

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
26. Jahrgang · Heft 9  
September 2008

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

Chemical Abstracts  
LA-Med geprüft 2006  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Ulrich Hegerl, Leipzig

**Pro und Kontra der Behandlung mit Antidepressiva** 313

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Grzegorz Kofla und Markus Ruhnke, Berlin

**Anidulafungin** 315

Neues Echinocandin zur Behandlung von invasiven  
Candida-Infektionen



**Zertifizierte Fortbildung** 321

## Übersicht

Antje Steveling, Sabine Schipf, Markus M. Lerch, Tobias Lohmann,  
Henry Völzke und Henri Wallaschowski, Greifswald

**Prävention von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2:  
Was können wir tun?** 323

Peter Härle und Martin Fleck, Regensburg

**Immunsuppressive Therapie bei Patienten mit  
rheumatischen Erkrankungen im Vorfeld elektiver Operationen** 332

## Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

**Nierenschädigung durch Langzeittherapie der  
rheumatoiden Arthritis mit niedrig dosiertem Methotrexat?** 337

## Klinische Studien

Migräneprophylaxe: Ermittlung des Plazebo-Effekts 339

Migräneprophylaxe: Oxcarbazepin nicht wirksam 339

Spannungskopfschmerz: Botulinumtoxin nicht wirksam 340

## Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 341

Kongresse, Symposien, Konferenzen 343

## Impressum

354

## Pro und Kontra der Behandlung mit Antidepressiva

Durch geschicktes Marketing hat die von Kirsch et al. (Department of Psychology, University of Hull, Großbritannien) vorgelegte Studie „Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta- Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration“ [PLoS Med 2008;5:e45] ein großes Medienecho erzielt. Insbesondere in öffentlichen Äußerungen und Diskussionen wird der Eindruck erweckt, dass Antidepressiva unwirksam sind. Dies führt zu einer Verunsicherung auf Seiten der Patienten und auch mit der Materie nicht vertrauter Kollegen, einer Verschlechterung der Compliance sowie Erklärungsbedarf gegenüber mit Antidepressiva behandelten Patienten.

In der Meta-Analyse wurde lediglich eine kleine Auswahl von Studien für einige wenige Antidepressiva (Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon, Paroxetin) berücksichtigt, wobei eine Substanz (Nefazodon) in Deutschland nicht mehr zugelassen ist. Bezüglich des Ergebnisses der Meta-Analyse ist festzuhalten, dass sich bei den mit Antidepressiva behandelten Patienten eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik zeigte (mehr als 9 Punkte in der Hamilton Depression Rating Scale). Weiter war dieser Rückgang der depressiven Symptomatik statistisch signifikant größer als der Rückgang der depressiven Symptomatik unter Placebo. Dies bestätigt die prinzipielle Wirksamkeit der Antidepressiva.

Herausgestellt wurde in der Diskussion nun, dass der Unterschied zwischen dem Rückgang der depressiven Symptomatik unter dem Antidepressivum und dem Rückgang unter Placebo bei Patienten mit leichteren Depressionen relativ gering war (weniger als 3 Punkte in der Hamilton Depression Rating Scale) und damit die Größe des klinischen Effekts nicht ausreichend ist. Diese Schlussfolgerung ist jedoch unzulässig oder zumindest problematisch. In den hier berücksichtigten Zulassungsstudien geht es nicht um den Nutzen eines Antidepressivums im Versorgungsalltag, sondern um den prinzipiellen Wirksamkeitsnachweis. Rückschlüsse auf die Effizienz der Antidepressiva im Versorgungsalltag sind aus mehreren Gründen nur sehr eingeschränkt möglich:

- Der in modernen Studien durchgeführte Betreuungsaufwand für die teilnehmenden Patienten ist immens. Es erfolgt eine intensive Betreuung, Befragung und Beobachtung verbunden mit Zuwendung und Hoffungsvermittlung. Dies erklärt zum Teil die sehr hohen Placebo-Response-Raten (bis zu 50%) in diesen Studien, die es für das Antidepressivum schwer machen, sich von Placebo abzuheben. Im Versorgungsalltag ist eine derart hohe Placebo-Response-Rate nicht zu erwarten, da die versorgenden Ärzte in keiner Weise in der Lage sind, einen entsprechenden Aufwand zu betreiben. Zudem ist es fraglich, ob ohne eine spezifische Behandlung in ähnlicher Weise Hoffnung vermittelt werden kann wie durch die Gabe von Placebo-Tabletten. Die Konsequenz wird sein, dass im Versorgungsalltag die Differenz in der Besserung zwischen den mit einem Antidepressivum behandelten Patienten und denen, die nicht spezifisch behandelt werden, deutlich größer ist.
- Viele der in diesen Studien eingeschlossenen Patienten sind bereits vorher medikamentös behandelt worden. Hierdurch ergibt sich das Problem, dass insbesondere Patienten eingeschlossen werden, die durch die Vorbehandlung nicht beschwerdefrei geworden sind, sondern immer noch unter Depressionen leiden. Dies führt zu einer Anhäufung von Antidepressiva-Non-Respondern in diesen Studien und die Ergebnisse fallen schlechter aus als im Versorgungsalltag.
- Im Versorgungsalltag wird im Rahmen einer guten ärztlichen Betreuung nach zwei Wochen geprüft, ob sich eine Besserung in der depressiven Symptomatik zeigt. Ist dies nicht der Fall, wird die Dosis erhöht oder auf ein anderes Antidepressivum mit einem anderen Wirkungsmechanismus umgestellt.

Hierdurch erhöht sich die Chance, dass das für den individuellen Patienten optimale Medikament und die optimale Dosierung gefunden werden. Derartige Anpassungen an den einzelnen Patienten sind in den hier untersuchten Studien nicht möglich, sodass auch hier der tatsächliche Nutzen der Antidepressiva unterschätzt wird.

- Durchgeführt werden die hier berücksichtigten großen multizentrischen Studien durch privatwirtschaftlich geführte Firmen, die pro eingeschlossenen Patienten einen bestimmten Geldbetrag erwirtschaften. Auf Seiten der Patienten besteht insbesondere in den USA und anderen Ländern ohne breiten Krankenversicherungsschutz nicht selten der Wunsch, in derartige Studien eingeschlossen zu werden und so eine kostenlose medizinische Betreuung zu erhalten. Hieraus speist sich der Verdacht, dass ein nicht geringer Anteil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Dies führt zu einer Verwässerung der Ergebnisse und einem erhöhten Rauschen in den Daten, sodass es für das Antidepressivum noch schwieriger wird, sich gegenüber Placebo abzuheben.
- Unseriös ist, dass der Erstautor dieser Arbeit als Alternative Psychotherapie empfiehlt, da ein ähnlich strenger Wirksamkeitsnachweis wie für Antidepressiva für psychotherapeutische Interventionen erst recht nicht erbracht ist und auch schwierig zu erbringen ist, da eine verblindete Kontrollbedingung mit Placebo-Charakter aus methodischen Gründen nicht zu realisieren ist. Die in vielen Psychotherapie-Studien verwendeten Wartegruppen oder unspezifischen supportiven Gruppen führen auf Seiten der Patienten eher zu Frustration und Enttäuschung, sodass es für die spezifische Psychotherapie nicht schwer ist, sich hiergegenüber abzuheben.

Die entstandene Diskussion über die Wirksamkeit und Effizienz der Antidepressiva erfolgt vor dem Hintergrund der noch anhaltenden Diskussion über eine mögliche Suizid-induzierende Wirkung der Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen. Letztere Diskussion hat in den USA zu einer 20%igen Abnahme der Verschreibung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen geführt. Im Jahr 2007 wurde nun eine methodisch sorgfältige Studie publiziert [Gibbons RD, et al.], die zeigte, dass genau in diesem Jahr und in der Altersgruppe mit dem stärksten Rückgang in der Verschreibung der Antidepressiva erstmals seit Jahrzehnten wieder eine deutliche Zunahme der Suizidraten zu beobachten war. Dies unterstreicht, dass auch Warnungen risikobehaftet sein können, insbesondere wenn sie tendenziös in die Öffentlichkeit getragen werden.

Nicht berücksichtigt wurde in der öffentlichen Diskussion, dass die rückfallverhütende Wirksamkeit der Antidepressiva sehr eindrücklich belegt ist. Das Risiko eines Rückfalls lässt sich gegenüber Placebo halbieren oder sogar dritteln.

Antidepressiva haben sicherlich nicht alle Eigenschaften, die wir uns wünschen würden. Problematisch sind die Wirkungslatenz von etwa 2 Wochen, die Nebenwirkungen, die bisweilen die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum erforderlich machen, und die Nonresponse-Raten von 30 bis 50%, die einen erneuten Anlauf mit Umstellung auf ein anderes Antidepressivum oder Augmentationsstrategien notwendig machen. Auch bei Berücksichtigung dieser Nachteile sind Antidepressiva unverändert ein zentraler Bestandteil in der Behandlung unserer Patienten. Der in vielen Ländern zu beobachtende inverse Zusammenhang zwischen Änderungen der Suizidraten und Änderungen der Antidepressiva-Verschreibungen erlaubt zwar keinen Rückschluss auf einen Kausalzusammenhang, legt diesen aber doch zumindest nahe.

Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl,  
Leipzig

#### Quellen

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356–63.

# Anidulafungin

## Neues Echinocandin zur Behandlung von invasiven Candida-Infektionen

Grzegorz Kofla und Markus Ruhnke, Berlin

Mit der Zulassung von Anidulafungin (Ecalta<sup>®</sup>) am 20. September 2007 steht ein weiteres Antimykotikum aus der Substanzgruppe der Echinocandine zur Verfügung. Aufgrund des Wirkungsmechanismus mit Angriff an der Zellwand durch Hemmung der 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase besteht keine Kreuzresistenz gegen Antimykotika vom Typ der Azole und Polyene. In vitro wirkt Anidulafungin sehr gut gegen alle Aspergillus- und Candida-Spezies. Ein wichtiger Unterschied zu den Azol-Antimykotika ist das geringe Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen. Eine Dosisanpassung ist bei Nieren- und/oder Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Die Zulassung wurde für die Behandlung invasiver Candida-Infektionen und Candidämien bei nicht-granulozytopenischen Patienten erteilt.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:315–20.*

Die Zahl invasiver Pilzinfektionen ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. So nahm in den USA zwischen 1979 und 2000 die Häufigkeit von Septikämien ausgelöst durch Pilze um 207 % zu [1]. Systemische Infektionen durch Candida-Spezies gehen mit einer hohen Morbidität und Letalität einher, die erregerassoziierte Sterblichkeit liegt zwischen 25 und 50 % [2]. Nach europäischen Studienergebnissen ist global gesehen *Candida albicans* der häufigste Erreger von Candidämien und invasiven Candidosen, gefolgt von *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* [3]. Die Epidemiologie ist aber stark von den lokalen Therapiegewohnheiten und Bedingungen in den einzelnen Kliniken abhängig.

Für Deutschland ergab eine Untersuchung des Nationalen Referenzzentrums für systemische Mykosen folgende Häufigkeiten der Candida-Spezies in Blutkulturen (n = 428) [4]:

- *Candida albicans*: 58,4 %
- *Candida glabrata*: 18,7 %
- *Candida parapsilosis*: 9,3 %
- *Candida tropicalis*: 6,3 %
- *Candida kefyr*: 2,1 %
- *Candida krusei*: 1,6 %

Zur Behandlung von Patienten mit invasiver Candida-Infektion empfiehlt die Infectious Diseases Society of America (IDSA) in ihren aktuellen Richtlinien Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) als Therapie der Wahl bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Erkrankung [5]. Fluconazol wird für weniger schwer kranke Patienten empfohlen. Fluconazol sollte darüber hinaus nicht bei Infektionen durch *Candida glabrata* oder *Candida krusei* eingesetzt werden. Konventionelles Amphotericin B wird jetzt nur noch als Alternativ- oder Zweitliniensubstanz empfohlen, was vor allem mit den Nebenwirkungen zusam-

menhängt, die deutlich stärker sind (z. B. Nephrotoxizität) als bei den Echinocandinen oder Azolen.

Ähnlich empfiehlt die European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Echinocandine zur Initialtherapie bei erwachsenen Patienten mit (noch) unbekannter Candida-Spezies als AI-Empfehlung (Anidulafungin, Caspofungin) oder AII-Empfehlung (Micafungin). Alternativ können Fluconazol (AI), Voriconazol (AI), Amphotericin-B-Desoxycholat (AI) oder liposomales Amphotericin B (AII) eingesetzt werden [6].

### Anidulafungin

Nach Caspofungin (Cancidas<sup>®</sup>) ist Anidulafungin (Ecalta<sup>®</sup>) das zweite in Europa im Markt verfügbare Echinocandin. Anfang Mai 2008 wurde mit Micafungin (Mycamine<sup>®</sup>) die dritte Substanz aus der Gruppe der Echinocandine zugelassen. Anidulafungin ist ein halbsynthetisches Lipopeptid, das durch chemische Modifikation aus einem Fermentationsprodukt (Echinocandin B0) von *Aspergillus nidulans* hergestellt wird.

Von Caspofungin und Micafungin unterscheidet sich Anidulafungin chemisch durch eine Alkoxytriphenyl-Seitenkette (Abb. 1) und durch seine Unlöslichkeit in Wasser. Anidulafungin ist in alkoholischem Milieu löslich [7, 8].

Dr. med. Grzegorz Kofla, Prof. Dr. med. Markus Ruhnke, Charité Universitätsmedizin, Campus Charité Mitte, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: grzegorz.kofla@charite.de, markus.ruhnke@charite.de

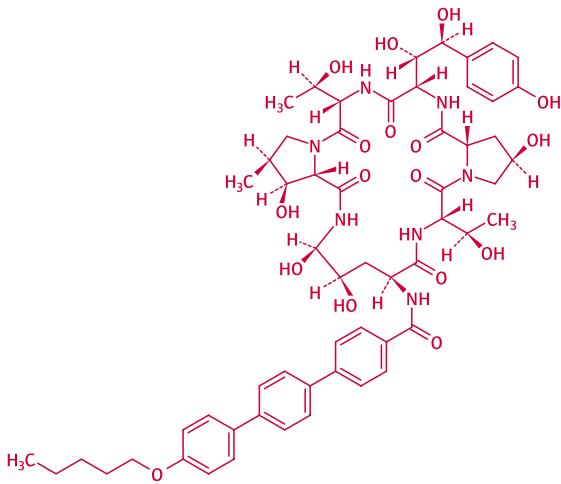


Abb. 1. Anidulafungin (Ecalta®)

## Pharmakodynamik

Anidulafungin weist wie alle Echinocandine einen neuartigen Wirkungsmechanismus auf. Der Arzneistoff stört die Zellwandsynthese der Pilze durch eine nichtkompetitive Hemmung der 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase, wodurch die Bildung von 1,3- $\beta$ -D-Glucan gehemmt wird [7, 8]. 1,3- $\beta$ -D-Glucan ist ein essenzieller Bestandteil der Zellwand von Pilzen, zusammen mit Chitin ist es für die Stabilität sowie für die Form der Zelle und der Zellwand verantwortlich. Pilzzellen, denen 1,3- $\beta$ -D-Glucan fehlt, werden osmotisch instabil und lysieren leicht [7]. Vermutlich ist dieser Wirkungsmechanismus der Echinocandine der Grund dafür, dass kaum eine Kreuzresistenz mit Antimykotika aus anderen Klassen entsteht [7, 9]. Hinzu kommt, dass humane Zellen im Gegensatz zu Pilzzellen kein 1,3- $\beta$ -D-Glucan in der Zellwand aufweisen und hiermit zum einen die spezifische Wirkung und zum anderen die geringe Toxizität der Echinocandine im Vergleich zu den Polyenen erklärt wird.

## Wirkungsspektrum

Anidulafungin hat *in vitro* eine gute fungizide Aktivität gegenüber einem breiten Erregerspektrum, insbesondere den Candida-Spezies, einschließlich *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis*. Zudem ist es gegen Azol-resistente Candida-Stämme (*Candida krusei*) und Amphotericin-B-resistente Stämme (*Candida lusitanae*) wirksam. Die Aktivität gegen *Candida parapsilosis* und *Candida guilliermondii* ist – ähnlich wie bei Caspofungin und Micafungin – schwächer (minimale Hemmkonzentration [MHK]  $\geq 1$  bis 2 mg/l) als gegen andere Candida-Spezies [9–12].

Anidulafungin ist *in vitro* auch gegen *Candida glabrata*-Stämme wirksam, deren MHK gegen Caspofungin erhöht ist [13]. Diese Daten deuten darauf hin, dass Anidulafungin gegen bestimmte resistente Candida-Isolate im Vergleich zu Caspofungin eine höhere Aktivität hat. Diese *In-vitro*-Daten müssen jedoch noch durch klinische Daten untermauert werden.

