse zur Therapie des frühen Mammakarzinoms statt. Ziel dieser Kongresse ist ein Expertenkonsens zur Therapieauswahl auf der Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse. Auch am Ende des 8. Kon-

gresses im März 2003 wurde ein internationales Expertengremium gebeten, Leitlinien und Empfehlungen für die Auswahl adjuvanter systemischer Behandlungen in spezifischen Patientengruppen zu entwickeln. Das Gremium änderte die bisherigen Leitlinien

und Empfehlungen auf der Grundlage der neuen Daten aus der klinischen Forschung seit 2001 (Tab. 1). Der neue Konsens stimmt mit dem vorherigen in weiten Teilen überein, legt aber größeres Gewicht auf die Identifikation von Faktoren, die eine maßgeschneiderte Therapie erlauben.

Tab. 1. Einige neue Forschungsergebnisse zum Mammakarzinom, die bei der 8. Sankt Galler Konferenz vorgestellt wurden

Epidemiologie und Chemoprävention

Mit der Verfügbarkeit chemopräventiver Substanz zur Verringerung des Risikos, ein rezeptorpositives Mammakarzinom zu entwickeln, steigt das Interesse an spezifischen Vorhersagefaktoren für diesen Erkrankungstyp. Frühe Menarche, späte Menopause, breiter Einsatz einer Hormonsubstitution, hohe Mammographiedichte und Adipositas postmenopausaler Frauen wurden vorgeschlagen. Familiäre Faktoren im Zusammenhang mit BRCA1-Mutationen könnten relevanter für die rezeptornegative Erkrankung sein, für die es noch keine wirksame Chemoprävention gibt.

Duktales Carcinoma in situ

Auch beim duktalem Carcinoma in situ ist der Hormonrezeptorstatus wichtig. Nur für die rezeptorpositive Erkrankung ist die Wirksamkeit von Tamoxifen belegt.

Vorhersagefaktoren für das Therapieansprechen

Die Expression des Estrogen- und des Progesteron-Rezeptors im Primärtumor ist der einzige Tumor-bezogene Marker mit klarem Vorhersagewert für das Ansprechen auf eine adjuvante Therapie.

Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

Eine präoperative systemische Therapie erhöht die Rate brusterhaltender Operationen bei Frauen mit großem, unifokalem Tumor. Präoperative Behandlungen haben mögliche Vorteile im Hinblick auf das Verständnis der Tumorbiologie und des Tumoransprechens auf systemische Therapien. Bislang konnte jedoch noch kein Überlebensvorteil gegenüber der adjuvanten Therapie gezeigt werden.

Dosisdichte adjuvanter Chemotherapien

In einer großen randomisierten Studie wurde das Konzept der erhöhten Dosisdichte geprüft: Nodal-positive Patientinnen bekamen ein Chemotherapie-Regime in üblicher Dosisdichte (alle 3 Wochen) oder in erhöhter Dosisdichte (alle 2 Wochen) bei gleicher Gesamtdosis. Patientinnen mit erhöhter Dosisdichte hatten ein verlängertes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Vorhersagbarkeit des Therapieansprechens

Studien zum Genexpressionsprofil befürworten eine klare Trennung zwischen einer Erkrankung ohne Steroidhormon-Rezeptoren einerseits und einer Erkrankung mit niedrigem oder hohem Rezeptorspiegel andererseits. Aufgrund empirischer Daten einiger klinischer Studien muss man davon ausgehen, dass sich die *rezeptorfreie Tumorerkrankung* von der Erkrankung mit *niedriger Rezeptorexpression wesentlich unterscheidet*. Bislang wurden in den meisten klinischen Studien Mammakarzinome jedoch nur in einen positiven oder negativen Rezeptorstatus eingeteilt, wobei der negative Rezeptorstatus rezeptorfreie und rezeptorarme Erkrankungen umfasste.

Das Gremium fordert eine *hohe Qualität* für die Bestimmung der Hormonrezeptoren und eine *standardisierte quantitative Meldung* anstelle der bloßen Angabe eines positiven oder negativen Rezeptorstatus mit häufig willkürlichen

Grenzen. Der Gehalt des Primärtumors an Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren ist nämlich ein wichtiger Vorhersagefaktor für das Ansprechen auf endokrine Therapien (in Anwesenheit der Rezeptoren) und das Ansprechen auf zytotoxische Chemotherapien (in Abwesenheit der Rezeptoren). *Fehlen* beide Rezeptoren, so können die Patientinnen ausschließlich mit *Zytostatika* wirksam behandelt werden. Bei rezeptorfremem Tumor sind hormonelle Therapien bestenfalls nutzlos oder aber durch direkte Toxizität oder Interaktion mit den Zytostatika schädlich. Umgekehrt kann bei *starker Rezeptorexpression* eine *endokrine* Therapie genügen. Von den Patientinnen mit starker Rezeptorexpression benötigen insbesondere diejenigen mit niedrigem Rezidivrisiko keine zusätzliche Chemotherapie. Der Grad der Unsicherheit, ob eine endokrine Therapie ausreicht, ist zwischen den Extremen abgestuft. In dieser Zwischengruppe könnten als relative, allerdings ungenaue Indikatoren für die Notwendigkeit einer zusätzlichen Chemotherapie beispielsweise der Nodalstatus und eine HER2-Überexpression (als Vorhersagefaktor für die Entstehung einer Tamoxifen-Resistenz) herangezogen werden. Das *Tumorstadium* bleibt ein wichtiger Faktor für die Therapieauswahl. Durch die Technik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und durch die immunhistochemische Identifizierung von Tumorzellen in Lymphknoten, Knochenmark und zirkulierendem Blut wurde die Bestimmung des Tumorstadiums verbessert.

Empfehlungen für die adjuvante Therapie

Die Leitlinien und Empfehlungen des Expertengremiums zur postoperativen adjuvanten systemischen Therapie des frühen Mammakarzinoms sind nicht als allgemeingültige Behandlungsanweisung zu verstehen. Die Situation der Patientin und ihre Einstellung zur Therapie, aber auch die Verfügbarkeit der Therapien unterscheiden sich im Einzelfall. Außerhalb von klinischen Stu-

Tab. 2. Risikokategorien für Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom (Sankt Gallen 2003). ER = Estrogen-Rezeptor, PgR = Progesteron-Rezeptor; pT = pathologische TumorgroÙe (Größe der invasiven Komponente)

Risikokategorie	Auf endokrine Therapie ansprechende Erkrankung	Auf endokrine Therapie nicht ansprechende Erkrankung
Minimales Risiko	ER und/oder PgR exprimiert und alle folgenden Kriterien: pT ≤ 2 cm, Tumorgrad 1, Alter ≥ 35 Jahre	
Durchschnittliches Risiko	ER und/oder PgR exprimiert und mindestens eines der folgenden Kriterien: pT > 2 cm, Tumorgrad 2–3, Alter < 35 Jahre	ER und PgR fehlen

dien sollten folgende Faktoren die Therapieauswahl bestimmen:

- Prognose
- Voraussichtliches Therapieansprechen
- Extrapolation der Behandlungseffekte in klinischen Studien
- Patientinnenwünsche im Hinblick auf absolute und relative Risiken und Nutzen effektiver Therapien

Risikokategorien nodal-negativer Patientinnen

Der Nodalstatus ist nach wie vor der wichtigste Parameter für die Bestimmung der Ausgangsprognose. Das Expertengremium bleibt in seiner Definition der Risikokategorien für nodal-negative Patientinnen bei der Einteilung in minimales und durchschnittliches Risiko (Tab. 2). Eine kleine Änderung in der Klassifikation der Risikokategorien betrifft den Hormonrezeptor-Gehalt des Tumors. Im Vergleich zur vorherigen Version können nun auch Patientinnen mit *rezeptorfremem Primärtumor* vom minimalen auf ein durchschnittliches Risiko heraufgestuft werden. Durch diese Änderung wird vermieden, dass Patientinnen mit rezeptorarmem Tumor und ansonsten niedrigem Risiko einer Gruppe zugeordnet werden, für die eine alleinige Chemotherapie empfohlen wird.

Therapie nodal-negativer Patientinnen

Die Behandlung nodal-negativer Patientinnen hängt im Wesentlichen von der Ausgangsprognose ab. Patientinnen mit minimalem Risiko werden abhän-

gig vom Ergebnis einer Nutzen-Risiko-Analyse entweder mit *Tamoxifen* oder *gar nicht* behandelt (Tab. 3). Bei *positivem Rezeptorstatus* ist eine *fünffährige Tamoxifen-Therapie* Standard. Postmenopausale Frauen, bei denen Tamoxifen kontraindiziert ist oder die Tamoxifen nicht vertragen, können einen *Aromatasehemmer* bekommen (bisherige Daten beschränken sich auf Anastrozol). Nodal-negative Patientinnen mit durchschnittlichem Risiko werden ähnlich wie nodal-positive Patientinnen behandelt: Patientinnen mit rezeptorfremem Tumor erhalten ungefähr sechs Zyklen einer Chemotherapie. Für Tumoren, die Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren enthalten, kommen folgende Therapieoptionen in Frage:

- Endokrine Therapie, angepasst an den Menopausenstatus
- Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie

Bei der Frage, ob eine Sequenz aus Chemotherapie und endokriner Therapie gegenüber einer alleinigen Hormontherapie vorzuziehen ist, können das Ausmaß der Rezeptorexpression, eine HER2-Überexpression und in gewissem Maß auch ein hoher Tumorgrad oder eine hohe Proliferationsrate berücksichtigt werden.

Therapie nodal-positiver Patientinnen

Bei nodal-positiven Patientinnen hat das erhöhte Rezidivrisiko und die Letalität im Zusammenhang mit der Tumorausbreitung in die ipsilaterale Axilla die Wahl der Therapie wesentlich beein-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

flusst. Im Vergleich zu nodal-negativen Patientinnen werden intensivere Chemotherapie-Regime eingesetzt. Auch Erkrankungen, die auf endokrine Therapien ansprechen, werden wegen des höheren Rezidivrisikos und dem Vorhandensein Tamoxifen-resistenter Zellklone im Tumor zusätzlich mit einer Chemotherapie behandelt. Die Intergroup-Studie 0100 zeigte, dass eine *sequenzielle Gabe* von Tamoxifen nach Chemotherapie einer gleichzeitigen Gabe bei postmenopausalen, nodal-positiven, rezeptorpositiven Patientinnen überlegen ist. Das Gremium unterschied zwei Abstufungen von Chemotherapien: Vier Kurse Doxorubicin plus Cyclophosphamid waren ähnlich wirksam wie sechs klassische CMF-Kurse (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil). Eine überlegene Wirksamkeit hatten dagegen

- das kanadische CEF-Schema (Cyclophosphamid, Epirubicin, Fluorouracil),
- das CAF-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Fluorouracil),
- eine dosisdichte Gabe von Doxorubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid,
- zu einem gewissen Grad auch eine maßgeschneiderte FEC-Therapie (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) und
- eine TAC-Therapie (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid).

Diese wirksameren Regime können für Patientinnen mit hohem Risiko bevorzugt werden. Die erhöhte Wirksamkeit wird allerdings mit höheren Kosten, größerer Komplexität und höherer Toxizität erkaufte.

Hormonelle Therapien

Bei Mammakarzinom-Patientinnen *unter 50 Jahren* erhöht die chirurgische Entfernung der Eierstöcke das Langzeitüberleben. Dies gilt zumindest für Frauen ohne Chemotherapie. Die Frage der Langzeit-Nebenwirkungen bleibt problematisch, solange die Sicherheit der Therapie von Wechseljahresbeschwerden unklar ist.

Bei *prämenopausalen* Frauen mit auf endokrine Therapien ansprechender Erkrankung erwies sich das Gonadoliberein-Analogon *Goserelin* mit oder ohne *Tamoxifen* als mindestens so wirksam wie eine alleinige CMF-Chemotherapie. Tamoxifen plus Goserelin ist zumindest bei Patientinnen mit gleichzeitiger Chemotherapie wirksamer als Goserelin allein. Goserelin nach CMF erschien bei nodal-positiven Patientinnen wirksamer als jedes Therapieprinzip für sich allein. Die bilaterale Eierstockentfernung gefolgt von einer Tamoxifen-Therapie war sogar bei Patientinnen mit HER2-Überexpression wirksamer als das Fehlen jeder adjuvanten Therapie.

Retrospektive Analysen zeigten, dass bei Frauen unter 35 Jahren mit rezeptorpositivem Tumor eine Chemotherapie nicht genügt.

Für *postmenopausale* Frauen zeichnet sich eine Alternative zu Tamoxifen ab. Vorläufige Ergebnisse der ATAC-Studie (Anastrozole, Tamoxifen alone or in combination) zeigten eine Überlegenheit des Aromatasehemmers *Anastrozol* gegenüber Tamoxifen als adjuvante Therapie bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen (84 % waren rezeptorpositiv). Die Kombination war nicht wirksamer als Tamoxifen allein. Anastrozol hatte ein günstigeres Toxizitätsprofil mit Ausnahme eines erhöhten Risikos für muskuloskeletale Störungen und Knochenbrüche. Der endgültige Vergleich der beiden endokrinen Therapien bleibt abzuwarten. Im American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Report wird Anastrozol nur für Patientinnen empfohlen, bei denen Tamoxifen kontraindiziert ist oder die Tamoxifen nicht vertragen. Das Sankt Gallerer Expertengremium schloss sich dieser Empfehlung an.

Quelle

Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.

Tab. 3. Adjuvante systemische Therapie bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom. In Klammern angegebene Therapien werden noch geprüft. → bedeutet vor (sequenzielle Therapie).

Risikogruppe	Behandlung gemäß Ansprechen auf endokrine Therapie			
	Auf endokrine Therapie ansprechende Erkrankung		Auf endokrine Therapie nicht ansprechende Erkrankung	
	Prämenopausal	Postmenopausal	Prämenopausal	Postmenopausal
Nodal-negative Erkrankung, minimales Risiko	Tamoxifen oder nichts			
Nodal-negative Erkrankung, durchschnittliches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> •GnRH-Analogon (oder Eierstockentfernung) + Tamoxifen (± Chemotherapie) •Chemotherapie → Tamoxifen •Tamoxifen •GnRH-Analogon (oder Eierstockentfernung) 	<ul style="list-style-type: none"> •Tamoxifen •Chemotherapie → Tamoxifen 	Chemotherapie	Chemotherapie
Nodal-positive Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> •Chemotherapie → Tamoxifen (± GnRH-Analogon oder Eierstockentfernung) •GnRH-Analogon (oder Eierstockentfernung) + Tamoxifen (± Chemotherapie) 	<ul style="list-style-type: none"> •Chemotherapie → Tamoxifen •Tamoxifen 	Chemotherapie	Chemotherapie

Klinische Studien

Schmerztherapie

Sumatriptan intranasal bei Clusterattacken

Sumatriptan Nasenspray (Imigran® Nasal) wirkt bei der Behandlung akuter Clusterattacken, die länger als 45 Minuten dauern.

Bei Clusterattacken handelt es sich typischerweise um heftige einseitige Kopf- und Gesichtsschmerzattacken, die zwischen 15 und 180 Minuten anhalten. Wirksam sind nur:

- Inhalation von Sauerstoff
- Subkutane Gabe von Sumatriptan
- Intranasale Applikation von Dihydroergotamin

Mit großem Abstand am wirksamsten ist die subkutane Gabe von Sumatriptan. Diese Behandlungsform ist aber relativ teuer und die subkutane Applikation wird von einigen Patienten nicht geschätzt.

Deshalb wurde untersucht, ob die intranasale Gabe von Sumatriptan, bei der Sumatriptan schneller resorbiert wird, als bei der oralen Gabe, bei Clusterattacken wirksam ist. In die Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit episodischem

oder chronischem Clusterkopfschmerz aufgenommen. Die einzelnen Attacken mussten mindestens 45 Minuten anhalten. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, Crossover-Studie, bei der 20 mg Sumatriptan Nasenspray mit Placebo verglichen wurden. Gemessen wurde die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Studienapplikation sowie nach 5, 10, 15 und 30 Minuten. Jenseits von 30 Minuten durften die Patienten die Attacke mit Sauerstoff oder einem Schmerzmittel behandeln. 118 Patienten, davon 97 Männer und 21 Frauen behandelten insgesamt 154 Attacken, und zwar 77 mit Sumatriptan und 77 mit Placebo.

Eine Besserung der Schmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Schmerzen nach 30 Minuten beschrieben 57 % der Patienten mit Sumatriptan und 26 % mit Placebo.