Gegen Aspergillen ist Anidulafungin *in vitro* ebenfalls sehr aktiv [14]. Gut empfindliche Erreger sind darüber hinaus

*Saccharomyces cerevisiae*, Phäohyphomyceten wie *Curvularia*-, *Bipolaris*-, und *Alternaria*-Arten, *Pneumocystis jirovecii* (ehemals *P. carinii*). Mäßig empfindliche Erreger sind in erster Linie dimorphe Pilze wie *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*; ferner *Sporothrix schenckii*, *Phialophora* spp., *Epidermophyton* spp. (Dermatophyten). Als resistent gelten *Cryptococcus neoformans*, Zygomyceten (u. a. *Cunninghamella*-, *Mucor*-, *Rhizopus*-, und *Absidia*-Arten), *Trichosporon beigelii*, *Pseudallescheria boydii*, Erreger der Hyalohyphomykosen (*Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.), und bestimmte Dermatophyten (*Trichophyton* spp.) [15].

*In vitro* zeigt Anidulafungin gegen *Aspergillus*- und *Fusarium*-Spezies in Kombination mit Amphotericin B additive Wirkungen und gegen *Aspergillus*-Spezies synergistische Aktivitäten in Kombination mit Itraconazol oder Voriconazol [16].

Für *In-vitro*-Untersuchungen zur MHK der Pilze auf Echinocandine stehen seit kurzem Empfehlungen der CLSI (früher NCCLS) zur Verfügung (Dokument M-27A2) [17]. Es besteht bislang aber keine eindeutige Korrelation zwischen der minimalen Hemmkonzentration und der klinischen Wirkung.

Zur Beurteilung der *In-vitro*-Aktivität der Echinocandine auf Fadenpilze wird unter anderem auch die minimale effektive Konzentration (MEK) angegeben. Dies ist die niedrigste Konzentration, bei der eine Substanz im Mikroskop sichtbare Veränderungen der Fadenpilze auslöst [7, 8]. Die klinische Bedeutung ist ebenfalls unklar.

## Pharmakokinetik

Wie alle anderen Echinocandine kann auch Anidulafungin nur intravenös appliziert werden, weil es bei oraler Gabe nicht resorbiert wird. Anidulafungin zeigt über einen weiten Dosisbereich eine lineare Pharmakokinetik mit geringen interindividuellen Variationen [9]. Es verteilt sich nach intravenöser Gabe rasch und hat ein Verteilungsvolumen von 30 bis 50 l. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 84 %. Die Verteilung in Körperflüssigkeiten wie Liquor, Urin oder Augenkammerwasser ist noch nicht bekannt. Die Substanz hat eine gute Gewebegängigkeit (am stärksten erfolgt die Bindung in der Leber). Sie wird aus dem Gewebe nur langsam freigesetzt. Die Plasmaspitzenkonzentration von 8,6 mg/l (bei einer Standarddosierung von 100 mg/d) liegen deutlich über der minimalen Hemmkonzentration für Candida- und Aspergillus-Spezies [9]. Nach Verabreichung einer „loading-dose“ (200 mg) am Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 100 mg/Tag wird ein Steady State in 24 Stunden erreicht.

Anidulafungin wird im Plasma langsam chemisch zu einem Peptid mit offener Ringstruktur ohne antimykotische Aktivität abgebaut. Der Abbau der Peptide erfolgt dann weiter im Plasma durch unspezifische Peptidasen [18]. Am Metabolismus von Anidulafungin sind nach bisherigen Untersuchungen keine oxidativen Leberenzyme beteiligt, weshalb in diesem Bereich keine Interaktionen mit anderen Substanzen auftreten.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin im Vergleich [7–9, 19]

	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin
Plasmaspitzenkonzentration (C <sub>max</sub> )	7,2 mg/l (200 mg Initialdosis, dann 100 mg/Tag)	9,9 mg/l Tag 14 (70 mg Initialdosis, dann 50 mg/Tag)	10,1 mg/l (100 mg/Tag) 16,4 mg/l (150 mg/Tag)
Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	110, 3 mg × h/l (200 mg Initialdosis, dann 100 mg/Tag)	57,8 mg × h/l bzw. 96 mg × h/l (Einzeldosis 50 bzw. 70 mg)	115 mg × h/l (100 mg/Tag) 165 mg × h/l (150 mg/Tag)
Clearance	1 l/h	12 ml/min	Etwa 0,4 ml/min pro kg KG
Halbwertszeit	26,5 h	9–11 h	15–17 h
Verteilungsvolumen	0,6 l/kg	0,15 l/kg	0,39 l/kg
Proteinbindung	84 %	Etwa 97 %	> 99 %
Metabolismus	Langsamer nichtenzymatischer chemischer Abbau des zyklischen Peptids zu offenen Peptiden ohne antimykotische Aktivität	In der Leber durch Hydrolyse und N-Acetylierung. Spontane chemische Öffnung des zyklischen Peptids	In der Leber durch Arylsulfatase und Catechol-O-Methyltransferase sowie geringfügig durch Hydroxylierung über CYP3A4
Ausscheidung	Fäzes 30 % (< 10 % als unverändertes Anidulafungin), < 1 % im Urin	Fäzes 35 %, Urin 41 % (etwa 1,4 % unverändertes Caspofungin)	Fäzes etwa 71 %

Die Abbauprodukte werden biliär eliminiert [9]. Die Halbwertszeit dieses Abbaus beträgt in vitro etwa 24 h. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 40 bis 50 h. Aufgrund der langen Halbwertszeit verweilt Anidulafungin lange im Gewebe und muss nur einmal täglich appliziert werden [9].

Die pharmakokinetischen Parameter von Anidulafungin sind unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. **Tabelle 1** zeigt die pharmakokinetischen Parameter von Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin im Vergleich [7–9, 19].

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen nicht verändert, Dosisanpassungen sind nicht erforderlich. Anidulafungin ist nicht dialysierbar und die Ausscheidung wird nicht durch Hämodialyse oder eingeschränkte Nierenfunktion verändert [9].

### Klinische Wirkung

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anidulafungin wurden bei Patienten mit Soorösophagitis (Phase-III-Studie) [20] sowie bei Patienten mit invasiven Candida-Infektionen in einer Phase-II-Studie mit Dosisfindung [21] und einer Phase-III-Studie im Vergleich zu Fluconazol [22] untersucht.

### Soorösophagitis

Die ersten Daten zur klinischen Wirksamkeit wurden in der Behandlung der ösophagealen Candidose bei Patienten mit HIV-Infektion publiziert [20]. Die Studie wurde überwiegend in Südafrika durchgeführt. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Anidulafungin 100 mg an Tag 1, gefolgt von 50 mg/Tag ab Tag 2, gegen Fluconazol 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag ab Tag 2, in einer randomisierten Studie bei Patienten mit ösophagealer Candidose verglichen. Von 601 Patienten waren etwa 75 % an AIDS erkrankt. Die Therapie dauerte 14 bis 21 Tage (7 Tage über das Abklingen der Symptome hinaus). Die Ansprechraten waren in beiden Therapiearmen (97,2 % mit Anidulafungin, 98,8 % mit Fluconazol) in der endoskopischen Nachuntersuchung bei Studienende ähnlich.

### Candidämie: Phase-II-Studie mit Dosisfindung [21]

In einer offenen Phase-II-Studie wurden 123 Patienten im Alter von 18 bis 88 Jahren mit Candidämie ohne Granulozytopenie oder mit einer nachgewiesenen Infektion mit Anidulafungin in Dosen von 50, 75 oder 100 mg einmal täglich behandelt. Initial erhielten sie am ersten Tag jeweils zweimal die Erhaltungsdosis (= loading dose). Die Therapie wurde nach dem Verschwinden der Symptome oder nach negativem Pilzbefund noch zwei Wochen fortgeführt.

Candida albicans wurde bei 53 % der Infektionen als Erreger nachgewiesen, gefolgt von Candida glabrata (31 %), Candida tropicalis (9 %), Candida parapsilosis (9 %) und Candida krusei (4 %). Am Ende der Behandlung konnten 83 Patienten ausgewertet werden, nach der Nachbeobachtungszeit von weiteren zwei Wochen noch 68 Patienten.

Das globale Ansprechen – definiert als klinisch und mikrobiologisch erfolgreiche Therapie – wurde am Ende der Behandlung und nach der Nachbeobachtungszeit bewertet.

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Bei höheren Dosierungen lässt sich ein Trend zu etwas besserem Ansprechen sehen.

Tab. 2. Ansprechraten bei Patienten mit invasiver Candidämie, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Anidulafungin behandelt wurden. Angegeben sind die Daten der auswertbaren Patienten [21].

Endpunkt	Anidulafungin		
	50 mg/Tag	75 mg/Tag	100 mg/Tag
<b>Globales Ansprechen</b>			
Ende der Therapie	21/25 (84 %)	27/30 (90 %)	25/28 (89 %)
Nach Follow-up	13/18 (72 %)	22/26 (85 %)	20/24 (83 %)
<b>Klinisches Ansprechen</b>			
Ende der Therapie	22/25 (88 %)	27/30 (90 %)	25/28 (89 %)
Nach Follow-up	13/18 (72 %)	22/26 (85 %)	20/24 (83 %)
<b>Mikrobiologisches Ansprechen</b>			
Ende der Therapie	21/25 (84 %)	28/30 (93 %)	25/28 (89 %)
Nach Follow-up	14/18 (78 %)	22/26 (85 %)	21/24 (88 %)

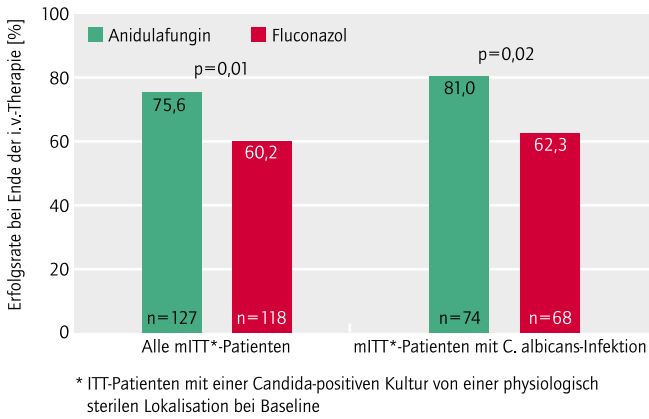


Abb. 2. Phase-III-Studie bei Patienten mit invasiven Candida-Infektionen: Globale Ansprechrate mit Anidulafungin und Fluconazol am Ende der intravenösen Therapie [22]

### Anidulafungin versus Fluconazol bei Patienten mit systemischer Candidämie (Phase-III-Studie) [22]

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde Anidulafungin mit Fluconazol bei Patienten mit systemischer Candidämie ohne Granulozytopenie verglichen.

Die Patienten erhielten Anidulafungin (200 mg an Tag 1; dann 100 mg/Tag) oder Fluconazol (800 mg an Tag 1, dann 400 mg/Tag, bei Nierenfunktionsstörungen entsprechend weniger) über 14 bis 42 Tage. Orientiert an definierten Kriterien konnte nach einer mindestens zehntägigen intravenösen Therapie bei allen Patienten auf orales Fluconazol (400 mg/Tag) umgestellt werden.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasste das Gesamtansprechen am Ende der intravenösen Behandlung in der modifizierten Intention-to-treat-Gruppe (mITT). Als Therapieerfolg wurde die klinische Heilung oder Besserung plus mikrobiologische Eradikation definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten das Ansprechen am Ende der ganzen Therapie und bei Nachuntersuchungen nach zwei und sechs Wochen. Prinzipiell sollte die Nichtunterlegenheit von Anidulafungin nachgewiesen werden.

Von den 261 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 245 nach der mITT ausgewertet. Hiervon wurden 127 Patienten mit Anidulafungin und 118 Patienten mit Fluconazol behandelt.

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen (n [%]) von Anidulafungin und Fluconazol in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit Candidämie [22]. Angegeben sind unerwünschte Ereignisse in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten eines Studienarms auftraten

Unerwünschtes Ereignis	Anidulafungin (n=131)	Fluconazol (n=125)
$\geq 1$ unerwünschtes Ereignis	31 (24,4%)	33 (26,4%)
Diarrhö	4 (3,1%)	2 (1,6%)
Erhöhung von Serum-Leberenzymaktivitäten		
Alaninaminotransferase (ALT)	3 (2,3%)	4 (3,2%)
Aspartataminotransferase (AST)	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Alkalische Phosphatase	2 (1,5%)	5 (4,0%)
Leberenzyme	2 (1,5%)*	9 (7,2%)
Hypokaliämie	4 (3,1%)	3 (2,4%)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,8%)	3 (2,4%)

\*p=0,03 vs. Fluconazol

nazol behandelt. Die zwei Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar. Bei 62% der Patienten wurde *Candida albicans* isoliert.

Am Ende der intravenösen Therapie hatten in der Anidulafungin-Gruppe 75,6% (96 von 127) Patienten, in der Fluconazol-Gruppe 60,2% (71 von 118) Patienten auf die Therapie angesprochen (Abb. 2).

Anidulafungin zeigte am Ende der ganzen Therapie sowie zwei und sechs Wochen nach dem Ende der ganzen Therapie eine bessere Wirksamkeit. Bis auf den Zeitpunkt sechs Wochen nach Therapie konnte zu jedem Zeitpunkt die Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden. Das Ansprechen war in der Anidulafungin-Gruppe teilweise sogar signifikant (p = 0,01) besser. Anidulafungin wirkte vor allem bei Infektionen mit *Candida albicans* signifikant besser. Auch bei Betrachtung verschiedener Subpopulationen zeigte sich im Trend stets eine bessere Therapieerfolgsrate in der Anidulafungin-Gruppe, beispielsweise bei Patienten mit chirurgischem Eingriff, soliden Tumoren, im Alter über 65 Jahre oder mit Störungen von Leber- und Nierenfunktion.

Die Therapieerfolgsrate war entsprechend dem Erkrankungsschweregrad (gemessen am APACHE-II-Score) in der Anidulafungin-Gruppe immer höher, nahm aber grundsätzlich bei hohem APACHE-Score (> 25) ab.

In der Fluconazol-Gruppe starben innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn 31,4%, in der Anidulafungin-Gruppe 22,8% der Patienten, die Sterblichkeit war also in der Echinocandin-Gruppe tendenziell geringer. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug in der Anidulafungin-Gruppe 21 Tage, in der Fluconazol-Gruppe 14 Tage.

In einer Subgruppenanalyse dieser Phase-III-Studie wurde untersucht, wie sich die beiden Therapieformen auf die Verweildauer der Patienten auf Intensivstationen auswirkten. Retrospektiv konnten die Daten von 35 Patienten der Anidulafungin- und von 28 Patienten der Fluconazol-Gruppe analysiert werden. Die Patienten der Anidulafungin-Gruppe waren weniger Tage auf der Intensivstation und im Krankenhaus, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Dennoch kann der 6 Tage kürzere Aufenthalt auf der Intensivstation finanzielle Auswirkungen auf die Krankheitskosten haben [23].

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Anidulafungin wurde bei 929 Personen beurteilt, und zwar bei 672 Patienten in Therapiestudien und 257 Probanden in Phase-I-Studien. 481 Patienten wurden länger als 14 Tage mit Anidulafungin behandelt [9].

In der Ösophagitis-Studie traten Nebenwirkungen in 9,3% der Fälle unter Anidulafungin auf und in 12% unter Fluconazol. Keine Nebenwirkung trat kumulativ bei mehr als 2% der Fälle auf. Am ehesten wurde über eine Phlebitis und Kopfschmerzen (je 1,3%) berichtet. Von den Laborwerten wurde in Einzelfällen über einen Anstieg der Leberenzymaktivität im Serum berichtet, ohne dass dies zu einem Studienabbruch geführt hätte [20].

In der Phase-III-Studie von Reboli et al. zum Vergleich von Anidulafungin und Fluconazol bei Patienten mit Candid-

**Anidulafungin**

- + Gute Wirkung gegen *Candida albicans*
- + Keine Dosisanpassungen bei Organdysfunktionen
- + Kaum Wechselwirkungen
- + Wie alle Echinocandine relativ gut verträglich
- Löslichkeit

ämie waren Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar häufig (24,4 % vs. 26,4 %) (Tab. 3) [22].

Zum Anstieg der Leberwerte kam es häufiger in der Fluconazol-Gruppe (n = 9) als in der Anidulafungin-Gruppe (n = 2). Als schwere Nebenwirkungen wurden in der Anidulafungin-Gruppe bei einem Patienten Vorhofflimmern und bei einem Patienten Anfälle beobachtet, in der Fluconazol-Gruppe bei einem Patienten eine tiefe Venenthrombose und bei einem Patienten eine erhöhte Leberenzymaktivität. Ein Therapieabbruch war bei 27 Patienten in der Fluconazol-Gruppe und bei 15 Patienten in der Anidulafungin-Gruppe (p = 0,02) erforderlich [22].

**Interaktionen**

Anidulafungin ist kein relevantes Substrat und kein relevanter Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450-Isoenzymen in der Leber [27].

Bei gleichzeitiger Gabe von Anidulafungin und Ciclosporin stieg die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Anidulafungin um 22 % [24]. Die Ciclosporin-Serumkonzentration braucht nicht angepasst zu werden. Ansonsten wurden für Anidulafungin jedoch bisher keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen beschrieben.