Der Unterschied war statistisch signifikant. Schmerzfrei nach 30 Minuten waren 47 % der Patienten mit Sumatriptan und 18 % mit Placebo. Sumatriptan war auch besser wirksam für die Besserung von Begleitsymptomen wie Nasenlaufen und Augentränen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Diese große, methodische einwandfrei durchgeführte Studie belegt, dass die intranasale Gabe von Sumatriptan zur Behandlung von akuten Attacken eines Clusterkopfschmerzes signifikant wirksamer ist als Placebo. Damit steht für einige Patienten eine Alternative zur subkutanen Gabe von Sumatriptan zur Verfügung, die zu einem deutlich preiswerteren und zum anderen angenehmer in der Applikation ist.

Quelle

Van Vliet JA, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache. Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-3.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen*

Bakterielle Meningitis

Dexamethason verbessert die Prognose

Bei einer bakteriellen Meningitis sind außer den Bakterien auch Entzündungsprozesse an der Pathophysiologie beteiligt. Eine frühe Behandlung mit Dexamethason bei Erwachsenen mit akuter bakterieller Meningitis verbessert die Prognose. So eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie.

Trotz der Einführung hochwirksamer moderner Antibiotika besteht immer noch eine erschreckend hohe Letalität bei der akuten bakteriellen Meningitis, insbesondere bei der Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis. Dies beruht nicht ausschließlich darauf, dass

Antibiotika nicht ausreichend wären oder zu spät eingesetzt werden, sondern auch darauf, dass eine Vielzahl komplexer pathophysiologischer Prozesse in Gang gesetzt werden, so durch die Freisetzung zytotoxischer Substanzen, den Entzündungsprozess selbst und durch

den Zerfall der Bakterien. Bei der kindlichen Meningitis konnte bereits nachgewiesen werden, dass Dexamethason, insbesondere bei Pneumokokken-Meningitis, die Prognose verbessert.

Ob dies auch bei Erwachsenen so ist, wurde jetzt in einer großen prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie mit 301 Erwachsenen mit einer bakteriellen Meningitis untersucht. Die eine Hälfte der Patienten erhielt 10 mg Dexamethason 15 bis 20 Minuten vor oder zusammen mit der ersten Dosis eines Antibiotikums und nachfolgend alle 6 Stunden über 4 Tage. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo. Der primäre Zielpunkt der Studie war der Punktwert

auf der „Glasgow Outcome Skala“ nach 8 Wochen. Die Glasgow Outcome Skala wurde dichotomisiert, wobei ein Wert von 5 ein gutes Ergebnis und ein Wert zwischen 1 und 4 ein schlechtes Ergebnis darstellte. 157 Patienten wurden in die Dexamethason-Gruppe und 144 in die Placebo-Gruppe randomisiert. Der mittlere Wert auf der Glasgow Coma Outcome Skala zu Beginn der Studie lag bei 12. Die Erreger waren in abnehmender Reihenfolge Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis und andere Bakterien. Bei einem Fünftel der Patienten konnte der Erreger nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Zellzahl im Liquor zu Beginn der Studie lag zwischen 7500 und 8000 Zellen/mm³. Die Hälfte der Patienten hatte auch eine positive Blutkultur.

Der Verlauf war in der Dexamethason-Gruppe deutlich günstiger als in der Placebo-Gruppe. Einen ungünstigen Verlauf hatten 15 % der Patienten in der Dexamethason-Gruppe und 25 % in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bezogen auf die Untergruppen der Erreger war die-

ser positive Effekt von Dexamethason aber nur bei *Pneumokokken* nachzuweisen. Auch die Letalität war in der Dexamethason-Gruppe signifikant verringert. Sie betrug 7 % vs. 15 % in der Placebo-Gruppe.

Das Ausmaß der neurologischen Ausfälle bei den Überlebenden und die Wahrscheinlichkeit einer Ertaubung war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Auch bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Schwerwiegende Blutungen waren in der Placebo-Gruppe häufiger als in der Dexamethason-Gruppe.

Ein anderes wesentliches Ergebnis war, dass fast keine therapieresistenten Erreger gefunden wurden. 95 % der Patienten hatten Erreger, die entweder auf Amoxicillin und Penicillin oder auf ein Cephalosporin der dritten Generation ansprachen.

Diese überzeugende Studie zeigt, dass die frühe Gabe von Dexamethason die Prognose von Patienten mit bakterieller Meningitis verbes-

sert. Die Tatsache, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied aber nur bei Patienten mit einer Pneumokokken-Infektion belegen ließ, beruht darauf, dass die Gruppengrößen bei den anderen Erregern zu klein waren. Allerdings konnte die Schwere neurologischer Defizite nicht reduziert werden, was aber daran liegen mag, dass unter der Behandlung mit Dexamethason mehr Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Ausfällen überlebten. Ungeklärt ist trotz dieser Studie die optimale Behandlungsdauer. Nachdem es bei Erwachsenen keine anderen prospektiv erhobenen Daten zur Gabe von Dexamethason gibt, wird empfohlen, das hier angewandte Schema umzusetzen.

Quelle

De Gans J, van de Beek D, for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung & Entwicklung

Monoklonale Antikörper

Natalizumab reduziert Läsionen bei multipler Sklerose

Der humanisierte monoklonale Antikörper Natalizumab wird derzeit in den Indikationen multiple Sklerose (MS) und Morbus Crohn klinisch geprüft. Der selektive Adhäsionsmolekül-Inhibitor greift in die Entzündungskaskade ein, indem er die Adhäsion von Immunzellen an die Oberfläche von Blutgefäßen blockiert und die Migration in entzündetes Gewebe verhindert. Natalizumab vermindert die Neuentstehung von entzündlichen Läsionen bei multipler Sklerose.

Möglicherweise sind Lymphozyten und Monozyten bei multipler Sklerose an der Entstehung der multiplen Zentren

von Entzündung und Demyelinisierung in der weißen Substanz des Gehirns beteiligt. Sie müssen dazu über die Blut-

Hirn-Schranke in das Gehirnparenchym gelangen.

Natalizumab ist der erste Vertreter der selektiven Adhäsionsmolekül-Inhibitoren (SAM-Inhibitoren). Der Alpha-4-Integrin-Inhibitor bindet an Adhäsionsmoleküle auf Lymphozyten und Monozyten. Diese Adhäsionsmoleküle, die Alpha-4-Integrine, bestehen aus einer Alpha-4-Einheit und einer Beta₁- oder Beta₇-Kette ($\alpha_4\beta_1$ oder $\alpha_4\beta_7$). Beide Typen spielen eine Rolle bei der Anheftung von Leukozyten an das Gefäßendothel und der Migration in entzündetes Gewebe. Natalizumab hemmt offenbar die Bindung der Alpha-4-Integrine an ihre Rezeptoren an der Blut-

gefäßwand. $\alpha_4\beta_1$ bindet an VCAM-1 (Vascular-cell adhesion molecule 1). VCAM-1 wird im Gefäßendothel im Bereich des Gehirns und in Venolen des Darms exprimiert; weiter kommt es im Knochenmark, der Milz und den Lymphknoten vor. Alpha-4-Integrine rekrutieren zirkulierende aktivierte T-Zellen, Monozyten und Makrophagen im Zentralnervensystem. Geringe Mengen VCAM-1 werden in den Mikrogefäßen des Gehirns auch ohne Entzündung gebildet. $\alpha_4\beta_1$ und VCAM-1 vermitteln die Migration von Leukozyten in das ZNS.

Eine erste randomisierte Phase-II-Studie über 6 Monate zur Monotherapie mit Natalizumab bei multipler Sklerose hatte als primären Endpunkt die Anzahl der neuen entzündlichen Läsionen im Gehirn, festgestellt durch Kernspintomographie. Schubhäufigkeit und Allgemeinzustand waren sekundäre Endpunkte. Es nahmen 213 Patienten mit schubförmiger oder sekundär progressiver multipler Sklerose mit mindestens 2 Schüben in den letzten beiden Jahren und einem EDSS-Punktwert für die Behinderung (Expanded Disability Status Scale, max. 10 Punkte) zwischen 2,0 und 6,5 teil. Sie erhielten über 6 Monate alle 4 Wochen eine Infusion mit 3 oder 6 mg/kg Körpergewicht Natalizumab oder Plazebo.

Mit Natalizumab war die Anzahl neuer Läsionen signifikant reduziert (0,7 und 1,1 vs. 9,6; jeweils $p < 0,001$). In der Plazebo-Gruppe kam es bei 38 % der Patienten innerhalb der 6 Monate zu Schüben, mit Natalizumab in beiden Dosierungen bei 19 % (jeweils $p = 0,02$). Der Allgemeinzustand wurde auf einer visuellen Analogskala von 100 mm Länge von den Patienten eingeschätzt. In der Plazebo-Gruppe verschlechterte sich die Einschätzung um 1,4 mm, in den Verum-Gruppen nahm sie um 9,5 mm (3 mg/kg) und 6,2 mm (6 mg/kg) zu. Der Grad der Behinderung veränderte sich in keiner der drei Gruppen signifikant.

Unerwünschte Ereignisse, vor allem Kopfschmerzen und Infektionen, waren in allen Gruppen vergleichbar häufig. Bei der Häufigkeit von Infektionen gab es einen Trend zu Ungunsten von

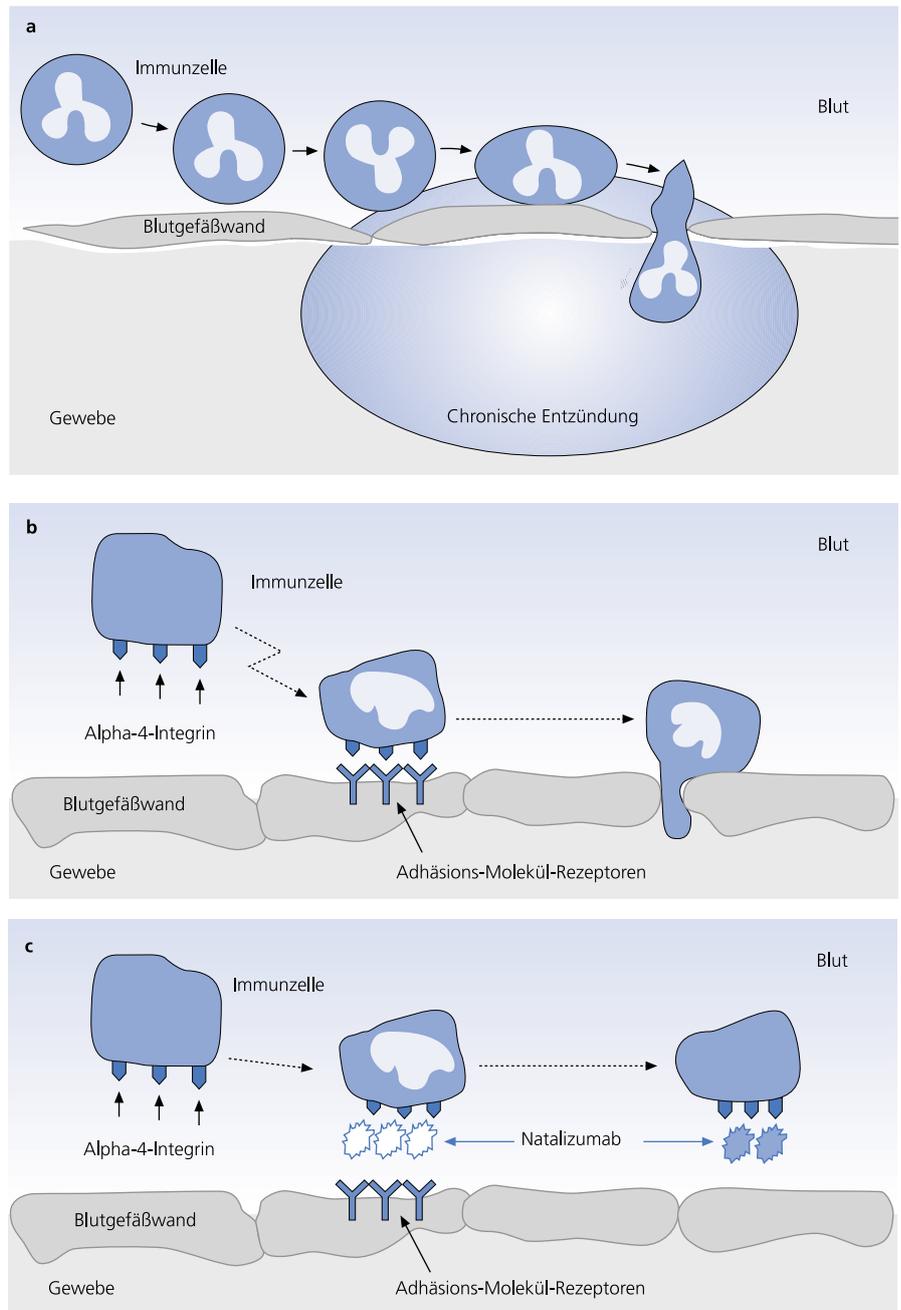


Abb. 1a–c. Wirkungsmechanismus von Natalizumab a) Migration von Immunzellen aus der Blutbahn in entzündetes Gewebe b) Anheftung von Leukozyten über Alpha-4-Integrine auf der Oberfläche an Adhäsionsmolekül-Rezeptoren des vaskulären Endothels und Wanderung in das Gewebe c) Natalizumab blockiert die Alpha-4-Integrine und verhindert damit wahrscheinlich die Bindung an Adhäsionsmolekül-Rezeptoren

Natalizumab. Die Bedeutung dieses Befunds für die Langzeitbehandlung ist noch unklar. Es traten außerdem innerhalb des Normbereichs erhöhte Spiegel von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen auf, die sich während der Nachbeobachtung zurückbildeten. Schwere unerwünschte Ereignisse waren etwa gleich häufig, drei wurden auf Natalizumab zurückgeführt: eine anaphylaktische Reaktion und 2 Fälle von

Serumkrankheit. Ein Fall von Serumkrankheit trat auch mit Plazebo auf. Bei 11 % der Patienten traten Antikörper gegen den monoklonalen Antikörper auf. Abgebrochen wurde die Behandlung bei 1 Patient mit Plazebo, 4 Patienten mit der niedrigen und 3 mit der höheren Dosierung von Natalizumab. Während der auf die Behandlung folgende 6-monatige Nachbeobachtung gleich sich die Zahl der Schübe zwi-

schen Natalizumab- und Plazebo-Patienten wieder an (26 und 24 vs. 24 Schübe). Zwei laufende Phase-III-Studien mit klinischen primären Endpunkten sollen Langzeitdaten über 2 Jahre erbringen:

- In SENTINEL (Safety and efficacy of natalizumab in combination with Avonex®) wird untersucht, ob die *Kombinationstherapie mit Interferon beta-1a* besser als Interferon beta-1a (Avonex®) allein das Fortschreiten der Behinderung bei schubförmiger MS verlangsamen und die Häufigkeit von Schüben verringern kann (n = 1 200)

- In AFFIRM (Antegren safety and efficacy in relapsing-remitting MS) wird untersucht, ob eine *Monotherapie* mit Natalizumab das Fortschreiten der Behinderung bei schubförmiger MS verlangsamen und Schübe verringern kann (n = 900).

Die Ergebnisse über ein halbes Jahr sind viel versprechend. Allerdings ist bei der variabel verlaufenden Erkrankung multiple Sklerose die klinische Beurteilung der Behinderung über 2 bis 3 Jahre entscheidend. Auch entwickeln sich Antikörper gegen MS-Therapeutika wie die Beta-Interferone über 12 bis 18 Monate.

Der vorgesehene *Handelsname* für Natalizumab ist Antegren®, vorgesehen ist die monatliche i. v. Gabe des rekombinanten Proteins.

Literatur

1. Miller DH, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2003;348:15-23.
2. Von Adrian UH, Engelhardt B. α₄ Integrins as therapeutic targets in autoimmune disease [editorial]. N Engl J Med 2003;348:68-72.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Chemotherapie-induziertes Erbrechen

Neurokinin-Antagonisten als Antiemetika

Der Neurokinin-Antagonist Aprepitant verstärkt in Kombination mit Serotonin-Antagonisten und Dexamethason die prophylaktische Wirkung vor Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen, insbesondere auch vor der verzögerten Form. In den USA ist Aprepitant als Emend® zugelassen, in Europa ist die Zulassung beantragt.