Bei Studien mit gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Anidulafungin und Voriconazol [25], liposomalen Amphotericin B oder Rifampicin beobachtet [9]. Mehr Angaben liegen derzeit nicht vor. Bei Untersuchungen an gesunden Probanden wurden keine nennenswerten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Anidulafungin und Tacrolimus beobachtet [26].

**Indikation**

Anidulafungin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten ohne Granzulozytopenie zugelassen, die an invasiver Candidose erkrankt sind [9].

**Dosierung, Vorbereitung zur Anwendung und Anwendung**

Am ersten Tag erhalten die Patienten eine Initialdosis von 200 mg, anschließend täglich 100 mg.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem klinischen Ansprechen, sie sollte mindestens über eine Dauer von zwei Wochen nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden.

Anidulafungin wird mit Lösungsmittel (20 % Ethanol in Wasser) unter aseptischen Bedingungen zu einer Konzentration von 3,33 mg/ml rekonstituiert. Dies kann bis zu

5 Minuten dauern. Die rekonstituierte Lösung muss klar und ohne sichtbare Partikel sein. Sie muss innerhalb einer Stunde weiter verdünnt und innerhalb von 24 Stunden appliziert werden. Die rekonstituierte Lösung wird in einen Infusionsbeutel überführt und auf eine Konzentration von 0,36 mg/ml verdünnt. Für diese Verdünnung dürfen nur NaCl-Infusionslösung 0,9 % oder Glucose-Infusionslösung 5 % verwendet werden. Sie ist bei 25 °C über 24 Stunden stabil. Aus mikrobiologischen Gründen sollte sie jedoch sofort verbraucht werden [9].

Die Kompatibilität der Anidulafungin-Lösung mit anderen Lösungsmitteln, Medikamenten oder Additiven ist bislang nicht untersucht.

**Kosten**

Für Caspofungin betragen die reinen Arzneimittelkosten in einer Dosierung von 50 mg/Tag 630,68 Euro, für Anidulafungin in einer Dosierung von 100 mg/Tag 583,77 Euro und für Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag 72,06 Euro (für i. v. Diflucan®) (angegeben sind die Apothekenverkaufspreise; Rote Liste® online, August 2008).

**Zusammenfassende Bewertung**

Es lässt sich feststellen, dass Anidulafungin gegenüber Fluconazol eine vergleichbare bis überlegene Wirksamkeit gegen *Candida*-Infektionen (insbesondere bei *Candida albicans*) aufweist und Fluconazol aufgrund seines breiteren Wirkungsspektrums ersetzen kann. Die Verträglichkeit von Anidulafungin ist sehr gut und ähnelt dem Nebenwirkungsspektrum von Fluconazol. Von Vorteil könnte sein, dass keine Dosisanpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz erforderlich ist.

**A novel echinocandin for treatment of invasive *Candida* infections and candidemia**

Echinocandins are a new class of drugs that have shown promising results in treating a variety of fungal infections. Of these, anidulafungin is a novel echinocandin that appears to have several advantages over existing antifungals. It is unique because it slowly degrades in humans, undergoing a process of biotransformation rather than being metabolized. It has potent in vitro activity against *Aspergillus* and *Candida* species. Results of several clinical trials indicate that anidulafungin is effective in treating esophageal candidiasis, including azole-refractory disease. The results of a recent study comparing fluconazole versus anidulafungin demonstrated the superiority of anidulafungin in the treatment of candidemia and invasive *Candida* infections. No significant drug-drug interactions or adverse events were reported so far. Anidulafungin appears to have an excellent safety profile. Anidulafungin can be given safely to patients with impaired renal function and hepatic impairment with no need for dosage adjustment. Anidulafungin was licensed in Europe for the treatment of invasive *Candida* infections in adult non-neutropenic patients.

**Keywords:** Anidulafungin, pharmacology, pharmacokinetics, *Candida*, invasive *Candida* infection, candidemia

**Literatur**

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, et al. Nosocomial bloodstream infections in US-hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39: 309–17.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
3. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Intern J Antimicrob Ag* 2006;27:359–66.
4. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents:



- results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:424–8.
5. Pappas PG, ICAAC 2007, Chicago, Oral Presentation 1405.
  6. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *Eur J Cancer* 2007; Suppl 5:49–59.
  7. Eschenauer G, DePestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Management* 2007;3:71–97.
  8. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1479–92.
  9. Produktmonographie Ecalta, Stand: 2007.
  10. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, et al. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:5425–7.
  11. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3149–54.
  12. Messer SA, Kirby JT, Sader HS, Fritsche TR et al. Initial results from a longitudinal international surveillance programme for anidulafungin (2003). *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1051–6.
  13. Cota J, Carden M, Graybill JR, Najvar LK, et al. In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3926–8.
  14. Del Carmen Serrano M, Valverde-Conde A, Cha'vez M, et al. In vitro activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:131–5.
  15. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GAJ, et al. In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:863–5.
  16. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;43:215–22.
  17. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2008 Jun 25. [Epub ahead of print].
  18. Stogniew M, Pu F, Henkel T, Dowell J. Anidulafungin biotransformation in humans is by degradation not metabolism. 13. ECCMID, Glasgow, 10. bis 13. Mai 2003, P1223.
  19. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The Echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007;27:369–88.
  20. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770–5.
  21. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, et al. Phase 2, randomized, dose ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Ag Chemother* 2004;48:2021–4.
  22. Reboli A, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472–82.
  23. Kett DH, Reboli AC, Rotstein C, Shorr AF, et al. An evaluation of hospital length of stay in intensive care patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin versus fluconazole. 18. ECCMID, Barcelona, 19. bis 22. April 2008, Poster 1026.
  24. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, et al. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005;45:227–33.
  25. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1373–82.
  26. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007;47:305–14.
  27. European Public Assessment Report (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf>

## — Bücherforum —

### Internistische Therapie 2008/2009

Herausgegeben von Hanns P. Wolff und Thomas R. Wehrauch. Urban & Fischer bei Elsevier, München 2008. 17., neu bearbeitete Auflage. XXII, 1 293 Seiten, 236 Tabellen. Gebunden mit Online-Zugang. 89,95 Euro.

Mit der 17. Auflage ist der Klassiker der internistischen Therapie endgültig im Online-Zeitalter angekommen. So erwirbt der Käufer neben dem Nachschlagewerk einen über zwei Jahre gültigen Online-Zugang mit Zugriff auf sämtliche Inhalte der Printausgabe.

Rein äußerlich macht das 1 300 Seiten starke Werk einen kompakten Eindruck, der sich inhaltlich fortsetzt. So wird auf Abbildungen und Diagramme nahezu gänzlich verzichtet. Zahlreiche farblich unterlegte Tabellen und hervorgehobene Merksätze und Kernaussagen lockern die eng beschriebenen Seiten hinreichend auf. Das Buch gliedert sich in drei einheitlich aufgebaute Abschnitte, von denen die ersten beiden (Allgemeine Behandlungsverfahren und Pharmakothera-

pie) thematisch übergeordnet sind. Jedes Kapitel wird mit einer kurzen Inhaltsangabe eingeleitet. Der 3. Abschnitt umfasst mit 15 Kapiteln über spezielle Therapieverfahren bei Erkrankungen von Organen und Organsystemen den Hauptteil des Buchs. Das 16. Kapitel fällt interdisziplinär aus und geht von der Alzheimer-Demenz bis zur zerebralen Durchblutungsstörung auf neurologische Erkrankungen ein.

Den Autoren gelingt es, Ansprüchen gerecht zu werden, die sowohl an ein Nachschlagewerk als auch an ein internistisches Lehrbuch gestellt werden. Im Vordergrund stehen dabei aktuelle leitliniengerechte Therapieprinzipien gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Neben der präzisen und übersichtlichen Darstellung, ist es vor allem die praxisorientierte Aufbereitung, die es erlaubt, den Inhalt ohne größere Mühe in den klinischen Alltag umzusetzen. Der hohen Praxistauglichkeit kommt ein weiterer Punkt zugute: Durch den Online-Zugang lässt sich von jedem internetfähigen Computer schnell und



bequem auf die Inhalte zugreifen – gerade für im Krankenhaus tätige Kollegen ergeben sich daraus vielfältige Vorteile. Neben Internisten und Allgemeinmedizinern richtet sich der Wolff/Wehrauch als Nachschlagewerk an Ärzte aus Fachbereichen, die zumindest eine kleine Schnittmenge mit der Inneren Medizin aufweisen. Für Studenten gilt eine eingeschränkte Empfehlung, da mit dem Schwerpunkt auf Therapie in Praxis und Klinik natur- und platzgemäß „theoretischer Ballast“ über Bord geworfen werden musste.

Dennis Poppen, Essen

# Anidulafungin

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zu Empfehlungen für die Therapie invasiver Candida-Infektionen ist falsch?

- A Die IDSA empfiehlt Echinocandine als Therapie der Wahl u. a. bei schwerer invasiver Erkrankung.
- B Konventionelles Amphotericin B wird von der IDSA als Alternativ/Zweitliniensubstanz empfohlen.
- C Laut ECIL-Empfehlung sollte die initiale Therapie bei Erwachsenen mit unbekannter Candida-Spezies mit Anidulafungin, Caspofungin oder Micafungin erfolgen (AI).
- D Fluconazol sollte laut IDSA nicht bei Infektionen durch Candida glabrata oder Candida krusei eingesetzt werden.

### 2. Welche Aussage zu Anidulafungin ist richtig?

- A Anidulafungin ist in Wasser unlöslich.
- B Anidulafungin ist der erste Vertreter der Echinocandine.
- C Anidulafungin ist ein vollsynthetisches Lipopeptid.
- D Anidulafungin löst sich in alkoholischem Milieu nicht.

### 3. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von Anidulafungin ist richtig? Anidulafungin

- A hemmt kompetitiv die 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase.
- B hemmt die 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase.
- C wirkt fungistatisch.
- D hemmt nichtkompetitiv die Chitinsynthese.

### 4. Welche Aussage zum Wirkungsspektrum von Anidulafungin ist falsch?

- A Die Aktivität gegen Candida parapsilopsis und Candida guilliermondii ist schwächer als gegen andere Candida-Spezies.
- B In vitro wurde eine Wirksamkeit auch gegen Candida glabrata-Stämme gezeigt.
- C Gegen Aspergillen ist Anidulafungin nicht wirksam.
- D In Kombination mit Amphotericin B wurden in vitro teilweise additive Wirkungen gezeigt.

### 5. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft zu?

- A Anidulafungin verteilt sich nach i. v.-Gabe nur langsam.
- B Die terminale Halbwertszeit liegt bei rund 24 h.
- C Anidulafungin wird durch unspezifische Peptidasen zu einem Peptid mit offener Ringstruktur abgebaut.
- D Leber- und Nierenfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik nicht.

### 6. Welche Aussage zur Wirksamkeit trifft zu? Die Wirksamkeit wurde untersucht bei Patienten mit

- A Kryptokokkose
- B Fusariose
- C Aspergillose
- D Invasiven Candida-Infektionen

### 7. Phase-III-Studie (Anidulafungin vs. Fluconazol): Was trifft nicht zu?

- A In der Studie sollte die Nichtunterlegenheit gegenüber Fluconazol bei systemischer Candidämie gezeigt werden.
- B Am Ende der i. v.-Therapie zeigte sich unter Anidulafungin ein signifikant besseres Ansprechen auf die Therapie gegenüber Fluconazol.
- C Die Therapieerfolgsrate stieg bei hohem APACHE-Score.
- D Die Sterblichkeit war unter Anidulafungin tendenziell geringer verglichen mit der unter Fluconazol.

### 8. Welche Aussage trifft zu? Als schwere unerwünschte Wirkung unter Anidulafungin wurde in der Phase-III-Studie berichtet über

- A Vorhofflimmern bei einem Patienten.
- B Anfälle bei mehreren Patienten.
- C tiefe Venenthrombose bei einem Patienten.
- D erhöhte Leberenzymaktivität im Serum bei einem Patienten.

### 9. Wechselwirkungen: Was trifft nicht zu?

- A Bei Gesunden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Anidulafungin und Voriconazol beobachtet.
- B Nennenswerte pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Anidulafungin und Tacrolimus wurden bei Gesunden nicht beobachtet.
- C Ein Anstieg der Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Anidulafungin wurde bei gleichzeitiger Gabe mit Ciclosporin beschrieben.
- D Anidulafungin ist ein starker Induktor von Cytochrom-P450-Isoenzymen in der Leber.

### 10. Anwendung: Was trifft nicht zu?

- A Das Lösungsmittel für die Rekonstitution von Anidulafungin ist 20 % Ethanol in Wasser, es ist eine Weiterverdünnung mit NaCl 0,9 % oder Glucose 5 % vor der Infusion erforderlich.
- B Anidulafungin wird i. v. als Infusion appliziert.
- C Die Therapiedauer beträgt sieben Tage.
- D Die initiale Dosis beträgt 200 mg Anidulafungin an Tag 1, anschließend werden 100 mg/Tag gegeben.

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

### Lösungen aus Heft 7

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Anidulafungin

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnen<sup>t</sup>nummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

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

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnen<sup>t</sup>nummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. September 2008 bis  
15. Oktober 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Oktober 2008** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Prävention von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2: Was können wir tun?

*Antje Steveling, Sabine Schipf, Markus M. Lerch, Tobias Lohmann, Henry Völzke und Henri Wallaschofski, Greifswald*

Nach zuverlässigen Schätzungen wird der Diabetes mellitus Typ 2 im Jahr 2025 die häufigste chronische Krankheit darstellen, die weltweit voraussichtlich etwa 300 Mio. Menschen betreffen wird. Diese Situation stellt ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar und wird in Zukunft einen entscheidenden Einfluss auf unser Gesundheitssystem haben.

Der Einfluss des Lebensstils auf die Entwicklung der Erkrankung konnte wiederholt belegt werden. Kürzlich wurde der Zusammenhang zwischen einer Änderung des Lebensstils und der Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz beim Diabetes mellitus Typ 2 in drei großen randomisierten kontrollierten Langzeitstudien untersucht. Übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz zum Diabetes mellitus Typ 2 um 50 bis 60 % allein durch Steigerung der körperlichen Aktivität und Reduktion der zugeführten Kalorienmenge reduziert werden kann.

Die überzeugenden Effekte einer Änderung des Lebensstils wurden in diesen Studien ausschließlich bei Hochrisikopatienten nachgewiesen, so dass die Ergebnisse nur einen geringen Prozentsatz der Bevölkerung mit dem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 repräsentieren. Dennoch müssen wir uns fragen, wie praktikabel dieser Ansatz sowohl für Einzelpersonen als auch für die Gesellschaft sein kann. Um einen umfassenden Erfolg zur Verhinderung der rasch fortschreitenden Ausbreitung des Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen zu erreichen, bedarf es sowohl individueller als auch allgemeingültiger Verhaltensänderungen, die sich auf den Lebenswandel und medikamentöse Behandlungsformen beziehen.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:323–31.*

Die Adipositas und/oder der Diabetes mellitus Typ 2 mit seinen Folgeerkrankungen werden im 21. Jahrhundert eine der größten Bedrohungen der menschlichen Gesundheit darstellen. In den letzten Jahrzehnten stieg die Anzahl der Menschen mit Adipositas und/oder Diabetes mellitus Typ 2 weltweit explosiv und wird sich weiter auf geschätzte 221 Mio. im Jahr 2010 und 300 Mio. im Jahr 2025 erhöhen [1–3]. Neben der steigenden Inzidenz wird auch ein immer früherer Beginn der Krankheit beobachtet: Während der Diabetes mellitus Typ 2 bislang durch das Synonym „Altersdiabetes“ beschrieben werden konnte, wird die Erkrankung inzwischen auch immer häufiger bei Kindern diagnostiziert [4–6].

Eine noch bedeutend höhere Erkrankungsrate wird erreicht, wenn die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 um die Anzahl derer mit einer gestörten Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) und erhöhten Nüchternblutzucker-Werten (impaired fasting glucose, IFG) erweitert wird. Die Gruppe der Personen mit erhöhten Nüchternblutzucker-Werten wurde dabei erst kürzlich als eine besondere Kategorie des abnormalen Glucosemetabolismus einge-

führt [7]. Es wird angenommen, dass sowohl eine gestörte Glucosetoleranz als auch erhöhte Nüchternblutzucker-Werte prädiabetische Stadien darstellen, die beide asymptomatisch verlaufen, aber mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und seinen Folgeerkrankungen einhergehen [7–9].