In der Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen sind in den letzten Jahren mit der Einführung der Serotonin-Antagonisten große Fortschritte erzielt worden. Dennoch sind weitere Verbesserungen der Prophylaxe und Therapie wünschenswert, da immer noch ein erheblicher Teil der Patienten nicht befriedigend behandelt werden kann. Schlüsselkomponenten beim emetischen Reflex sind

- Brechzentrum
- Area postrema
- Viszerale Afferenzen aus dem Gastrointestinaltrakt

Zunehmend lernte man in den letzten Jahrzehnten auch eine Vielzahl neuroaktiver Substanzen und ihre Rezeptoren kennen, die bei diesen Vorgängen eine wichtige Rolle spielen. Zunächst stand *Dopamin* im Mittelpunkt des Interesses, antidopaminerge Agenzien hatten jedoch nur eine mäßige Wirkung bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Mitte der 80er Jahre wurde die Bedeutung von *Serotonin* erkannt, und 1986 konnte erstmals die Wirkung eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bei Cisplatin-induzierter Emesis beim Frettchen nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren stand *Substanz P* (Neurokinin) verstärkt im Mittelpunkt des Interesses. Substanz P ist ein so genanntes regulatorisches Peptid aus elf Aminosäuren, das im Nucleus tractus solitarius in der Area postrema und im

Magen-Darm-Trakt nachgewiesen werden kann. Bei Frettchen und Hunden löst es Erbrechen aus. Es erregt cholinerge Neuronen, erweitert Gefäße, stimuliert die Speichelsekretion und kontrahiert glatte Muskulatur. Substanz P gehört zur Gruppe der Tachykinine, von denen derzeit noch zwei weitere Vertreter bekannt sind, nämlich Neurokinin A und Neurokinin B.

Substanz P vermittelt seine Wirkungen primär durch Bindung an den *Neurokinin-1-Rezeptor*. Das Peptid scheint bei der Entstehung von Erbrechen, Depression, Asthma bronchiale, Blasenfunktionsstörungen, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen gastrointestinalen Erkrankungen beteiligt zu sein.

In klinischer Prüfung befinden sich verschiedene *Neurokinin-Antagonisten*, die Entwicklung von Aprepitant (Emend®) ist am weitesten fortgeschritten.

Aprepitant (Abb. 1) ist ein hochselektiver Antagonist am Neurokinin-1-Rezeptor. Es wirkt nur wenig oder gar nicht auf Serotonin-, Dopamin- und Corticoid-Rezeptoren. In Tiermodellen wurde eine antiemetische Wirkung bei Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen, die durch eine zentrale Wirkung vermittelt wird.

Die orale Bioverfügbarkeit von Aprepitant liegt zwischen 60 und 65 %. Der Plasmaspitzenpegel ist etwa vier Stunden nach Einnahme erreicht. Aprepitant

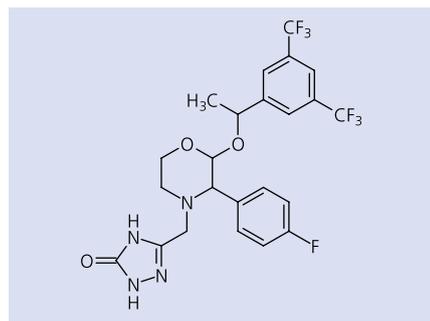


Abb. 1. Neurokinin-Antagonist Aprepitant (Emend®)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

wird zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden. Es wird intensiv metabolisiert, wobei CYP3A4 und – weniger – CYP1A2 und CYP2C19 beteiligt sind. Aprepitant und seine Metaboliten werden in erster Linie über die Fäzes ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 9 bis 13 Stunden.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die orale Gabe von Aprepitant (125 mg/Tag) in Kombination mit Serotonin-Antagonisten und Dexamethason akutes und verzögertes Erbrechen bei hochemetogenen Chemotherapien einschließlich hoch dosiertem Cisplatin verhindern kann.

Daten von zwei Phase-II-Studien, in denen Aprepitant plus Dexamethason plus Ondansetron gegen die Kombination Ondansetron plus Dexamethason verglichen wurde, zeigten, dass Patienten in den Aprepitant-Gruppen seltener erbrachen. Therapieversager in der Neurokinin-Antagonisten-Gruppe wurden in der Regel in den ersten 8 bis 12 Stunden der Chemotherapie identifiziert, während sie in der Serotonin-Antagonisten-Gruppe über die gesamte Behandlungsdauer auftraten. Die Unterschiede im zeitlichen Verlauf der antiemetischen Wirkung deuten darauf hin, dass die Substanzen über unterschiedliche Mechanismen wirken und dass eine Kombination der Behandlungsprinzipien sinnvoll ist.

In zwei multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien wurde Aprepitant mit Standardtherapie verglichen bei Patienten, die eine Chemotherapie mit Cisplatin > 70 mg/m² erhielten. Das Aprepitant-Schema bestand aus Aprepitant 125 mg, Dexamethason 12 mg und Ondansetron 32 mg i. v. am Tag 1 sowie Aprepitant 80 mg an Tag 2 und 3 und Dexamethason 8 mg an Tag 2 bis 4. Die Standardtherapie umfasste am Tag 1 20 mg Dexamethason oral und 32 mg Ondansetron i. v. An Tag 2 bis 4 wurden die Patienten mit 8 mg Dexamethason morgens und abends behandelt. Wichtigstes Ausschlusskriterium war der gleichzeitige Gebrauch von Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, weil Aprepitant über dieses Enzym verstoffwechselt wird. Primärer Endpunkt

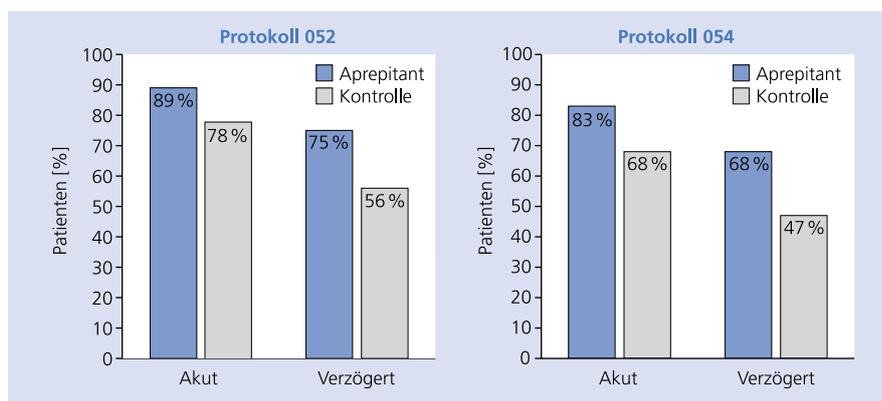


Abb. 2. Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien. Die Aprepitant-Gruppe erhielt den Neurokinin-Antagonisten plus Dexamethason plus Ondansetron, die Kontrollgruppe erhielt Dexamethason plus Ondansetron. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, getrennt nach akutem und verzögertem Erbrechen. Vergleich Aprepitant/Kontrolle jeweils $p < 0,001$.

war das komplette Ansprechen, definiert als nicht emetische Episoden und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie. Wie Abbildung 2 zeigt, sprachen in der Akut- und in der verzögerten Phase signifikant mehr Patienten auf die Aprepitant-haltige Behandlung an als auf die Vergleichstherapie. In der Wirkung auf die Übelkeit war Aprepitant im Protokoll 052 der Standardtherapie nicht überlegen (48 vs. 44 %), während es im Protokoll 054 der Standardtherapie signifikant überlegen war (49 vs. 39 %, $p < 0,05$). In beiden Studien war die Zeit bis zum ersten Erbrechen nach Beginn der Cisplatin-Therapie in der Aprepitant-Gruppe länger. Die Inzidenz des ersten Erbrechens war geringer. Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf, etwas vermehrt waren in der Aprepitant-Gruppe Schwäche und Müdigkeit sowie Schluckauf. Inwieweit dies substanzspezifische Nebenwirkungen sind, ist derzeit noch unklar. Aprepitant scheint eine sinnvolle Ergänzung zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie zu sein. Insbesondere in Kombination mit Serotonin-Antagonisten und Dexamethason scheint es auch auf die verzögerte Emetis einen Effekt zu haben. Vorsicht ist allerdings bei der gleichzeitigen Gabe von Substanzen geboten, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-System, insbesondere über CYP3A4 metabolisiert werden.

Quelle

Paul Hesketh, Kevin Horgan, Satellitensymposium „Emerging trends in the treatment and management of chemotherapy induced nausea and vomiting“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 15. Internationalen Symposiums Supportive Care in Cancer, Berlin, 19. Juni 2003.

sh

Antidepressiva

Orphan-Drug-Status für Antidot

Saures Alpha-1-Glykoprotein hat von der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) den Orphan-Drug-Status für die Behandlung von Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva zuerkannt bekommen. Für den Hersteller (BioProducts Laboratory) bedeutet dies unter anderem einen Gebührenerlass und eine 10-jährige Marktexklusivität in der EU nach der Zulassung. Die klinische Prüfung von saurem Alpha-1-Glykoprotein für diese Indikation ist allerdings noch nicht abgeschlossen.

EMEA. Public summary of positive opinion for orphan designation of α -1-acid glycoprotein for the treatment of tricyclic antidepressant poisoning. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/opinion/031103en.pdf>

ho

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Ertapenem

Behandlung intraabdomineller Infektionen

Intraabdominelle Infektionen verursachen beim operierten Patienten eine hohe Morbidität und Letalität, wobei die Letalität bis zu 50 % erreichen kann. In den letzten Jahren konnten neue Kenntnisse zur Pathogenese und zur Behandlung der intraabdominellen Infektionen gewonnen werden, die Morbidität und Letalität vermindern können. Die Prinzipien der Behandlung beinhalten unter anderem eine adäquate Versorgung des Patienten, eine angemessene Antibiotika-Therapie und chirurgische und/oder radiologische Interventionen zur richtigen Zeit um den zugrunde liegenden pathologischen Prozess zu kontrollieren.

Nach wie vor gilt, dass bei einer intraabdominellen Infektion eine *polymikrobielle Flora* vorliegt. Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, Enterokokken und Klebsiellen. Bei Patienten mit postoperativer Peritonitis dagegen werden zunehmend Enterokokken und Enterobacter, seltener jedoch *E. coli* beobachtet. Patienten, die sich mehrfachen Eingriffen unterziehen müssen, werden vorwiegend durch *S. epidermidis*, *Candida* und Enterokokken infiziert. Die Kenntnis des einzelnen Patienten- und Erregerprofils ist für eine optimale Antibiotika-Behandlung Voraussetzung.

Diskutiert wird in den letzten Jahren vor allem die Rolle der *Enterokokken*. Drei klinische Studien haben gezeigt, dass es im Therapieerfolg bei der Behandlung intraabdomineller Infektionen keinen Unterschied gibt, wenn Enterokokken

im Wirkungsspektrum des eingesetzten Antibiotikums lagen oder nicht erfasst wurden. Deshalb gibt es Empfehlungen, dass Enterokokken nur dann behandelt werden müssen, wenn es sich um einen Hochrisikopatienten handelt, beispielsweise einen Patienten im fortgeschrittenen Alter, einen Patienten mit hohem APACHE-II-Score oder einem Patienten mit einer postoperativen Infektion. Enterokokken müssen dann nicht behandelt werden, wenn der Erreger nach einer ersten Operation Teil einer polymikrobiellen Flora ist.

Änderungen bei der Therapie mit Antibiotika gab es auch bei der *Therapiedauer*. So wurde früher empfohlen, Antibiotika mindestens 10 bis 14 Tage zu applizieren. Heute sind die Behandlungszeiten wesentlich *kürzer*. Teilweise reicht eine Einmalgabe aus, wie bei Kontamination der Peritonealhöhle

durch eine akute Perforation, die innerhalb von zwölf Stunden operiert wird. Eine eintägige Behandlung wird dann vorgeschlagen, wenn das infizierte Organ ganz entfernt werden kann, beispielsweise bei gangränöser Appendizitis oder gangränöser Cholezystitis. Manifeste Infektionen, die von einem Organ ausgehen und das Peritoneum befallen haben, sollen für fünf bis sieben Tage orientiert an den chirurgischen Befunden und dem Ansprechen des Patienten behandelt werden.

Ertapenem bei intraabdominellen Infektionen

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ertapenem mit Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen verglichen. 323 Patienten erhielten Ertapenem (1 g/Tag), 310 Patienten Piperacillin/Tazobactam (3,375 g alle 6 h). In der Ertapenem-Gruppe waren 203, in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe 193 Patienten mikrobiologisch auswertbar. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Parametern. Bei der Mehrzahl wurden polymikrobielle Infektionen dokumentiert, Gramnegative und Anaerobier waren die häufigsten Erreger, zum Beispiel *E. coli*, *B. fragilis* und andere *Bacteroides* spp. Die Ansprechraten waren in beiden Gruppen vergleichbar, Ertapenem wirkte mindestens so gut wie Piperacillin/Tazobactam (Tab. 1).

Weil Ertapenem gegen *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken in vitro keine ausreichende Wirksamkeit hat wurden die Daten der Patienten, die mit diesen Erregern infiziert waren, gesondert betrachtet. Klinisch sprachen bei *Pseudomonas aeruginosa* 19 von 26 Patienten (73,1 %) auf die Ertapenem-Behandlung und 23 von 26 Pa-

Tab. 1. Ansprechraten bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen auf eine Behandlung mit Ertapenem bzw. Piperacillin/Tazobactam

	Ertapenem	Piperacillin/Tazobactam
Generalisierte Peritonitis	83 % (50/60)	74 % (39/53)
Abszesse	89 % (8/9)	50 % (2/4)
Einzelner Abszess	90 % (53/59)	82 % (55/67)
Lokalisierte Erkrankung	87 % (65/75)	88 % (61/69)

tienten (88,5 %) auf die Piperacillin/Tazobactam-Therapie an. Von den mit Enterokokken infizierten Patienten sprachen klinisch 50 von 65 (76,9 %) Patienten auf die Ertapenem-Therapie und 24 von 37 (64,9 %) auf die Piperacillin/Tazobactam-Therapie an.

In einer Post-hoc-Analyse dieser Studie wurde untersucht, wie das Ansprechen bei Patienten mit und ohne generalisierte Peritonitis war. Von den 623 Patienten litten 185 an einer generalisierten Peritonitis, von diesen wiederum waren 113 klinisch und mikrobiologisch auswertbar. 60 hatten Ertapenem und 53 Piperacillin/Tazobactam erhalten. In beiden Behandlungsgruppen war die

Heilungsrate bei Patienten ohne generalisierte Peritonitis höher als bei Patienten mit generalisierter Peritonitis, einer besonders schweren Form der intraabdominellen Infektion. Bei den Patienten mit generalisierter Peritonitis sprachen 83 % (50/60) auf die Ertapenem-Therapie und 74 % (39/53) auf die Piperacillin/Tazobactam-Behandlung an.

Diese Daten zeigen also, dass das einmal täglich zu applizierende Carbapenem für die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen gut geeignet ist, was durch eine einfache Handhabung (1 g einmal täglich) noch unterstützt wird.

Quellen

- O. Rotstein, Symposium „Effective management of community-acquired intra-abdominal infections“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 13. Europäischen Kongresses für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten, Glasgow, 12. Mai 2003.
- Solomkin JS, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann of Surg* 2003;237:235–45.
- Tepler H, Gesser R, Meibohm A, Woods G. Ertapenem once a day is highly effective for treatment of generalized peritonitis. Poster 788, 13. Europäischer Kongress für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten, Glasgow, 10. bis 13. Mai 2003.

sh

HIV-Therapie

Atazanavir: einmal täglich und kaum Einfluss auf die Blutfette

Der neue Proteasehemmer Atazanavir – er wird voraussichtlich im vierten Quartal 2003 in Deutschland zur Verfügung stehen – muss im Vergleich zu den anderen verfügbaren Proteaseinhibitoren nur einmal täglich eingenommen werden und beeinflusst das Lipidprofil mit und ohne Boosterung kaum.

Die hoch aktive antiretrovirale Therapie hat die Morbidität und Mortalität der HIV-Patienten drastisch gesenkt. Im Vordergrund stehen jetzt möglichst einfache, einmal tägliche Dosierungen und die Reduktion von Langzeitnebenwirkungen wie Störung des Fettstoffwechsels. Das kardiovaskuläre Risiko steigt mit der Dauer einer HIV-Therapie wie eine große Kohortenstudie mit insgesamt 23 490 Patienten ergab. Die Lipidwerte, eines der kardiovaskulären Risiken, werden vor allem durch Proteasehemmer ungünstig beeinflusst. Der neue Proteasehemmer Atazanavir (Abb. 1) erhöht die Blutfette im Vergleich zu allen anderen Vertretern dieser Substanzklasse deutlich geringer.