Diese Situation stellt nicht nur ein Problem der individuellen Gesundheit dar, sondern beinhaltet – sowohl in Anbetracht der Behandlungskosten als auch durch den Ausfall

---

*Antje Steveling, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Friedrich Loeffler Str. 23 a, 17487 Greifswald, E-Mail: antje.steveling@uni-greifswald.de*  
*Sabine Schipf, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Friedrich Loeffler Str. 23 a, 17487 Greifswald und Institut für Community Medicine, Universität Greifswald*  
*Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Priv.-Doz. Dr. med. Henri Wallaschofski, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Friedrich Loeffler Str. 23 a, 17487 Greifswald*  
*Prof. Dr. med. Tobias Lohmann, Abteilung für Innere Medizin des Städtischen Krankenhauses Dresden-Neustadt, Industriestr. 40, 01129 Dresden*  
*Priv.-Doz. Dr. med. Henry Völzke, Institut für Community Medicine, Universität Greifswald, Walther-Rathenau-Str. 48, 17475 Greifswald*

von Produktivität – eine große ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem. In entwickelten Ländern wird bereits 10 % – oder mehr – des gesamten Gesundheitsbudgets auf das Management des Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Komplikationen verwendet. Während in den USA im Jahr 1987 die Behandlung von Diabetikern 20,4 Mrd. US-Dollar kostete, gehen die aktuellen Schätzungen von 132 Mrd. US-Dollar aus [10]. In acht europäischen Ländern wurden 1999 die Kosten für die Behandlung der Erkrankung und ihrer Komplikationen auf ungefähr 29 Mrd. Euro pro Jahr geschätzt. Den Hauptkostenpunkt stellt dabei das dialysepflichtige Endstadium der diabetischen Nephropathie dar (ESRD), die über 40 % aller Dialysefälle verursacht [10–11]. Durch den immer früheren Beginn des Diabetes mellitus Typ 2 und die längere Lebenserwartung der Bevölkerung werden die Diabetes-bedingten mikro- und makrovaskulären Komplikationen in Zukunft weiter zunehmen. Besonders bei Beginn der Erkrankung im Kindesalter und in der Adoleszenz wird mit umfangreichen, kostenintensiven Folgeerkrankungen zu rechnen sein. Die damit einhergehenden hohen ökonomischen und sozialen Kosten rechtfertigen deswegen die Bemühungen um eine Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 [12].

## Zusammenhang zwischen Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2

Als Ursachen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 konnten in epidemiologischen Studien sowohl eine individuelle genetische Prädisposition als auch verschiedene exogene Faktoren herausgearbeitet werden. Eine wesentliche Bedeutung kommt dabei dem *Übergewicht* und/oder der *Adipositas* zu.

In mehreren Untersuchungen wurde der enge, annähernd lineare Zusammenhang zwischen dem Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI, Körpergewicht in kg/[Körpergröße in m]<sup>2</sup>) nachgewiesen: Während die Diabetesinzidenz bei einem BMI zwischen 25 und 34,9 kg/m<sup>2</sup> (Übergewicht und Adipositas Grad I) bei 2 % liegt, steigt sie bei Adipositas Grad II (BMI 35–39,9 kg/m<sup>2</sup>) auf 8 % und bei Patienten mit Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) auf 13 % [13]. Im Vergleich zu Frauen mit einem BMI von < 22 kg/m<sup>2</sup> ist das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 um das 49-Fache erhöht, wenn bei Frauen ein BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> vorliegt [14]. Durch Abnahme des Ausgangsgewichts ist hingegen eine Reduktion des Diabetesrisikos möglich: Durch eine Gewichtsreduktion von 5 kg wird das Diabetesrisiko bereits um etwa die Hälfte reduziert [14]. Insbesondere die viszerale Adipositas korreliert mit verschiedenen Surrogatparametern der Insulinresistenz (Nüchterninsulin, Triglyceride) und stellt aufgrund der bekannten hormonellen Aktivität einen entscheidenden Risikofaktor für das metabolische Syndrom dar [15].

Für die Entwicklung von Übergewicht ist neben einer bestehenden genetischen Prädisposition vor allem die gegenwärtig verbreitete „westliche Lebensweise“ mit übermäßiger Kalorienzufuhr und dem Überwiegen sitzender Tätigkeiten mit zu geringer körperlicher Bewegung verantwortlich

[17–19]. Gleichzeitig stellt dieser Lebensstil, der durch eine zunehmende Diskrepanz zwischen Kalorienaufnahme und Kalorienverbrauch gekennzeichnet ist, den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ 2 dar [14, 20] und sollte Ansatzpunkt von Präventionsmaßnahmen sein.

## Einfluss von Lebensstiländerung auf Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2

Aus der Geschichte ist ein Zusammenhang zwischen massiver Kalorienrestriktion sowie gesteigerter körperlicher Aktivität in Zeiten der Not [21] und einem günstigeren Krankheitsverlauf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Es konnte eine Besserung von sowohl Glukosurie und Ketonurie als auch der diabetischen Hauptsymptome beobachtet werden. Weiterhin trat während solcher Perioden eine Reduktion der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auf.

### Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten- und Langzeitstudien

In den letzten Jahren konnten drei große randomisierte Langzeitstudien den positiven Effekt einer *Änderung der Lebensweise* auf die Progression einer gestörten Glucosetoleranz zum Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen. Die Untersuchungen wurden zwar ausschließlich mit Hochrisikopatienten mit bereits vorhandenem oder beginnendem metabolischem Syndrom durchgeführt und repräsentieren somit nur einen Teil der Bevölkerung mit dem Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2, dennoch können die Vorteile einer Lebensstiländerung auch auf andere Bevölkerungsgruppen übertragen werden.

Bisher kam der überzeugendste Beweis, dass eine Prävention der Krankheitsentwicklung möglich ist, aus der Da-Qing-Studie [22]. In dieser Studie konnte durch Änderungen der Lebensweise die Krankheitsinzidenz nach sechs Jahren signifikant um fast 50 % reduziert werden. Dieses Ergebnis konnte durch die Daten der finnischen Diabetes-Präventions-Studie (DPS) [23] und des Diabetes-Präventions-Programms der USA (DPP) [24] bestätigt werden. Die drei Studien werden im Folgenden diskutiert und ihre Hauptaussagen in **Tabelle 1** zusammengefasst.

#### Da-Qing-IGT- und Diabetes-Studie

In der Da-Qing-Studie [22] wurde untersucht, ob eine Diät und/oder körperliche Bewegung bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 verzögern kann und sowohl die Inzidenz der diabetischen Komplikationen als auch die dadurch gesteigerte Mortalität verringert werden können. Insgesamt wurden 110660 Männer und Frauen in 33 Krankenhäusern der Stadt Da Qing in China auf eine gestörte Glucosetoleranz hin untersucht und 577 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese wurden randomisiert in vier Gruppen unterteilt:

- Neben einer Kontrollgruppe, die sich keiner Intervention unterzog,
- erhielt eine Gruppe eine ausgewogene Diät,

Tab. 1. Einfluss von Lebensstiländerungen und/oder medikamentöser Therapie auf die Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM): Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Langzeitstudien

Studie	Probanden gesamt [n]	Charakteris- tika der Probanden	Mittleres Alter [Jahre]	Mittlerer BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Dauer [Jahre]	Intervention	Kumulative Inzidenz T2DM [%]	Risiko- reduktion T2DM [%]	Hazard- Ratio (95%-KI)	NNT
Da Qing IGT and Diabetes study (China)	530	IGT	45	26	6	Kontrollgruppe	67,7*			
						Diät	43,8*	33	-	4,2*
						Körperliches Training	41,1*	47		3,8*
						Diät + körperliches Training	46,0*	38		4,6*
DPS, Diabetes prevention study (Finnland)	522	IGT	55	31	4,0	Kontrollgruppe	23			
						Lifestyleintervention	11	58	0,4 (0,3-0,7)	8,3*
DPP, Diabetes prevention program (USA)	3 234	IGT	50,6	34	2,8	Kontrollgruppe	28,9**			
						Metformin	21,7**	31	-	13,9
						Lifestyleintervention	14,4**	58		6,9
STOP-NIDDM, Study to prevent non- insulin-dependent diabetes mellitus (Europa, Kanada, multizentrisch)	1 368	IGT	54	31	3,3	Plazebo	42			
						Acarbose	32	25	0,75 (0,63-0,90)	11
XENDOS, Xenical in the preven- tion of diabetes in obese subjects (Schweden, multizentrisch)	3 277	BMI < 30	43,3	37,4	4	Plazebo + Lifestyle- intervention	9,0		0,63 (0,46-0,86)	
						Orlistat + Lifestyle- intervention	6,2	37,3		10***
TRIPOD, Troglitazone in preven- tion of diabetes (USA)	236	Früherer GDM	35	30	2,5	Plazebo	12,1			
						Troglitazone	5,4	56	-	15*
DREAM, Diabetes reduction assessment with rami- pril and rosiglitazone medication (Kanada, multizentrisch)	5 269	IGT	54,7	31	3,0	Plazebo	25,0			
						Pioglitazon	10,6	60	0,38 (0,33-0,44)	7(?)

\* Eigene Berechnung aus den in der Publikation angegebenen Daten; \*\* Kumulative Inzidenz von DPP auf 3 Jahre hochgerechnet; \*\*\* Bezogen auf die IGT-Subgruppe

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; IGT: Impaired glucose tolerance; GDM: Gestational diabetes mellitus; NNT: Number needed to treat

■ eine Gruppe wurde zur vermehrten körperlichen Aktivität angehalten und

■ eine vierte Gruppe wurde sowohl diätetisch beraten als auch zur körperlichen Aktivität angeleitet.

Nach sechs Jahren lag die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kontrollgruppe bei 67,7 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 59,8–75,2). In der Gruppe, die eine Diät eingehalten hatte, betrug die Inzidenz 43,8 % (95%-KI 35,5–52,3) und in der Gruppe, die ein körperliches Training absolvierte, 41,1 % (95%-KI 33,4–49,4). Bei den Probanden, die sowohl eine Diät einhielten als auch körperlich aktiv waren, entwickelten 46,0 % (95%-KI 37,3–54,7) nach sechs Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2. Dies entsprach gegenüber der Kontrollgruppe jeweils einer signifikanten Reduktion der Krankheitsinzidenz ( $p < 0,05$ ). Nach Adjustierung

der Daten für BMI und Nüchternblutzucker konnte in den drei Interventionsgruppen eine Reduktion des Risikos für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 um 31 % ( $p < 0,03$ ) in der Diätgruppe, um 46 % ( $p < 0,0005$ ) bei den Teilnehmern, die körperlich aktiv waren, und um 42 % ( $p < 0,005$ ) in der Gruppe, die sowohl eine Diät einhielten als auch Sport trieben, nachgewiesen werden.

#### Finnische Diabetes-Präventions-Studie

In der finnischen Diabetes-Präventions-Studie (DPS) [23] wurden in fünf Zentren 523 Patienten im Alter zwischen 40 bis 65 Jahren (172 Männer und 350 Frauen; mittleres Alter 55 Jahre) untersucht. Alle Teilnehmer waren übergewichtig und wiesen eine gestörte Glucosetoleranz auf. Die Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip der Kontrollgruppe

oder der Interventionsgruppe zugeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt allgemeine mündliche und schriftliche Informationen über die Möglichkeit der Gewichtsreduktion und der Besserung der metabolischen Stoffwechsellage durch Diät und vermehrte körperliche Aktivität. In der Interventionsgruppe erhielt jeder Patient ein individuelles diätetisches Schulungsprogramm durch einen Diätassistenten, das siebenmal pro Monat während des ersten Jahres, anschließend vierteljährlich durchgeführt wurde. In der Beratung wurden die Probanden über die Bedeutung einer Kalorienreduktion für die Gewichtsabnahme informiert. Weiterhin wurde auf die richtige Zusammensetzung der Nahrung unter Verminderung der absoluten Fetteinnahme, insbesondere von gesättigten Fettsäuren und die positiven Effekte einer vermehrten Einnahme von Ballaststoffen hingewiesen. Für jeden Probanden der Interventionsgruppe wurde ein individuelles körperliches Trainingsprogramm zusammengestellt, das sowohl Aerobic als auch Ausdauertraining beinhaltete. Des Weiteren wurde eine Steigerung der körperlichen Aktivität durch gezielte Vermeidung von motorisierten Fortbewegungsmitteln angestrebt, und es wurden Übungen erlernt, die mit täglicher Routearbeit verbunden werden konnten. Ein Teil der sportlichen Aktivitäten wurde in Fitness-Studios durchgeführt. Es erfolgten regelmäßige Kontrollbesuche bei allen Teilnehmern der Interventionsgruppe.

Der Gewichtsverlust innerhalb des ersten Jahres lag bei 4,2 kg ( $\pm$  5,1 kg) in der Interventionsgruppe und 0,8 kg ( $\pm$  3,7 kg) in der Kontrollgruppe. Am Ende der Studie mit einer mittleren Laufzeit von 3,2 Jahren hatten die Probanden der Interventionsgruppe 3,5 kg ( $\pm$  5,5 kg) Gewicht reduziert, während der Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe nur 0,8 kg ( $\pm$  4,4 kg) betrug. Die kumulative Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 lag nach vier Jahren in der Kontrollgruppe mit 23 % (95%-KI 17–29) etwa doppelt so hoch wie in der Interventionsgruppe mit 11 % (95%-KI 6–15). Durch die Änderung des Lebensstils konnte somit eine Risikoreduktion für die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 von 58 % ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu der Kontrollgruppe erreicht werden.

#### Diabetes-Präventions-Programm der USA

Im amerikanischen Diabetes-Präventions-Programm (DPP) [24] wurde die Effektivität einer Änderung des Lebensstils mit der Gabe von Metformin (z. B. Avandamet®) in Bezug auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 verglichen. Insgesamt nahmen 3234 übergewichtige oder adipöse Nichtdiabetiker (Durchschnittsalter 51 Jahre, 68 % Frauen, BMI = 34 kg/m<sup>2</sup>) mit erhöhten Nüchternblutzucker-Werten in 23 Zentren an dieser randomisierten klinischen Studie teil. Die durchschnittliche Studiendauer betrug 2,8 Jahre. Die Teilnehmer wurden randomisiert in drei Gruppen behandelt:

- Den Teilnehmern der ersten Gruppe (n = 1082) wurde ein Placebo-Präparat verabreicht.
- Die Probanden der zweiten Gruppe (n = 1073) wurden täglich mit 2-mal 850 mg Metformin behandelt. Darüber hinaus sollten die Teilnehmer dieser Gruppe mindestens 2½ Stunden pro Woche körperlich trainieren und mindestens 7 % des Ausgangsgewichts verlieren.

- Die Teilnehmer der dritten Gruppe (n = 1979) sollten sich einer Änderung ihres bisherigen Lebensstils unterziehen und erhielten eine intensive diätetische Beratung, ein individuelles Trainingsprogramm mit Erhöhung der körperlichen Aktivität sowie eine Anleitung zur Umstellung ihres Bewegungsverhaltens im Alltag. Parallel wurden Einzelgespräche mit geschulten Beratern durchgeführt, die im ersten halben Jahr mindestens 16-mal, anschließend auf monatlicher Basis stattfanden.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 durch die Therapie mit Metformin um 31 % (95%-KI 17–43) reduziert werden. Nach Umstellung des Lebensstils sank die Krankheitsinzidenz sogar noch deutlicher um 58 % (95%-KI 48–66) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Es konnte somit gezeigt werden, dass eine Veränderung des Lebensstils einen deutlich höheren Einfluss auf die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 hat im Vergleich zur Gabe von Metformin: Entsprechend den in dieser Studie erhobenen Daten müssten 13,9 Patienten Metformin einnehmen, sich aber nur 6,9 Menschen einer dem Studiendesign entsprechenden Änderung ihres Lebensstil unterziehen, um über einen Zeitraum von drei Jahren bei einem Patienten die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 zu verhindern.

### Umsetzung von Lebensstiländerungen im Alltag

In den oben diskutierten Studien [22–24] konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass durch Veränderung des Lebensstils eine deutliche Verbesserung des Glucosemetabolismus und eine signifikante Reduktion der Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz zum Diabetes mellitus Typ 2 möglich ist. Im Vordergrund stehen dabei die Reduktion des Körpergewichts und die Abnahme des Körperfettgehalts. Durch sportliche Intervention scheint aber insbesondere die viszerale Adipositas positiv beeinflussbar zu sein: Neben der alleinigen Gewichtsreduktion ist im Verlauf eines regelmäßigen körperlichen Trainingsprogramms häufig eine Reduktion oder eine Beendigung zuvor notwendiger medikamentöser Therapien von Hyperglykämie, Hypercholesterinämie und arterieller Hypertonie möglich. Fraglich bleibt, wie *praktikabel* die verschiedenen Interventionsmaßnahmen sowohl für Einzelpersonen als auch für die Gesellschaft sein können. Weiterhin ist zu diskutieren, inwieweit sich die oben dargestellten Ergebnisse auch außerhalb klinischer Studien reproduzieren lassen. Zur Durchführung der Studien war ein erheblicher personeller und finanzieller Aufwand zur individuellen Betreuung der Probanden mit diätetischer Beratung und Anleitung zu körperlichem Training notwendig. Die Kosten, die der Gesellschaft hieraus entstehen würden, übersteigen das Leistungsvermögen bei Weitem. In Kosten-Nutzen-Analysen des Diabetes-Präventions-Programms der USA für Frankreich, Deutschland und Großbritannien zeigte sich, dass bezogen auf die Kosten pro Proband eine Änderung des Lebensstils erheblich teurer wäre als die tägliche Gabe von Metformin [25]. In dieser Analyse wurde deswegen entsprechend den internationalen gesundheitsökonomischen Standards die

Therapie mit Metformin – bezogen auf die Kosten – insgesamt als effektiver eingestuft als eine Änderung des Lebensstils, wie er in den Studien betrieben wurde. Darüber hinaus waren die Probanden in den dargestellten Studien gewillt oder hoch motiviert, ihren Lebensstil zu verändern. In der täglichen Praxis gibt es möglicherweise überwiegend Menschen mit weniger großem Enthusiasmus, bei denen der Grad an notwendiger Unterstützung noch höher ausfallen könnte, wodurch zusätzliche Kosten entstehen würden.