Einmal täglich 400 oder 600 mg Atazanavir war bei vorher nicht behandelten Patienten nach 72 Wochen Behandlung so wirksam wie zweimal täglich 1 250 mg des Proteasehemmers *Nelfinavir*, jeweils kombiniert mit den nucleosidischen Reverse-Transcriptase-

Hemmern Lamivudin (3TC; Epivir™) und Stavudin (d4T; Zerit®). Das Gesamtcholesterol und die Nüchterntriglyceride erhöhten sich mit Atazanavir kaum, mit Nelfinavir waren die Werte jeweils signifikant um etwa 20 bis 25 % im Vergleich zu Atazanavir höher ($p < 0,0001$ und $p < 0,001$). Nach Woche 72 wurden die Patienten mit Nelfinavir auf den neuen Proteasehemmer umgestellt. Innerhalb von 12 Wochen nahmen Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und Triglyzeride signifikant wieder ab.

Auch mit einer *Ritonavir-Boosterung* beeinflusst Atazanavir praktisch nicht den Fettstoffwechsel, wie die Zwischenauswertung einer randomisierten Phase-III-Studie mit insgesamt 347 intensiv vorbehandelten Patienten ergab. Ritonavir hemmt die Proteasehemmerabbauenden Enzyme und erhöht somit deren Talspiegel. Verglichen wurden in der Studie Atazanavir plus Ritonavir (300/100 mg ATV/RTV), die zweimal tägliche fixe Kombination des geboosterten Proteasehemmers Lopinavir/r (400/100 mg LPV/RTV) sowie Atazanavir und der Proteasehemmer Saquinavir (400/1200 mg ATV/SQV), jeweils kombiniert mit zwei Reverse-Transcriptase-Hemmern.

ATV300/RTV war nach 24 Wochen vergleichbar wirksam wie LPV/RTV: In beiden Gruppen erreichten eine Virusmenge < 400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut rund zwei Drittel und < 50 Kopien knapp die Hälfte der Patienten.

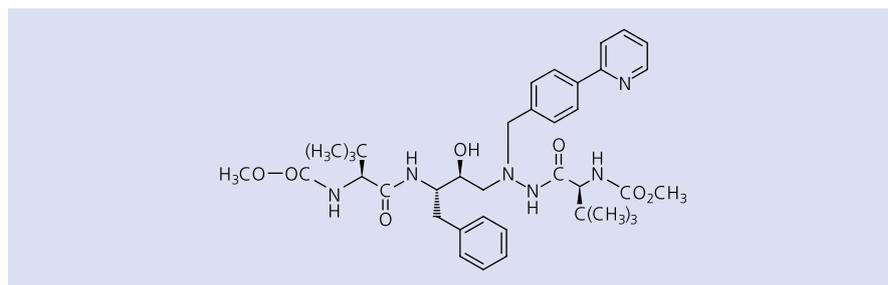


Abb. 1. Atazanavir (Bristol-Myers Squibb)

Die Behandlung mit ATV/SQV war den anderen Therapien unterlegen. Atazanavir erhöhte die Triglycerid- und Gesamtcholesterol-Werte im Vergleich zu Lopinavir bisher kaum. Das günstige Lipidprofil blieb trotz Zugabe von Ritonavir erhalten.

In der First-Line-Therapie könnte Atazanavir ohne Boosterung bei Patienten, deren Immunstatus noch relativ gut ist, eingesetzt werden. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Ritonavir wie

Durchfall und Übelkeit würden entfallen, und die einfache Einnahme erhöht die Therapietreue. Als relevante Nebenwirkung von Atazanavir tritt bei bis zu 5 % der Patienten eine nach Absetzen reversible Hyperbilirubinämie (WHO-Grad 4) auf.

Atazanavir (Reyataz[®]) wurde am 18. Juni 2003 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für die Kombinationstherapie von HIV-Infizierten zugelassen.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Symposium „Behandeln mit Strategie“ im Rahmen des 9. Deutschen und 14. Österreichischen AIDS-Kongress, Hamburg, 15. Mai 2003, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.htm> #AntiviralDrugs

Dipl.-Biol. Andrea Warpakowski, Itzstedt

HCV bei HIV-Patienten

Doppelinfektion verschlechtert die Prognose

Eine Hepatitis C verläuft bei HIV-Patienten nicht nur deutlich fulminanter, sondern erhöht möglicherweise auch das Risiko für lebensbedrohliche AIDS-assoziierte Komplikationen.

In Europa sind etwa ein Drittel aller HIV-Patienten auch HCV-infiziert. Dabei ist ein deutliches regionales Gefälle erkennbar mit einer Prävalenz von etwa 50 % in Italien und Spanien gegenüber 15 % in Deutschland. Da HCV über Blut und Blutprodukte übertragen wird, handelt es sich bei den Betroffenen vor allem um HIV-positive Hämophile oder intravenös Drogenabhängige (jeweils bis zu 90 %). Eine sexuelle Transmission kommt deutlich seltener vor (3 bis 10 %).

Inzwischen wird durch eine Reihe von Untersuchungen übereinstimmend belegt, dass bei HIV-positivem Status die HCV-Progression wesentlich rascher

verläuft als bei Immunkompetenz. Beispielsweise hat eine französische Arbeitsgruppe bei Drogenabhängigen dokumentiert, dass in einem Zeitraum von 15 Jahren 25 % der HIV/HCV-Doppelinfizierten, jedoch nur 7 % der HCV-Monoinfizierten eine Leberzirrhose entwickelten. In Großbritannien ergab die Auswertung von Totenscheinen eines Kollektivs hämophiler Männer, dass die HCV-bedingte Letalität bei HIV-positiven um ein Vielfaches höher war als bei HIV-negativen Patienten (Abb. 1).

In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass auch umgekehrt die Progression der HIV-Infektion durch HCV beschleunigt werden könnte. Dem Zwischenergebnis einer Schweizer Kohortenstudie ist zu entnehmen, dass eine HIV/HCV-Doppelinfektion bereits innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AIDS-definierenden Ereignisses oder AIDS-assoziiertes Versterben um den Faktor 1,7 erhöht (Abb. 2). Eine ähnliche Korrelation wurde in einer US-amerikanischen Langzeitstudie beobachtet. In beiden Fällen wurde als einer der möglichen Gründe ein schlechteres Ansprechen auf die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) identifiziert.

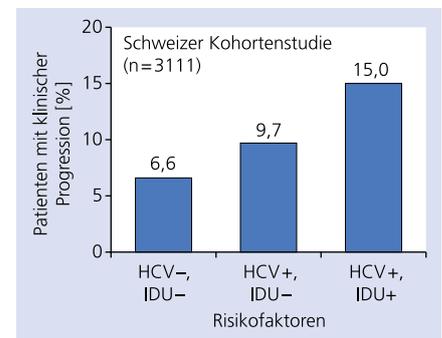


Abb. 2. Inzidenz AIDS-assoziiierter Morbidität/Letalität bei HIV-Patienten innerhalb von zwei Jahren (IDU: intravenöses drug use) [nach Greub et al., Lancet 2000]

Um die durch die Fortschritte bei der HIV-Therapie in den letzten Jahren erreichte Verbesserung von Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen nicht durch hepatologische Komplikationen wieder zunichte zu machen, erscheint der frühzeitige Beginn einer HCV-Behandlung dringend erforderlich. Vorbedingung ist ein guter Immunstatus (CD4-Zellzahl über 350/µl) bei niedriger HIV-Replikation (weniger als 50 000 Kopien/ml). Als Standard gilt heute die Kombination von pegyliertem Interferon alfa (Pegasys[®] oder Peginteron[®]) plus Ribavirin (Copegus[®] oder Rebetol[®]). Die Erfolgchancen sind bisher mit im Mittel 23 % allerdings deutlich geringer als bei HCV-Monoinfizierten (bis zu 75 %). Allerdings handelt es sich dabei ausschließlich um Ergebnisse offener Studien mit kleinen Kollektiven. Mit Spannung wird daher der Ausgang der internationalen APRICOT-Studie mit mehr als 860 HIV/HCV-Patienten erwartet.