Angelehnt an die oben genannten Probleme bei der praktischen Umsetzung einer Änderung des Lebensstils wurde in mehreren kleineren Studien [26–32] untersucht, welche Ergebnisse durch weniger intensive, kosten- und zeitaufwendige, dafür aber besser alltagstaugliche Interventionen erreicht werden können: Eine Metaanalyse von zehn prospektiven Kohorten-Studien zeigte, dass auch Probanden, die einer körperlichen Betätigung mit moderater Intensität regelmäßig nachgingen, eine 30%ige Risikoreduktion der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erreichen konnten [26]. Dabei wurden signifikante Vorteile für Probanden nachgewiesen, die 2 bis 3 Stunden pro Woche [30, 31] zügig spazieren gingen (5,5–6,0 km/h), vergleichbar mit Nordic-Walking. Ebenso konnte das Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 durch 20-minütiges tägliches Fahrradfahren oder Gartenarbeit signifikant reduziert werden [29, 30]. In einer weiteren französischen Arbeit wurde durch tägliche moderate Hausarbeit die Krankheitsentwicklung signifikant beeinflusst [31]. Hingegen reicht eine ausschließlich am Wochenende durchgeführte leichte körperliche Betätigung nicht aus, um einen positiven Effekt auf die Stoffwechselsituation von Probanden zu erreichen [32]. Von entscheidender Bedeutung ist, wie erfolgreich und wie nachhaltig die Risikopersonen dazu motiviert werden können, einmal vorgenommene Lebensstilveränderungen umzusetzen. Mehrere Studien zeigten, dass trotz einer kurzfristigen Gewichtsreduktion über 6 bis 12 Monate, nach Ende der intensiven Bemühung die Probanden rasch wieder zu ihrem Ausgangsgewicht zurückkehrten [33, 34].

## Pharmakologische Therapieoptionen

Obwohl kein Medikament das Körpergewicht so effektiv reduzieren kann wie eine Änderung des Lebensstils, und keine pharmakologische Intervention so viele verschiedene Risikofaktoren auf einmal behandeln kann, wie dies durch körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung möglich ist, sollte besonders bei Risikopatienten neben der Basistherapie rechtzeitig auch eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Diese umfasst nicht nur Medikamente, die zur Behandlung der Folgeerkrankungen des Übergewichts notwendig sind, sondern auch Substanzgruppen, die durch frühzeitigen Einsatz die Entwicklung der Krankheitskomplikationen verhindern können. Die Medikamente sollten dabei jeweils zusätzlich zur Basistherapie eingesetzt werden und diese nicht ersetzen.

### STOP-NIDDM-Studie

Die STOP-NIDDM-Studie (Study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus) [35] wurde durchgeführt, um die Wirkung von Acarbose (Glucobay®) auf das Fortschreiten

der gestörten Glucosetoleranz zum manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. In dieser multizentrischen, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie (1 429 Teilnehmer; 49,7 % Männer und 50,3 % Frauen, Durchschnittsalter 55 Jahre, durchschnittlicher BMI 31 kg/m<sup>2</sup>) wurden die Probanden zufällig in Gruppen unterteilt, die entweder 100 mg Acarbose (n = 682) oder Placebo (n = 686) dreimal täglich zu sich nahmen. Die durchschnittliche Studiendauer betrug 3,3 Jahre.

Der primäre Endpunkt der STOP-NIDDM-Studie war die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 auf der Basis eines jährlich durchgeführten oralen Glucosetoleranztests: In der Probandengruppe, die Acarbose einnahm, entwickelten 221 Probanden (32 %) einen Diabetes mellitus Typ 2, während in der Placebo-Gruppe 285 Probanden (42 %) erkrankten. Dies entsprach einer relativen Verringerung des Erkrankungsrisikos durch Acarbose um 25 % (relatives Risiko [RR] 0,75; 95%-KI 0,63–0,90) und einer Number needed to treat (NNT) von 11, um die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes innerhalb von 3,3 Jahren im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu verhindern.

Weiterhin konnte unter der Einnahme von Acarbose signifikant häufiger eine Rückbildung der gestörten Glucosetoleranz in den Normbereich beobachtet werden als in der Placebo-Gruppe. Allerdings wurde die Behandlung mit Acarbose aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Flatulenz und Diarrhö) deutlich häufiger frühzeitig beendet (Acarbose-Gruppe n = 211, 31 %; Placebo-Gruppe n = 130, 19 %).

Die Autoren der Studie schlussfolgerten dennoch, dass Acarbose – unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen – sowohl als eine alternative Behandlungsmethode der gestörten Glucosetoleranz als auch zur Unterstützung einer Umstellung des Lebensstils eingesetzt werden könnte, um bei Patienten die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zu verzögern oder zu verhindern.

### XENDOS-Studie

In der XENDOS-Studie (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects) [36], die über vier Jahre doppelblind durchgeführt wurde, wurde der Effekt der Kombination aus Lebensstiländerung und dem gewichtsreduzierenden Arzneistoff Orlistat (Xenical®) auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei adipösen Probanden (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) untersucht. Orlistat führt zu einer Hemmung fettspaltender Enzyme, wodurch eine Reduktion der Fettverdauung und des Körpergewichts erreicht werden kann. Bei 79 % der Teilnehmer bestand zu Beginn der Studie eine normale Glucosetoleranz, bei 21 % konnte eine gestörte Glucosetoleranz nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 3 305 Patienten randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die sich beide einer Änderung des Lebensstils unterziehen mussten. Die Probanden der ersten Gruppe nahmen zusätzlich dreimal täglich ein Placebo-Präparat ein, während der anderen Gruppe dreimal täglich 120 mg Orlistat verabreicht wurden. Die primären Endpunkte waren die Veränderung des Körpergewichts oder die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. In der mit Orlistat behandelten Gruppe schlossen 52 % der Patienten die Studie ab, während im Vergleich dazu nur 34 % in der Placebo-Gruppe über vier Jahre



an der Untersuchung teilnahmen. Der durchschnittliche Gewichtsverlust nach vier Jahren lag nach Behandlung mit Orlistat signifikant über dem Wert der Placebo-Gruppe (5,8 vs. 3,0 kg mit Placebo;  $p < 0,001$ ). Der Gewichtsverlust war dabei relativ unabhängig vom Vorliegen einer normalen Glucosetoleranz (-5,8 kg) oder einer gestörten Glucosetoleranz (-5,7 kg). Die Diabetesinzidenz betrug am Ende der Studie 9 % in der Placebo-Gruppe und 6,2 % in der Gruppe, die Orlistat einnahm. Dies entspricht einer Risikoreduktion von relativ 37,3 % und einer NNT von zehn Patienten, die mit Orlistat therapiert werden müssen und zudem eine Lebensstiländerung durchführen müssen, um im Vergleich zur Gruppe mit Placebo und Lebensstiländerung die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bei einem Patienten innerhalb von vier Jahren zu verhindern.

Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie erhöhter Blutdruck und erhöhte Blutfettwerte konnten im Vergleich mit der alleinigen Umstellung des Lebensstils durch die zusätzliche Gabe von Orlistat signifikant gesenkt werden.

### RIO-Diabetes-Studie

In der RIO-Diabetes-Studie (Rimonabant in obesity) [37], einer multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten Phase-III-Studie, wurde der Einfluss von 20 mg Rimonabant (Acomplia®) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Insgesamt wurden 1045 Probanden in 150 Zentren in elf Ländern eingeschlossen und über ein Jahr beobachtet. Die primären Endpunkte stellten die Veränderung des Körpergewichts und des Taillenumfangs dar, während die sekundären Endpunkte Veränderungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Dyslipidämie und arterielle Hypertonie waren. Alle eingeschlossenen Probanden hatten eine vorbestehende orale antidiabetische Therapie über mindestens sechs Monate und führten eine hypokalorische Diät (-600 kcal pro Tag) durch.

Nach einem Jahr konnte unter dem Einfluss von 20 mg Rimonabant eine signifikante Reduktion des Körpergewichts um 5,3 kg (Placebo-Gruppe -1,4 kg) ( $p < 0,0001$ ) und des Taillenumfangs um 5,2 cm (Placebo-Gruppe -1,9 cm) ( $p < 0,0001$ ) beobachtet werden. Dabei verloren etwa die Hälfte der Patienten, die mit Rimonabant behandelt wurden, mindestens 5 % ihres Ausgangsgewichts. Auch die Parameter Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und HbA<sub>1c</sub>-Wert wurden unter dem Einfluss von 20 mg Rimonabant im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ). Der anfängliche HbA<sub>1c</sub>-Wert mit durchschnittlich 7,3 % sank signifikant um 0,7 %-Punkte. Bei 43 % der Studienpopulation wurde sogar eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts auf unter 6,5 % beobachtet. Nach Aussage der Untersucher kann diese Reduktion nicht ausschließlich auf die Gewichtsabnahme zurückgeführt werden. Nach statistischen Analysen

wird vermutet, dass etwa 0,4 %-Punkte der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts unabhängig von der Gewichtsabnahme durch Rimonabant selbst bedingt werden. Diese Substanzgruppe (Endocannabinoid-Rezeptorblocker bzw. Cannabinoid-1-Rezeptorantagonisten) wird deswegen vermutlich nicht nur in der Therapie der Adipositas, sondern auch in der Diabetes-Behandlung einen Stellenwert einnehmen.

### TRIPOD-Studie

Die TRIPOD-Studie (Troglitazone in the prevention of diabetes) [38] ist eine monozentrisch durchgeführte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie, in der randomisiert der Einfluss von Troglitazon auf Insulinsensitivität und Vorkommen von Diabetes mellitus Typ 2 überprüft wurde. Die Studienpopulation bildeten 236 Frauen hispanischer Abstammung, die einen früheren schwangerschaftsbedingten Diabetes mellitus entwickelt hatten, zum Zeitpunkt des Studienbeginns aber keinen Diabetes mellitus Typ 2 aufwiesen. Nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 30 Monaten konnte unter der Behandlung mit Troglitazon eine Verringerung der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 um 56 % beobachtet werden. Aufgrund der beobachteten hepatischen Toxizität von Troglitazon wurde das Medikament allerdings im Jahre 2000 vom Markt genommen.

### DREAM-Studie

Ein anderes Thiazolidindion wurde kürzlich in der DREAM-Studie (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) [39] untersucht. Dabei wurde erstmalig die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 als primärer Endpunkt bei Patienten mit erhöhten Nüchternblutzucker-Werten und/oder gestörter Glucosetoleranz untersucht. In diese multizentrische, randomisierte, prospektive, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie wurden insgesamt 5269 Probanden eingeschlossen und die Wirkung einer Maximaldosis von 8 mg Rosiglitazon (Avandia®) über drei Jahre untersucht. Die Inzidenz eines Diabetes mellitus Typ 2 lag in der Verum-Gruppe mit 10,6 % signifikant unter der Inzidenz der Placebo-Gruppe mit 25,0 % (RR 0,38; 95%-KI 0,33-0,44). Darüber hinaus konnte unter der Einnahme von Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo häufiger eine Normalisierung der gestörten Stoffwechsellage erreicht werden (RR 1,71; 95%-KI 1,57-1,87).

Der Einsatz von Rosiglitazon ist allerdings kürzlich aufgrund von Nebenwirkungen zunehmend in die Kritik geraten. In einem Review von 42 klinischen Studien konnte unter dem Einsatz von Rosiglitazon ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten (1,43; 95%-KI 1,03-1,98) und Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen (1,64; 95%-KI 0,98-2,74) nachgewiesen werden. Der Mechanismus ist bislang unklar. Es ist allerdings bekannt, dass Rosiglitazon einen negativen Effekt auf den Fettstoffwechsel mit Erhöhung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterols (LDL) hat [40]. Außerdem ist eine vermehrte Flüssigkeitsretention mit Zunahme des Körpergewichts [41] und der Entwicklung oder Verstärkung einer bereits bekannten Herzinsuffizienz [42] sowie ein Abfall des Hämoglobin-Werts [40] als Nebenwirkung von Rosiglitazon bekannt.

#### Es stand in der AMT

Rimonabant - Endocannabinoid-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Risikopatienten  
 AMT 2007;25:158-65.  
 Diesen Beitrag finden Sie auch auf der AMT-CD für Abonnenten!

Unter dem Einfluss eines weiteren Thiazolidindions, Pioglitazon (Actos®), konnte in der prospektiven randomisierten PROactive-Studie (Prospective pioglitazone clinical trial in makrovascular events) [43] hingegen ein geringer Vorteil (Hazard-Ratio [HR] 0,90;  $p = 0,095$ ) in Bezug auf koronare und periphere Gefäßerkrankungen (primäre Endpunkte) und ein signifikanter Vorteil (HR 0,84;  $p = 0,027$ ) hinsichtlich Myokardinfarkt, Apoplex und Tod (sekundäre Endpunkte) im Vergleich zur Kontrollgruppe herausgearbeitet werden. Weiterhin hat Pioglitazon im Gegensatz zu Rosiglitazon einen positiven Effekt auf den Fettstoffwechsel, insbesondere auf die Triglyceride [44]. Allerdings wurde unter dem Einsatz von Pioglitazon bei Frauen ein vermehrtes Auftreten von Frakturen der Extremitäten unklarer Genese beobachtet. Während in der Vergleichsgruppe Frakturen bei 23 von 905 Probanden (2,5 %) auftraten, lag die Frakturrate in der Pioglitazon-Gruppe ungefähr doppelt so hoch (44 von 870 = 5,1 %). Die Frakturinzidenz betrug bei Frauen 1,9 pro 100 Patientenjahre (Vergleichsgruppe: 1,1 pro 100 Patientenjahre). Diese Nebenwirkung konnte beim Einsatz des Präparats bei Männern nicht nachgewiesen werden. Insgesamt sollte bis zur genaueren Klärung der Mechanismen der einzelnen Nebenwirkungen der Einsatz der gesamten Substanzgruppe der Thiazolidindione besonders bei Risikopatienten sehr zurückhaltend gestellt und die Vor- und Nachteile dieser Substanzgruppe genau abgewogen werden.

### **Einfluss primär nicht antidiabetischer Medikamente auf den Diabetes mellitus Typ 2**

Weitere Studien legen die Vermutung nahe, dass auch andere – nicht primär antidiabetische Medikamente – einen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 haben können. Die Daten dieser Untersuchungen sind allerdings nur eingeschränkt interpretierbar, da die Krankheitsinzidenz in keiner der Studien den primären Endpunkt darstellte und die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 entweder nur auf Eigenangaben der Probanden oder einem Nüchternblutzucker-Wert von über 7,0 mmol/l basierten.

Eine besondere Bedeutung kommt den Antihypertensiva zu, die abhängig von der Substanzgruppe entweder eine *diabetogene* oder *antidiabetogene* Wirkung ausüben können.

Die antihypertensive Therapie mit Diuretika und Betablockern scheint durch ihren Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 eher zu begünstigen. Ausnahmen stellen Betablocker wie Nebivolol (Nebilet®) und Carvedilol (z. B. Dilatrend®) dar, die durch eine gleichzeitige vasodilatierende Wirkung eine Verbesserung der Mikrozirkulation erreichen können.

Die Substanzgruppen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, scheinen hingegen vorwiegend einen positiven Effekt auf die Krankheitsentwicklung auszuüben [45]. Unter dem Einfluss der ACE-Hemmer, zum einen Captopril (z. B. Lopirin®), das im Captopril Prevention Project (CAPP) [46] eingesetzt wurde, und zum anderen Ramipril (z. B. Delix®), das in der HOPE-Studie (Heart outcome prevention evaluation) [47] verabreicht wurde, konnte eine Risikoreduktion der Krankheitsentwicklung um 14 % bzw. 34 % beobachtet werden ( $p = 0,034$  bzw.  $p < 0,001$ ). In der DREAM-Studie [39]

hingegen wurde durch die Behandlung von Patienten mit erhöhten Nüchternblutzucker-Werten und/oder gestörter Glucosetoleranz mit Ramipril im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo-Präparat einnahmen, keine signifikante Reduktion der Diabetesinzidenz über drei Jahre erreicht. Allerdings wurde durch den ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo häufiger eine Normalisierung pathologischer Blutglucose-Werte beobachtet. In der LIFE-Studie (Losartan intervention for endpoint study) [48] wurde gezeigt, dass auch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eine Reduktion der Diabetesinzidenz bewirken können. Die antidiabetogene Wirkung der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wird am ehesten durch eine funktionelle und strukturelle Verbesserung der Mikrozirkulation und Reduktion der Insulinresistenz erreicht. Da Patienten mit arterieller Hypertonie häufig auch für Diabetes mellitus Typ 2 prädisponiert sind, sollte neben der blutdrucksenkenden Wirkung auch der Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei der Wahl des Antihypertons berücksichtigt werden. Ebenso sollen lipidsenkende Medikamente einen zusätzlichen Effekt auf die Krankheitsentwicklung haben. Es wurde berichtet, dass der CSE-Hemmer Pravastatin (z. B. Mevalotin® protect) die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 um relativ 30 % reduzieren kann ( $p = 0,03$ ) [49].