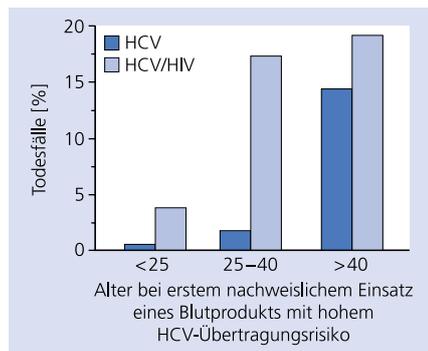


Abb 1. Inzidenz von Todesfällen mit hepatologischer Ursache bei Hämophilie-Patienten [nach Darby et al., Lancet 1997]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Einer der limitierenden Faktoren scheint nach gegenwärtigem Erkenntnisstand die *Art der HAART* zu sein. Als ungünstig gelten Regime, die einen NRTI (nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor) enthalten, weil Interaktionen mit Ribavirin zu erwarten sind. Zur möglichen klinischen Relevanz ist an der Universitätsklinik Bonn eine Un-

tersuchung angelaufen, in der die Effizienz von Pegasys® plus Copegus® randomisiert verglichen wird bei Patienten mit: HCV-Monoinfektion (Kontrollgruppe), HIV/HCV-Infektion ohne Notwendigkeit einer HAART, HIV/HCV-Infektion mit NRTI-haltiger HAART, HIV/HCV-Infektion mit NRTI-freier HAART.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Pressekonferenz „HCV bei HIV-Koinfizierten: Effektive Therapie mit Pegasys®“ der Hoffmann-La Roche AG beim 9. Deutschen AIDS-Kongress, Hamburg, 15. Mai 2003.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Pharmakovigilanz

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Klinik

In einer prospektiven Studie wurden die Daten von 156 Krankenhauspatienten gesammelt und die Häufigkeit und Kausalität von Medikamenten-Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Klinikaufenthalt bestimmt. Dabei zeigte sich, dass sehr viele Begleiterscheinungen vermeidbar gewesen wären.

Bei einer medikamentösen Therapie muss auch mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) gerechnet werden. Untersuchungen an unterschiedlichen Krankenhauspopulationen haben UAW-Inzidenzen von durchschnittlich 6,7 % gezeigt. Dabei erhöhen die oft bei älteren Patienten vorliegenden hohen Komorbiditätsraten mit dem Einsatz mehrerer Medikamente das Interaktionsrisiko. Unerwünschte Begleiterscheinungen können den Klinikaufenthalt verlängern und so die Kosten steigern. Deshalb ist es wichtig, zu wissen, wie viele und welche dieser UAW bei besseren Kenntnissen von Patienten-Vorgeschichte und Kontraindikationen zu vermeiden sind. Insgesamt 156 Patienten (70 Männer und 86 Frauen) im durchschnittlichen Alter von $66,5 \pm 18,1$ Jahren waren in eine französische Krankenhaus-Studie eingeschlossen, die über sechs Perioden von jeweils 8 Tagen lief. Bei 17,9 % der Patienten war Niereninsuffizienz, bei 10,2 % Herzinsuffizienz und bei 2 % eine Arzneimittelunverträglichkeit in der Vorgeschichte bekannt.

Es wurden 38 UAW-Fälle mit klinischen Folgen registriert, was einer Inzidenzrate von 9,6 % entspricht. Die häufigsten UAW waren neurologischer (23,6 %),

renaler (15,7 %) und hämatologischer Art (13,1 %). Die am häufigsten betroffenen Medikamente waren Herz-Kreislauf-Mittel (39,5 %), psychotrope Medikationen (31,6 %), Antiinfektiva (13,2 %) und Zytostatika (7,9 %). Unter den 38 UAW-Fällen waren 22 (57,9 %) als vermeidbar zu betrachten. Diese beruhten auf Behandlungsfehlern wie ungeeigneten Arzneiverordnungen, Medikamenten-Interaktionen und falschen

Dosierungen. Teilweise wurde auch versäumt, die Behandlung beim Auftreten von UAW abbrechen.

Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass zur Verringerung iatrogenen Erkrankungen, vor allem bei multimorbiden älteren Menschen, ein besserer Umgang mit Medikamenten erforderlich ist. Das bedeutet zum Beispiel Einschränkung der Selbstmedikation, Senkung der Zahl gleichzeitig einzunehmender Medikamente, gute Kenntnisse der Kontraindikationen von Medikamenten wie auch der Patienten-Vorgeschichte und nicht zuletzt eine gute Patienten-Überwachung.

Quelle

Peyriere H, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003;37:5-11.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

Renale Dysfunktion nach Herztransplantation

Prävention durch Mycophenolatmofetil und niedrig dosiertes Ciclosporin?

Jedem zehnten herztransplantierten Patienten droht nach zehn Jahren die Dialyse. Als wesentlicher Risikofaktor gilt die Nephrotoxizität der Standardimmunsuppression. Nierenverträglicher scheint ein Regime mit Mycophenolatmofetil (MMF) und niedrig dosiertem Ciclosporin zu sein.

Zum Langzeitmanagement nach Herztransplantation sollte auch die engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion gehören, denn die Patienten haben ein nicht unerhebliches Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz. In einer schwedischen Studie mit 151 Pa-

tienten wurde in den ersten neun Jahren nach Herztransplantation ein kontinuierlicher Abfall der glomerulären Filtrationsrate um im Mittel 44 % beobachtet – in 20 % der Fälle auf einen Wert unter 20 ml/min pro 1,73 m². Eine multizentrische Erhebung in den USA bei

2017 herztransplantierten Patienten ergab, dass nach sechs Jahren etwa jeder zwanzigste und nach zehn Jahren nahezu jeder zehnte Empfänger eines Herztransplantats dialysepflichtig war.

Haupttrisikofaktoren sind neben dem häufig höheren Alter der Herztransplantations-Patienten vor allem die blutdrucksteigernden und nephrotoxischen Eigenschaften der Standardimmunsuppression mit Ciclosporin (z.B. Sandimmun®) und Azathioprin (z.B. Imurek®). Wie sich eine Modifikation des Regimes mit *Reduktion der Ciclosporin-Dosis und Ein-/Umstellung auf Mycophenolatmofetil (CellCept®)* auf die Nierenfunktion auswirkt, wurde erstmals prospektiv in einer Multicenterstudie mit dem Akronym IMPROVED untersucht.

In neun deutschen kardiologischen Zentren wurden 109 Patienten für die Interventionsgruppe rekrutiert. 52 Patienten eines weiteren Zentrums dienten als Kontrollpopulation. Die Herztransplantation sollte mindestens sechs Monate (im Mittel 5 bzw. 7 Jahre) zurückliegen. Weiteres Einschlusskriterium war eine chronisch erhöhte Serumcreatininkonzentration ($\geq 1,7$ mg/dl). Unter Prednisolon-Schutz (7,5 mg/Tag) wurde eine eventuell vorbestehende Azathioprin-Medikation ausschleichend abgesetzt und auf Mycophenolatmofetil um-/eingestellt (Talspiegel 2 bis 4 μ g/ml). Gleichzeitig erfolgte die Reduktion der Ciclosporin-Dosis auf einen Talspiegel von etwa 50 ng/ml.

Am Ende des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums hatte in der Interventionsgruppe das Serumcreatinin um durchschnittlich 0,3 mg/dl abgenommen, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung dokumentiert werden konnte. Der Effekt war bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gleichermaßen ausgeprägt. Überproportional hoch war die Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit Creatinin-Ausgangswerten zwischen 2,3 und 3,5 mg/dl (Tab. 1).

Das Regime mit Mycophenolatmofetil und niedrig dosiertem Ciclosporin erwies sich auch als sicher. In der Interventionsgruppe gab es zwar drei Fälle von stummen Abstoßungsreaktionen. Da im Kontrollkollektiv keine Myokardbiopsien durchgeführt worden waren, fehlen jedoch entsprechende Vergleichswerte.

Quelle

Prof. Dr. med. Christiane Angermann, Würzburg, Prof. Dr. med. Ralf Schindler, Berlin, Satellitensymposium „Herztransplantation“, veranstaltet von Hoffmann-La Roche AG im Rahmen der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 26. April 2003.

Lindelöw B, et al. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 951-7.

Hornberger J, et al. Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation* 1998;66:1763-70.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schöllerich, Mainz

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil: 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