Die Mechanismen, über die die verschiedenen Therapieoptionen eine Prävention eines Diabetes mellitus ermöglichen, sind unklar und spekulativ. Somit brauchen wir weitere Studien mit diesen Medikamenten, in denen die Diagnose eines Diabetes mellitus nach international anerkannten Kriterien den primären Endpunkt darstellt.

Der positive Effekt einer intensiven Behandlung von Diabetikern durch eine medikamentöse Kombinationstherapie und Lebensstiländerungen wurde hingegen kürzlich in der Follow-up-Untersuchung der Steno-2-Studie [50] nachgewiesen [51]. Dabei erfolgte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie eine medikamentöse Behandlung entsprechend den Guidelines der American Diabetes Association mit Einstellung des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter 6,5 %, Senkung des Gesamtcholesterol-Werts unter 4,5 mmol/l (175 mg/dl), der Nüchterntriglyceride unter 1,7 mmol/l (150 mg/dl) und des Blutdrucks unter 130/80 mmHg. Die Patienten wurden unabhängig vom Vorliegen eines Bluthochdrucks mit einem Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) im Rahmen einer Primärprävention behandelt. Weiterhin erfolgte die Anleitung zur Lebensstiländerung. Unter dieser Therapie konnte das Gesamtmortalitätsrisiko gegenüber einer Gruppe, die mit einer konventionellen Diabetes-Therapie behandelt wurde, über einen Zeitraum von 13,3 Jahren um 20 % ( $p = 0,02$ ) reduziert werden. Das Hazard-Ratio für das Versterben von Patienten, die mit der intensiven Therapie behandelt wurden, lag bei 0,54 (95%-KI 0,32–0,89). Insbesondere das Risiko, aufgrund kardiovaskulärer Ursachen zu versterben, wurde signifikant reduziert (HR 0,43; 95%-KI 0,19–0,94;  $p = 0,04$ ).

Die multimodale Therapie scheint somit nicht nur zur Prävention des Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch in der Behandlung bei bereits bestehender Erkrankung unerlässlich zu sein.

## Die Effektivität einer multimodalen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

### Perspektiven für die Umsetzung von Lebensstiländerungen

Obwohl der Zusammenhang zwischen Übergewicht und seinen Folgeerkrankungen, insbesondere dem Diabetes mellitus Typ 2, in der Bevölkerung bekannt sein sollte, nimmt die Zahl der Übergewichtigen und Adipösen immer weiter zu. Bereits jetzt belegt die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität in Deutschland Rang vier [52]. Dennoch scheint die Kenntnis der Bedrohung für die individuelle sowie für die globale Gesundheit bislang nicht ausreichend zu sein, um eine weitverbreitete Änderung des westlichen Lebensstils in der Bevölkerung durchzusetzen.

Um der Bedrohung entgegenzuwirken, die die explosive Zunahme der Adipositas und/oder des Diabetes mellitus Typ 2 für die menschliche Gesundheit im 21. Jahrhundert darstellt, müsste zunächst das *Bewusstsein* der Bevölkerung weiter sensibilisiert werden. Hierbei sollte diskutiert werden, ob Aufklärungskampagnen, wie sie für Rauchen und Lungenkrankheiten bekannt sind [53], mit Informationen über die Risiken von Übergewicht und seinen Folgeerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 2, den Grad der Abschreckung und die Motivation zur Lebensstiländerung erhöhen könnten. Weiterhin sollte auch in Fachkreisen darauf hingewiesen werden, dass die schwerwiegenden Spätkomplikationen des Übergewichts häufig nicht frühzeitig erkannt und erst zu spät behandelt werden. Selbst in 30 kardiologischen Schwerpunktpraxen konnten in einer Untersuchung bei etwa 15 % der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2, bei 14 % eine gestörte Glucosetoleranz und bei 5 % erhöhte Nüchternblutzucker-Werte diagnostiziert werden, die bislang nicht bekannt waren [54]. Da eine Verhinderung der Krankheitsentwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 nur möglich ist, wenn Interventionsmaßnahmen vor Beginn der Erkrankung ansetzen [16], erscheinen regelmäßige und frühzeitige Screening-Untersuchungen, wie sie von Krebserkrankungen bekannt sind, auch für Übergewicht und seine Folgeerkrankungen notwendig zu werden. Durch staatliche Maßnahmen könnte dabei die Teilnahme an solchen Screening-Untersuchungen unterstützt werden. Ebenso wären finanzielle Anreize für gewichtsreduzierende Maßnahmen oder sportliche Aktivität denkbar. Dabei könnte die Bereitschaft zur Änderung des Lebensstils sowohl durch Erhöhung von Krankenkassenbeiträgen bei Risikopatienten, die keine Umstellung krankheitsfördernder Lebensweisen vornehmen, aber auch finanzielle Vorteile für Menschen, die gesundheitsbewusst leben, auf längere Sicht gestärkt werden.

Für eine anhaltende erfolgreiche Veränderung des Lebensstils müssten weiterhin Möglichkeiten geschaffen werden, die Patienten bei der Umstellung des Lebensstils intensiver unterstützen. Dazu müssten Zentren geschaffen werden, in denen ein regelmäßiger, interdisziplinärer Kontakt mit Medizinern, Diätassistenten und Sportwissenschaftlern gewährleistet wäre. Diese sollten nicht nur der langfristigen Motivation dienen, sondern auch individuelle und soziale

Probleme bei der Umsetzung der Lebensstiländerung erkennen, um entsprechend frühzeitig darauf reagieren zu können. Nur so kann die Anzahl der Patienten, die selbstständig keine langfristige Umstellung ihres Lebensstils realisieren können und somit potenziell an den Folgen des Übergewichts erkranken, zum Wohle des Individuums als auch der Gesellschaft reduziert werden.

### Zusammenfassung

Der Typ-2-Diabetes ist eine komplexe Erkrankung, die ein weltweit schnell zunehmendes Problem darstellt. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der Beginn des Diabetes mellitus Typ 2 über eine Vielzahl verschiedener Ansätze zumindest verzögert, zum Teil sogar verhindert werden kann. Die Aufgabe unserer Zeit ist es, Strategien und Methoden sowie Möglichkeiten der Motivation zur Durchführung dieser Interventionen zu finden. Eine hohe Bedeutung haben dabei Studien, in denen die Kosteneffizienz verschiedener Ansätze ausgewertet wird. Um einen weitreichenden und langfristig anhaltenden Erfolg zu erzielen, braucht es den Einsatz sowohl auf Seiten des Individuums als auch nationaler und internationaler Gesundheitsdienste, die sich auf die Notwendigkeit einer Änderung der Lebensweise oder auch Möglichkeiten pharmakologischer Interventionen konzentrieren. Während bislang vorwiegend kurative Medizin Anwendung findet, die sich mit der Reduktion der Mortalität nach Krankheitsausbruch beschäftigt, sollte zukünftig verstärkt eine Prävention der Morbidität erfolgen. Nur so wird es möglich sein, der vorhergesagten Bedrohung, die die Adipositas und/oder der Diabetes mellitus Typ 2 für uns bereits darstellt und auch zukünftig darstellen wird, entgegenzuwirken.

### Prevention of obesity and type 2 diabetes mellitus: what can we do?

Type 2 diabetes mellitus and its complications are rapidly becoming one of the most common chronic diseases with a predicted increase to about 300 million people in 2025. This situation not only represents a major health problem for individuals but also implies a major future economic impact on health care systems. Epidemiological and historical data suggest a great potential for lifestyle intervention, and several small studies, generally over short periods, showed the benefit of healthy lifestyle on improving or delaying the deterioration of glucose tolerance. Recently, three large randomized controlled and longitudinal trials demonstrated the effect of lifestyle changes on the progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. Consistently, the progression from impaired glucose tolerance to diabetes could be reduced up to 50 to 60 %. These trials targeted high-risk subjects which may represent only a small proportion of the population at risk for type 2 diabetes. However, the question is, how practicable those strategies may be either for individuals or community-based programmes in general? Type 2 diabetes represents a complex problem, and a solution is only likely to be found in a multi-faced approach. It is proved that the onset of type 2 diabetes can at least be delayed in a variety of ways, and the challenge now is to develop methods to implement these interventions. Widespread success is likely to require action at both the individual and societal level, utilizing lifestyle as well as pharmacological tools.

*Keywords:* Prevention, diabetes mellitus type 2, lifestyle intervention

### Literatur

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
2. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14:S1-85.

3. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
4. Fagot-Campagna A, Narayan K. Type 2 diabetes in children. *BMJ* 2001;322:377–87.
5. Kiess W, Böttner A, Raile K, Kapellen T, et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):77–84.
6. Rosenbloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345–54.
7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no.: WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
8. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354:617–21.
9. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708–23.
10. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917–32.
11. Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. State-level estimates of annual medical expenditures attributable to obesity. *Obes Res* 2004;12:18–24.
12. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1977. *Diabetes Care* 1998;21:296–309.
13. Harris M, Flegal K, Cowie C, Eberhardt M, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
14. Colditz G, Willett W, Rotnitzky A, Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–6.
15. Pi-Sunyer F. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S602–8.
16. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
17. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999;42:499–518.
18. Uusitupa M. Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1650–1.
19. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–7.
20. Despres J. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients. *Risk Obes Res* 1998;6(Suppl 1):85–175.
21. Stanner S, Bulmer K, Andres C, Lantseva O, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1342–9.
22. Pan X, Li G, Hu Y, Wang J, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–44.
23. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
25. Palmer AJ, Roze S, Comte S, Cabrieres L. Cost-effectiveness of intensive lifestyle changes or metformin overnight, glucose intolerant patients: modelling the long-term implications of the diabetes prevention program in the French, German and UK settings. *Diabetologia* 2002;45:938.
26. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:744–52.
27. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, et al. Relationship of physical activity vs. body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188–94.
28. Hsia J, Wu L, Allen C, Oberman A, et al. Physical activity and diabetes risk in postmenopausal women. *Am J Prev Med* 2005;28:19–25.
29. Baan CA, Stolk RP, Grobbee DE, Witteman JC, et al. Physical activity in elderly subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1999;149:219–27.
30. Van Dam RM, Schuit AJ, Feskens EJ, Seidell JC, et al. Physical activity and glucose tolerance in elderly men: the Zutphen elderly study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1132–6.
31. Defay R, Delcourt C, Ranvier M, Lacroux A, et al. Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:512–8.
32. Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, et al. Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 2000;17:53–8.
33. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, et al. Behavioural science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behaviour, and physical activity. *Diabetes Care* 2001;24:117–23.
34. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, et al. Treatment of obesity by very low calorie diet, behaviour therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1989;13:39–46.
35. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–7.
36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
37. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD. Efficiency and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660–72.
38. Buchchandan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–803.
39. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, Bosch J. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–105.
40. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets: prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2007 (package insert).
41. Kahn S, Haffner S, Heise M, Herman W, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM* 2006;355:2427–43.
42. Nesto R, Bell D, Bonow R. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2003;108:2941–8.
43. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
44. Goldberg R, Kendall D, Deeg M. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547–54.
45. Elliot W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–7.
46. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–6.
47. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–9.
48. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
49. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357–62.
50. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
51. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
52. World Health Organisation. The European Health Report 2005: public health action for healthier children and population. Statistical tables. Geneva: World Health Organisation et al., 2005.
53. Cox HS, Williams JW, de Courten MP, Chitson P, et al. Decreasing prevalence of cigarette smoking in the middle income country of Mauritius: questionnaire survey. *BMJ* 2000;321:345–9.
54. Karagiannis E, Löblich M, Erdman E, Lübbers G, et al. Prävalenz unentdeckter Diabeteserkrankungen bei Patienten von kardiologischen Schwerpunkt-Einrichtungen, www.ikfe.de

# Immunsuppressive Therapie bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Vorfeld elektiver Operationen

Peter Härle und Martin Fleck, Regensburg

Die Frage nach einer perioperativen Beendigung, Fortführung oder Modifikation einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen stellt den klinisch tätigen Arzt häufig vor ein Dilemma. Bei fortgesetzter Therapie wird eine erhöhte Infektionsrate mit gesteigerter Morbidität und Sterblichkeit sowie bei Reduktion der Immunsuppression die Möglichkeit einer Krankheitsexazerbation gefürchtet. Die aktuelle Datenlage lässt für die eingesetzten Präparate keine Evidenz-basierten Empfehlungen zu, sodass gegenwärtig eine individuelle Entscheidung im interdisziplinären Diskurs getroffen werden muss. Aufgrund dieser geringen Evidenzlage haben wir wichtige Aspekte für den Umgang mit den beschriebenen Medikamenten im perioperativen Management dargelegt.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:332-6.*

Im Rahmen chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen werden immunsuppressive Medikamente eingesetzt, die in unterschiedlichem Maße das Immunsystem beeinflussen (DMARDs, disease modifying drugs). Der therapeutische Effekt reicht hierbei von einer leichten immunmodulatorischen Wirkung bis hin zu einer starken Immunsuppression, vermittelt durch unspezifische oder gezielte Beeinflussung verschiedener Immunmechanismen. Darüber hinaus ist von besonderer Bedeutung, ob eine immunsuppressive Monotherapie oder eine Kombination verschiedener Immunsuppressiva eingesetzt wird. Bei Inhibition mehrerer Immunmechanismen ist von einer intensiveren Immunsuppression auszugehen, die auch mit einer erhöhten Infektionsrate im Vergleich zur Monotherapie einhergehen kann. Bestimmte Kombinationen von Immunsuppressiva wie die gleichzeitige Hemmung der Interleukin-1(IL-1)- und Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- $\alpha$ )-vermittelten Immunmechanismen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Anakinra (Kineret<sup>®</sup>) und Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) lösen eine nicht tolerierbare hohe Rate bakterieller Infektionen und Neutropenien aus [1]. Andere, T-Zell-kompromittierende oder -depletierende Therapien führen zu einer erhöhten Rate an viralen und mykotischen Infektionen [2]. Dies bedeutet, dass entsprechend der funktionell beeinträchtigten Immunmechanismen eine gesteigerte Disposition für bakterielle, virale oder mykotische Infektionen vorliegen kann, da verschiedene Krankheitserreger durch unterschiedliche Immunmechanismen abgewehrt werden. Schließlich ist das Ausmaß einer Immunsuppression auch von der applizierten Medikamentendosis abhängig [3]. Jedoch sind nicht nur diese aufgeführten Aspekte für das Risiko einer Infektion unter einer immunsuppressiven Therapie relevant. Es besteht bei Patienten mit entzündlichen

Gelenkerkrankungen unabhängig von der immunsuppressiven Therapie ein deutlich erhöhtes sekundäres Infektionsrisiko der entzündlich veränderten Gelenke [4]. Dieses Risiko scheint auch von der Grunderkrankung abzuhängen [4] und wird in der Literatur mit einem bis zu 10fach erhöhten Infektionsrisiko angegeben [5].

Bei der Betrachtung einer immunsuppressiven Therapie im Zusammenhang mit Operationen muss auch die Wundheilung berücksichtigt werden. Verschiedene Medikamente wie die sehr häufig eingesetzten Glucocorticoide können über eine Hemmung der Zellproliferation zu einer verzögerten Wundheilung führen. Diese kann wiederum sekundär ein erhöhtes Infektionsrisiko bewirken.

Im Gegensatz zur erhöhten Infektionsrate oder möglichen Wundheilungsverzögerung unter einer immunsuppressiven Therapie steht das Risiko einer Exazerbation der chronisch-entzündlichen Erkrankung nach Reduktion oder Pausierung der Immunsuppression. Tritt eine Exazerbation der Grunderkrankung tatsächlich ein, steht der behandelnde Arzt vor der Entscheidung, wie die immunsuppressive Therapie in dieser Situation anzupassen ist. Wichtig sind hierbei auch differenzialdiagnostische Erwägungen, wobei steigende systemische Entzündungswerte oder entzündliche Lokalbefunde sowohl vor dem Hintergrund einer Aktivitäts-

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Härle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: peter.haerle@klinik.uni-regensburg.de  
Prof. Dr. med. Martin Fleck, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg, 93042 Regensburg und Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Asklepios-Klinikum Bad Abbach, 93077 Bad Abbach

zunahme der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung als auch als Folge einer Infektion gewertet werden müssen. Weiterhin muss bedacht werden, dass bei fortgeführter immunsuppressiver Therapie eine tatsächlich vorliegende Infektion verzögert diagnostiziert wird und dann zu einem protrahierten oder sogar septischen Verlauf führen kann. An dieser Stelle soll auch auf die Schwierigkeiten hingewiesen werden, die bei der Beurteilung der publizierten Studiendaten im Hinblick auf das perioperative Management immunsuppressiver Therapien bestehen. Verschiedene operative Eingriffe unterscheiden sich im perioperativen Infektionsrisikos teilweise erheblich. Auch ist das Infektionsrisiko von der Eingriffsdauer, der Lokalisation sowie der Art der Intervention (z. B. Erstoperation oder Folgeoperation, Prothesenrevision) abhängig. Problematisch ist auch bereits die Definition einer perioperativen Infektion an sich, da in den vorliegenden Studien unterschiedliche Kriterien verwendet wurden. Bezüglich der Konsequenzen für den Patienten sowie des ökonomischen Aufwands erscheint hier eine Unterscheidung in oberflächliche Wundinfektionen und tiefe Gewebeeinfektionen oder Protheseninfektionen sinnvoll. Als geschätzter Anhaltspunkt für die Häufigkeit perioperativer Infektionen innerhalb des ersten Jahres bei nicht-immunsuppressiv behandelten Patienten kann im Mittel eine Rate von 4 % angegeben werden [6]. Die Infektionsraten unter Immunsuppression sollten sich daher auf diese Zahl beziehen.

In dieser Übersichtsarbeit sollen die aktuelle Studienlage zur perioperativen Therapie mit Immunsuppressiva dargelegt und vor diesem Hintergrund dann praktisch relevante Aspekte erörtert werden.

## Glucocorticoide

Glucocorticoide sind seit den 1950er Jahren aus der Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen aufgrund ihrer guten Steuerbarkeit sowie der schnell einsetzenden, potenten antientzündlichen und antiproliferativen Wirkung nicht mehr wegzudenken. Darüber hinaus ist der Einsatz dieser Medikamentengruppe wirtschaftlich günstig. Der therapeutische Effekt der Glucocorticoide wird über die Modulation verschiedener Stoffwechselwege vermittelt, wobei durch Aktivierung eines zytosolischen Glucocorticoid-Rezeptors, eines Zellmembran-gebundenen Glucocorticoid-Rezeptors sowie durch eine unspezifische Interaktion der Glucocorticoide mit der Zellmembran genomische und nicht-genomische Effekte vermittelt werden [7]. In Abhängigkeit der eingesetzten Dosierung und Applikationsart sind der immunsuppressive Effekt der Glucocorticoide auf verschiedene Immunzellen und die Wirkungsdauer unterschiedlich stark ausgeprägt [7, 8]. Zusammenfassend vermitteln die Glucocorticoide eine von der Dosis und Applikationsart abhängige Inhibition der Funktion von T- und B-Zellen sowie Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen. Sie wirken antiproliferativ und steigern vorübergehend die Granulozytenzahl in der Zirkulation.

Über die dargelegten Mechanismen erscheint es verständlich, dass eine Therapie mit Glucocorticoiden zu Störungen der Wundheilung und somit auch zu einer erhöhten Wundinfektionsrate führen kann [9]. Ab welcher Dosierung

der Glucocorticoide ein klinisch relevanter Effekt auf die Wundheilung auftritt, wurde bisher in Studien nicht systematisch untersucht. Daher ist gegenwärtig aufgrund der fehlenden Datenlage keine Evidenz-basierte Empfehlung möglich. Aufgrund einer physiologischen Tagesproduktion von etwa 24 mg Hydrocortison erscheinen Dosierungen im Bereich von 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag jedoch eher unproblematisch. In diesem Zusammenhang muss allerdings auf eine perioperative Substitution von Hydrocortison bei Patienten mit längerfristiger Glucocorticoid-Substitution hingewiesen werden, da bei diesen Patienten ein erhöhter Glucocorticoid-Bedarf bestehen kann. Ob in dieser Situation eine relative Überdosierung bei nur grob abschätzbarem Substitutionsbedarf entsprechend der Größe des Eingriffs einen Einfluss auf die Wundheilung besitzt, ist unklar.

*Vor diesem Hintergrund kann für kleinere operative Eingriffe, das heißt ambulante Interventionen oder bei absehbarer rascher Mobilisation, als Faust- oder so genannte 3 x 3-Regel das dreifache der regulären Glucocorticoid-Tagesdosis über drei Tage substituiert werden. Die Glucocorticoid-Tagesdosen können jedoch auch beträchtlich höher liegen und müssen gegebenenfalls über einen längeren Zeitraum und intravenös appliziert werden. Hier muss unbedingt eine Anpassung an die individuelle klinische Situation erfolgen.*

## Antimalaria-Medikamente

Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzgruppe (Hydroxychloroquin – Quensyl<sup>®</sup>, Chloroquin – Resochin<sup>®</sup>, Weimer<sup>®</sup>quin) ist nicht genau bekannt. In In-vitro-Studien wurde jedoch gezeigt, dass eine Stabilisierung von lysosomalen Membranen sowie eine verminderte Produktion verschiedener Zytokine einschließlich IL-1 und TNF- $\alpha$  induziert werden [10].

Es liegen widersprüchliche Daten zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin in der perioperativen Phase vor. Grennan und Kollegen [11] fanden unter einer Therapie mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin eine erhöhte Infektrate. Allerdings wurden im Rahmen dieser Studie Patienten mit verschiedenen orthopädischen Interventionen retrospektiv ausgewertet, so dass bei niedriger Patientenzahl die Relevanz dieser Studie als limitiert beurteilt werden muss. Im Gegensatz hierzu konnten in einer anderen Studie keine erhöhten Infektraten oder Wundkomplikationen bei Patienten nach orthopädischen Operationen beobachtet werden, bei einer allerdings hohen Gesamtkomplikationsrate von 32 % [12]. Eine Therapieempfehlung kann daher auf dem Boden dieser widersprüchlichen Daten nicht abgeleitet werden.

*Bei kleineren Eingriffen, das heißt ambulanten Interventionen oder bei absehbarer rascher Mobilisation, führen wir deshalb die orale Therapie mit Antimalaria-Medikamenten unverändert fort.*

## Sulfasalazin

Der genaue Wirkungsmechanismus von Sulfasalazin (z. B. Azulfidine<sup>®</sup>) ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bisher nicht bekannt. Für Neutrophile, Monozyten und Lymphozyten wurden inhibierende Effekte beschrieben. Auch scheinen antiproliferative Mechanismen bei Fibro-

blasten und Endothelzellen vorzuliegen. Es wird angenommen, dass die Sulfonamid-Komponente für die immunmodulierende Wirkung verantwortlich ist [13]. In einer Studie von Broeder et al. [6] konnte ein protektiver Effekt im Hinblick auf perioperative infektiöse Komplikationen nachgewiesen werden. Hierfür könnten möglicherweise auch antiinfektiöse Effekte des Sulfapyridins, einem Sulfonamidderivat, verantwortlich sein.

Bei kleineren Eingriffen, das heißt ambulanten Interventionen oder bei absehbar rascher Mobilisation, führen wir die Therapie mit Sulfasalazin unverändert weiter.

### Methotrexat

Methotrexat (z. B. Lantarel®) gehört zu den klassischen DMARDs und wurde in den 1950er Jahren [14] in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis erstmalig eingesetzt. Im niedrigen Dosisbereich zwischen 5 und 25 mg pro Woche besitzt Methotrexat eines der günstigsten Wirkungs-Nebenwirkungsprofile aller DMARDs [15]. Daher wird Methotrexat sowohl in der Monotherapie als auch als Kombinationspartner mit anderen DMARDs und Biologika verwendet. Darüber hinaus gilt Methotrexat in neueren Studien als Referenzsubstanz bezüglich klinischer und radiologischer Effektivität sowie Toxizität.

Die Wirkung von Methotrexat wird durch eine Vielzahl von Mechanismen vermittelt. Methotrexat ist ein Analogon der Folsäure und wird über den Folsäuretransporter in die Zellen aufgenommen. Intrazellulär erfolgt eine Polygluta-

minierung (-glu), was die relativ lange Halbwertszeit von Methotrexat-glu bedingt. Es inhibiert als Folsäure-Antagonist kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und beeinflusst hierdurch den Purinmetabolismus, wodurch ein Arrest des Zellzyklus in der S-Phase sich teilender Zellen einschließlich T-Zellen ausgelöst wird. Im niedrigen Dosisbereich zwischen 5 und 25 mg pro Woche scheint der antiproliferative Effekt von Methotrexat jedoch nicht die Hauptrolle zu spielen. So konnte in weiteren Studien ein proapoptotischer Effekt, eine Inhibition der Expression von Adhäsionsmolekülen, eine Modulation des pro- und antiinflammatorischen Zytokinmilieus, eine Reduktion der Antikörperproduktion sowie eine Inhibition der Cyclooxygenase nachgewiesen werden.

Methotrexat inhibiert noch eine Reihe anderer Enzyme, wie die 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonucleotid(AICAR)-Transformylase. Durch dieses Enzym wird der Abbau von Adenosin katalysiert, so dass durch eine Methotrexat-Therapie intrazellulär sowie extrazellulär vermehrt Adenosin vorliegt. Über Adenosinrezeptoren kann hierdurch eine cAMP-vermittelte Inhibition verschiedener Immunvorgänge erfolgen [16].

Zusammenfassend scheint Methotrexat im niedrigen Dosisbereich in zahlreiche immun-regulatorische Mechanismen modulierend einzugreifen, ohne diese jedoch vollständig zu unterbinden. Dies könnte erklären, warum in verschiedenen Studien keine gesteigerte Rate perioperativer Infektionen unter einer fortgesetzten Methotrexat-Therapie beobachtet wurde (Tab. 1). Einschränkung muss jedoch an-

Tab. 1. Infektionen und Wundheilungsstörungen bei fortgesetzter oder unterbrochener Methotrexat-Therapie bei unterschiedlichen operativen Eingriffen  
Zusammenfassung der in der Literatur vorhandenen Publikationen bezüglich erhöhter Infektionsraten und Wundheilungsraten unter einer fortgesetzten oder unterbrochenen Methotrexat-Therapie

Art des Eingriffs	Eingriffe [n]	Infektionen oder Wundheilungsstörung			Studiendesign	Autor (Jahr)
		Keine Immunsuppression (Zahl der Eingriffe)	Fortgeführt (Zahl der Eingriffe)	Unterbrochen Zeit vor OP (Zahl der Eingriffe)		
Gelenkersatz	34			0 % > 4 Wochen (34)	Retrospektiv	Bridges 1991 [26]
Gelenkersatz	19			21 % < 4 Wochen (19)		
Gelenkersatz großer Gelenke	202		8,7 % (92)	5,5 % (110)	Retrospektiv	Perhala 1991 [27]
Orthopädische Operation	89		10 % (39)	12 % 7 Tage (50)	Prospektiv	Sany 1993 [28]
Gelenkersatz	42		25 % (16)	0 % 7 Tage (26)	Prospektiv	Carpenter 1996 [29]
Gelenkersatz	388	10,5 % (228)	2 % (88)	15 % (72)	Prospektiv	Grennan 2001 [11]
Hand-Operation	99	9,5 % (21)	5,1 % (78)		Retrospektiv	Jain 2002 [30]
Operationen	201	11,7 % (103)	5,2 % (77)	14,3 % > 7 Tage (21)	Retrospektiv	Murata 2006 [31]

gemerkt werden, dass in den Studien keine differenzierte Beurteilung der Krankheitsaktivität vor der Operation durchgeführt wurde.

*Auf dem Boden dieser Studiendaten und unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit ist nach unserer Auffassung für Methotrexat prä- und perioperativ keine Therapiepause erforderlich. Bei absehbarer längerer Beatmungspflichtigkeit oder pulmonaler Komorbidität erscheint aufgrund eines erhöhten Pneumonierisikos eine Unterbrechung der oralen bzw. parenteralen (s. c.) Methotrexat-Therapie sinnvoll.*

## Leflunomid

Der Haupteffekt von Leflunomid (Arava®) liegt in der Reduktion der de-novo-Pyrimidinsynthese durch Inhibition der Dihydroorotat-Dehydrogenase in den Mitochondrien [17]. Hierdurch wird insbesondere die Proliferation von Lymphozyten inhibiert. Kraan et al. [18] konnten zeigen, dass nach einer Therapiedauer von einem Jahr reduzierte Serumkonzentrationen für Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) als Hinweis auf eine präferenzielle T-Zell-Inhibition vorlagen. In-vitro-Studien zeigten auch Effekte auf die Aktivität bestimmter Tyrosinkinasen [19] und des Transkriptionsfaktors nukleärer Faktor kappaB (NF-kB) [20].

Leflunomid wird zur Therapie der rheumatoiden Arthritis sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat eingesetzt. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist bei einer Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie prinzipiell von einer Risikosteigerung für Infektionen auszugehen. Dies scheint auch im Rahmen von Operationen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu bewirken [21]. In einer prospektiven Studie wurde die Infektionsrate bei Patienten verglichen, die sich einer orthopädischen Operation unterziehen mussten und entweder mit Methotrexat oder Leflunomid therapiert wurden [22]. Hierbei zeigte sich in der Methotrexat-Gruppe (59 Patienten) eine Infektionsrate von 13,6 %, während die Rate für perioperative Infektionen in der Leflunomid-Gruppe (32 Patienten) 40,6 % betrug. Gemessen an einer Infektionsrate von 4 % bei nicht immunsuppressiv behandelten Patienten in der Studie von Broeder und Kollegen [6] war in dieser Studie jedoch auch die Methotrexat-Therapie mit einer deutlich höheren Infektionsrate assoziiert. Allerdings konnte in einer weiteren Studie kein Anstieg perioperativer Infektionen unter einer Leflunomid-Therapie festgestellt werden. In dieser Studie lag die Inzidenz einer lokalen Infektion in der Leflunomid-Gruppe (82 Eingriffe) bei 6,1 %. In der Kontrollgruppe, bei der Leflunomid vier Wochen vor der orthopädischen Intervention abgesetzt worden war (79 Eingriffe), zeigte sich eine Inzidenz von 6,3 %. Tiefe Weichgewebeinfektionen wurden postoperativ nicht beobachtet. Vor dem Hintergrund der langen Halbwertszeit von Leflunomid erscheint dieses Ergebnis plausibel, allerdings war auch in dieser Studie die Fallzahl insgesamt gering. Inwieweit eine Auswaschphase von Leflunomid mit beispielsweise Colestyramin (z. B. Quantalan®) bei Risikopatienten eine Reduktion der perioperativen Infektionsrate ermöglicht, wurde bisher nicht untersucht.

*Vor dem Hintergrund dieser Daten führen wir die Leflunomid-Therapie bei kleineren operativen Eingriffen, das heißt ambulanten*

*Interventionen, oder bei absehbarer rascher Mobilisation, fort. Bei größeren operativen Eingriffen setzen wir die Leflunomid-Therapie vier Wochen vorher ab.*

## TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

Auch für die Gruppe der Anti-TNF- $\alpha$ -Medikamente kann bezüglich einer strukturierten Therapiepause vor einer elektiven Operation keine eindeutige Empfehlung gegeben werden. In der retrospektiven Studie von Broeder et al. [6] konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Infektionsrate zwischen fortgesetzter oder unterbrochener Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie festgestellt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte auch eine andere Arbeitsgruppe mit einer prospektiven Studie, die keine unterschiedlichen Infektionsraten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit perioperativ fortgesetzter Anti-TNF- $\alpha$ - bzw. fortgeführter DMARD-Therapie beobachteten [23]. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur retrospektiven Studie von Giles und Kollegen [24], in der 70 % der Patienten mit einem postoperativen Infekt mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor behandelt worden waren. Dagegen waren 65 % der Patienten ohne postoperativen Infekt noch nie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor therapiert worden. Hierzu passen Daten des britischen Registers der Society for Rheumatology, in dem 7664 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erhielten, und 1354 DMARD-behandelte Patienten mit rheumatoider Arthritis erfasst wurden. Eine Auswertung im Hinblick auf schwere Haut- und Weichgewebeinfektionen zeigte eine deutliche Inzidenzsteigerung unter einer Anti-TNF- $\alpha$ - im Vergleich zur DMARD-Therapie mit einer adjustierten Inzidenz-Ratio von 4,28 (95%-Konfidenzintervall 1,06–17,17). In einer weiteren retrospektiven Studie wurde die Komplikationsrate unter einer unterbrochenen mit einer fortgeführten Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie verglichen. Hierbei zeigte sich eine deutlich erhöhte Komplikationsrate bei orthopädischen und auch abdominalen Operationen, auch wenn die Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie für 2 bis 5 Halbwertszeiten vor dem Eingriff unterbrochen worden war [25].

*Unter der Annahme, dass Patienten mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor vor Beginn dieser Therapie eine besonders hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, führen wir bei kleineren Eingriffen, das heißt ambulanten Interventionen, oder bei absehbar rascher Mobilisation die Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie weiter. Diese Vorgehensweise erfolgt unter der Vorstellung, eine akute Exazerbation der Grunderkrankung durch eine Therapiepause zu verhindern. Dagegen setzen wir TNF- $\alpha$ -Inhibitoren 2 bis 4 Halbwertszeiten vor größeren geplanten Operationen oder auch kleineren, aber risikobehafteten Interventionen ab. Bei zunehmender Aktivität kann dann aber eine perioperative (Erhöhung der) Glucocorticoid-Medikation notwendig werden. Der Wiederbeginn erfolgt nach Abschluss der Wundheilung bzw. Mobilisation des Patienten.*

## Abschließende Bewertung

Die Frage, ob eine bestehende immunsuppressive Therapie bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vor einer elektiven Operation abgesetzt oder fortgeführt werden soll, stellt sich im klinischen Alltag häufig. Eine eindeutige Emp-



fehlung für die Dauer einer strukturierten Therapiepause kann aufgrund der unzureichenden Datenlage für diese Situation gegenwärtig nicht gegeben werden. Auch ist nicht geklärt, ob eine immunsuppressive Therapie mit einem DMARD oder Biologikum überhaupt abgesetzt werden muss. Vor diesem Hintergrund muss für den betroffenen Patienten individuell das Infektionsrisiko beurteilt werden, wobei Komorbiditäten, das Alter des Patienten, die Art und der Ort des operativen Eingriffs, die Krankheitsaktivität, die Infektanamnese sowie die verwendeten Immunsuppressiva zu berücksichtigen sind. Auch sollte das Risiko einer Exazerbation der Grunderkrankung aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufs mit in eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung eingebunden werden. Im Zweifelsfall ist nach unserer Ansicht bei unklarer Situation eine strukturierte Therapiepause vorzuziehen, da eine tiefe Wundinfektion üblicherweise schwerwiegendere Konsequenzen nach sich zieht als eine Krankheitsexazerbation. Sollte die Medikation fortgeführt werden, ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit bezüglich perioperativer Infektionen erforderlich, um möglichst frühzeitig eine gezielte Diagnostik und Therapie einleiten zu können. Eine Hydrocortison-Prophylaxe sollte bei Patienten mit langfristiger Glucocorticoid-Therapie zur Vermeidung einer manifesten Nebenniereninsuffizienz angepasst an den Eingriff durchgeführt werden. Die am Ende jeden Abschnitts von den Autoren dargelegten praktischen Aspekte sollten unter den hier nochmals zusammengefassten Gesichtspunkten verstanden werden und sind im Einzelfall kritisch zu diskutieren.

**Immunosuppressive therapy around the time of elective surgery in patients suffering from rheumatic diseases**

Whether to stop or continue immunosuppressive therapy around the time of elective surgery in patients suffering from rheumatic diseases is a dilemma. On the one hand, potential wound infection with severe septic, or even lethal consequences for the patient has to be considered. On the other hand, there may be an exacerbation of the rheumatic disease. There are no data from controlled clinical trials to allow evidence-based recommendations. Therefore, a decision has to be made by the surgeon and the rheumatologist on an individual basis. Due to the lack of good evidence on this topic, the authors describe important aspects of their own perioperative management with the discussed immunosuppressive drugs.

*Keywords:* Wound healing, infection, surgery, rheumatic diseases, DMARD

**Literatur**

1. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
2. van Burik JA, Carter SL, Freifeld AG, et al. Higher risk of cytomegalovirus and aspergillus infections in recipients of T-cell depleted unrelated bone marrow: analysis of infectious complications in patients treated with T-cell depletion versus immunosuppressive therapy to prevent graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1487-98.
3. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1473-80.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
5. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411-21.
6. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007;34:689-95.

7. Stahn C, Lowenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:71-8.
8. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:370-7.
9. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care* 1998;11:277-85.
10. Seitz M, Valbracht J, Quach J, Lotz M. Gold sodium thiomalate and chloroquine inhibit cytokine production in monocytic THP-1 cells through distinct transcriptional and posttranslational mechanisms. *J Clin Immunol* 2003;23:77-84.
11. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
12. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients [corrected]. *Foot Ankle Int* 2003;24:40-4.
13. Ash G, Baker R, Rajapakse C, Swinson DR. Study of sulphamethoxazole in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25:285-7.
14. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176-82.
15. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992;35:1117-25.
16. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory effects of methotrexate are mediated by adenosine. *Adv Exp Med Biol* 1994;370:411-6.
17. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, et al. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996;35:1270-3.
18. Kraan MC, Smeets TJ, van Loon MJ, et al. Differential effects of leflunomide and methotrexate on cytokine production in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1056-61.
19. Xu X, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A, et al. Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T-cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide. *J Biol Chem* 1995;270:12398-403.
20. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effects on NF-kappa B, activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis. *J Immunol* 2000;165:5962-9.
21. Delank KS, Hansen T, Eysel P, Eckardt A. [Infections of the musculoskeletal system with chronic polyarthritis during a combination therapy with Methotrexate and Leflunomide]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:555-60.
22. Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int* 2006;26:1138-42.
23. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25:331-5.
24. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:333-7.
25. Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:430-6.
26. Bridges SL Jr., Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, et al. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18:984-8.
27. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34:146-52.
28. Sany J, Anaya JM, Canovas F, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129-32.
29. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-10.
30. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:449-55.
31. Murata K, Yasuda T, Ito H, et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Nierenschädigung durch Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis mit niedrig dosiertem Methotrexat?

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

Vor 20 Jahren wurde bei einer jetzt 58-jährigen Patientin eine rheumatoide Arthritis mit positivem Rheumafaktor diagnostiziert. Das Serumcreatinin lag bei 0,6 mg/dl, die Urinanalyse war negativ. Die Patientin erhielt zur akuten Schmerzlinderung peripher wirkende Analgetika und wurde mit Methotrexat (7,5 mg/Woche) auf eine orale Langzeittherapie eingestellt. Das Serumcreatinin stieg bei guter Krankheitskontrolle durch Methotrexat über die Jahre bis auf 2,0 mg/dl. Eine Nierenbiopsie zeigte eine fortgeschrittene interstitielle Fibrose und Sklerosierung der Glomeruli.

- Könnte das niedrig dosierte Methotrexat für den Nierenfunktionsverlust verantwortlich sein?
- Welche Nebenwirkungen sind bei Methotrexat in Abhängigkeit von der Dosis zu beachten?
- Wie wirkt sich die Applikation von Folsäure auf die Toxizität von Methotrexat aus?

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-progressive, entzündliche Systemerkrankung, die sich vor allem im Bereich der Gelenke des Bewegungsapparats manifestiert. Weltweit sind etwa 0,8 % der Erwachsenen betroffen, davon Frauen dreimal häu-

figer als Männer. Die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika stellen die pharmakologische Basis einer suffizienten Therapie dar. Werden sie frühzeitig eingesetzt, besitzen sie die therapeutische Potenz, eine entzündliche Gelenkschädigung zu verzögern oder zu verhindern und damit die Funktion der Gelenke zu erhalten.

intramuskulär, subkutan oder oral verabreicht. Die Bioverfügbarkeit variiert interindividuell stark. Methotrexat wird überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden.

### Hochdosistherapie

Im Hochdosisbereich treten unter Methotrexat als typische Nebenwirkungen Knochenmarkdepression, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis und gastrointestinale Ulzerationen auf. In den Nierentubuli fällt hoch dosiertes Methotrexat bei niedrigem pH-Wert im Urin aus [2]. Deshalb sollte bei diesen Dosierungen eine forcierte Diurese und eine Alkalisierung des Urins durchgeführt werden.

### Niedrigdosistherapie

Auch im Niedrigdosisbereich kommt es bei der Langzeittherapie zu gastrointestinalen Beschwerden wie Nausea oder Diarrhö. Relativ häufig treten Stomatitiden und eine Erhöhung der Transaminasen auf. Weiterhin kann in

**?** Kann eine Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis mit niedrig dosiertem Methotrexat zu einer Nierenschädigung führen?

**!** Ja, die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen, einer Beobachtungsstudie sowie mehrerer Kasuistiken weisen auf eine Nierenschädigung durch eine Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis mit niedrig dosiertem Methotrexat hin. Eine Nierenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung ist sehr selten. Eine Nierenschädigung als unerwünschte Arzneimittelwirkung tritt häufig auf.

Hauptursache für die Beendigung einer Methotrexat-Therapie sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Nebenwirkungen sind je nach Dosis unterschiedlich. Die Substitution von Folsäure führt zu einer Reduktion der nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchrate.

### Therapie mit Methotrexat

In den vergangenen Jahren hat sich Methotrexat als das wichtigste krankheitsmodifizierende Medikament herausgestellt. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wird es niedrig dosiert (7,5–15 mg, einmal wöchentlich) eingesetzt. In hohen Dosen dient Methotrexat meist in Kombination mit anderen zytostatischen Wirkstoffen der Therapie von malignen Erkrankungen.

Methotrexat hemmt das Enzym Dihydrofolsäurereductase und verhindert die Synthese von Tetrahydrofolsäure. Tetrahydrofolsäure bewirkt den Transfer von C1-Einheiten und ist somit für die Biosynthese von beispielsweise Thymin und Purinbasen wichtig. Durch Hemmung der Biosynthese werden weniger Bestandteile der DNS gebildet, und die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten ist begrenzt [1]. Methotrexat wird intravenös, intrathekal,

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,  
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de  
Priv.-Doz. Dr. Klaus Mörike, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen,  
E-Mail: klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

seltenen Fällen eine Leberfibrose auftreten. Die Methotrexat-Pneumonitis wird dosisunabhängig bei 2 bis 5 % der Fälle beobachtet. Hier ist der sofortige Therapieabbruch indiziert. Die Suppression der Hämatopoese bis hin zur Panzytopenie kann zu Komplikationen führen. Dagegen ist eine Mutagenität oder Kanzerogenität für niedrig dosiertes Methotrexat nicht sicher dokumentiert [3]. Über eine Schädigung der Nieren mit niedrig dosiertem Methotrexat wurde berichtet [4].

#### Irreversible Nierenschädigung

Im vorliegenden Fall liegt eine irreversible Nierenschädigung (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) vor. Da keine andere Ursache für eine Nierenfunktionseinschränkung gefunden wurde (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck), rückt die Langzeittherapie mit Methotrexat als pathogenetischer Risikofaktor in den Vordergrund. Auch eine mit der Grunderkrankung, der rheumatoiden Arthritis, assoziierte Nephropathie (mesangioproliferative oder nekrotisierende Glomerulonephritis) konnte durch Nierenbiopsie ausgeschlossen werden. Mit der Patientin wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weiteren Methotrexat-Therapie erörtert. Die Patientin entschied sich aus Gründen der Lebensqualität für eine Fortführung der Behandlung mit Methotrexat. Um eine progressive Nierenfunktionsverschlechterung bei der Patientin zu verhindern, wurde sie angehalten, keine nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder peripher wirkenden Analgetika zusätzlich zu Methotrexat einzunehmen.

Eine renale Beteiligung bei rheumatoider Arthritis kann im Rahmen der

Grundkrankheit vorkommen, kann therapiebedingt sein oder als Folge einer sekundären Amyloidose auftreten. Zwischen 3 bis 20 % der Todesfälle von Patienten mit rheumatoider Arthritis werden durch eine Niereninsuffizienz hervorgerufen. Die Nierenbeteiligung im Rahmen der Grundkrankheit ist sehr selten. Dagegen ist eine Nierenschädigung als Folge der medikamentösen Therapie häufig. Diese kann durch krankheitsmodifizierende Medikamente (v. a. Gold-Verbindungen, Penicillamin) oder durch eine symptomatische Behandlung mit NSAR induziert werden.

Die Daten zu einer Nierenschädigung durch eine Langzeitbehandlung mit niedrig dosiertem Methotrexat sind bisher spärlich. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben an einseitig nephrektomierten Ratten, dass niedrig dosiertes Methotrexat eine Nierenschädigung verursacht. In einer Beobachtungsstudie mit Patienten mit rheumatoider Arthritis wiesen 5 von 51 Patienten unter Low-dose-Methotrexat eine Nierenbeteiligung auf. In der Literatur sind mehrere Kasuistiken veröffentlicht, die eine Nierenschädigung durch niedrig dosiertes Methotrexat bei Langzeittherapie nahe legen [4].

Die Mehrheit der Patienten beendet eine Methotrexat-Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen, nicht aber wegen mangelnder oder abnehmender Wirksamkeit. Methotrexat interagiert mit dem Folsäuremetabolismus und induziert einen Folsäuremangel, der zu Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis sowie einem Anstieg der Leberenzyme führen kann. Diesen unerwünschten Wirkungen kann ohne

Wirkungsverlust durch Folsäuresubstitution begegnet werden. Ergebnisse prospektiver, randomisierter und Placebo-kontrollierter Studien zeigen, dass durch die Gabe von Folsäure eine signifikante Reduktion insbesondere der gastrointestinalen, hepatischen und mukosalen Methotrexat-Nebenwirkungen erreicht werden kann. Die Therapieabbruchrate wird von 25 % auf 8 % gesenkt. Der Zeitabstand zur Einnahme des Methotrexat scheint hierbei nicht relevant zu sein [3]. Rheumatologen empfehlen die Einnahme von Folsäure 24 Stunden nach der Gabe von Methotrexat.

### Zusammenfassung

Bei der Langzeittherapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis durch niedrig dosiertes Methotrexat sollte eine potenzielle Nierenschädigung bedacht werden. Die Folsäuresubstitution eignet sich zur Senkung der Therapieabbruchrate mit Methotrexat.

#### Literatur

1. Willburger RE, Müller K, Knorth H. Pharmakologische Therapie der rheumatoiden Arthritis. Dtsch Arztebl 2006;103:A48–57.
2. Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH (Hrsg.). Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 1. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 1999.
3. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev 2005;57:163–72.
4. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S, et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case-report and review of the literature. Clin Nephrol 2005;64:315–9.

# Klinische Studie

## Migräneprophylaxe

### Ermittlung des Plazebo-Effekts

Die Plazebo-Rate in randomisierten Studien zur Migräneprophylaxe liegt für Responder – das sind Patienten, die eine Reduktion der Migränezfrequenz von mehr als 50 % aufweisen – bei 21 %. Die Plazebo-Rate ist in Studien, die in Europa durchgeführt werden, größer als in Studien in den USA.

In klinischen Studien zum Einsatz von Methoden zur Migräneprophylaxe, seien sie medikamentös oder nicht medikamentös, ist nach den Empfehlungen der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft und der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) der Einsatz von und der Vergleich gegenüber Plazebo erforderlich. Nur so kann ein unspezifischer von einem spezifischen Effekt unterschieden werden.

In einer Metaanalyse wurden daher in 32 Publikationen zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne Wirkungen und Nebenwirkungen von Plazebo untersucht. Der Anteil der Patienten, die bei Gabe von Plazebo eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränezfrequenz zeigten, betrug 21 %.

In Studien mit Parallelgruppendesign war der Plazebo-Effekt mit 22 % signifikant größer als in Cross-over-Studien ( $p < 0,01$ ).

Der Plazebo-Effekt war in Studien in Europa mit 25,4 % signifikant größer

als in Studien in Nordamerika. Dort betrug der Plazebo-Effekt nur 16,8 % ( $p < 0,001$ ).

Über alle Studien hinweg betrug die durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken bei Gabe von Plazebo 0,8 Attacken pro Monat. Dies entspricht einer mittleren Reduktion der Migränezfrequenz von 18 %.

30 % aller Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, klagten über Nebenwirkungen, der Prozentsatz war mit 63 % in Nordamerika signifikant höher als mit 22 % in Europa ( $p < 0,01$ ).

#### Kommentar

Verglichen mit Studien zur Akuttherapie von Migräneattacken zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse, dass die Plazebo-Rate bei der Migräneprophylaxe deutlich niedriger liegt als bei der Akuttherapie von Migräneattacken.

In der Studie werden große Unterschiede in der Reaktion auf Plaze-

bo zwischen den Vereinigten Staaten und Europa gezeigt, so dass es bei der Neuentwicklung von Medikamenten wünschenswert ist, auf beiden Kontinenten Studien durchzuführen.

Besonders auffällig ist der große Unterschied in den Nebenwirkungsraten. Dies mag damit zusammenhängen, dass bei einem Teil der Studien, die in den Vereinigten Staaten durchgeführt werden, aktiv nach Nebenwirkungen gefragt wird, während in Europa überwiegend spontan berichtete Nebenwirkungen erfasst werden.

Für die Planung von klinischen Studien ist es besonders wichtig zu wissen, dass bei Cross-over-Studien der Plazebo-Effekt geringer ist als bei Studien mit Parallelgruppendesign. Wenn Budgetrestriktionen bestehen und nur kleine Patientenzahlen rekrutiert werden können, ist also das Cross-over-Design vorzuziehen.

#### Quelle

Macedo A, et al. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 2008;12:68–75.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Migräneprophylaxe

### Oxcarbazepin nicht wirksam

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie war Oxcarbazepin in der Prophylaxe der Migräne nicht besser wirksam als Plazebo.

Viele Patienten mit Migräne haben so häufig Attacken, dass die Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe besteht. Unter den Antikonvulsiva ist die Wirksamkeit von Valproinsäure (Ergenyl®) und Topiramaten (Topamax®) gut belegt. Die Wirksamkeit von Gaba-

pentin (Neurontin®) ist umstritten. Es gab in der Vergangenheit zwei kleinere offene Studien, die eine Wirksamkeit von Oxcarbazepin (Trileptal®) bei der Migräneprophylaxe nahe legten. Der tatsächliche Beweis einer Wirksamkeit kann hier aber nur durch eine ausrei-

chend dimensionierte Plazebo-kontrollierte Studie erbracht werden.

#### Studiendesign und -ziel

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie, die in Parallelgruppendesign durchgeführt wurde. Die Patienten wurden zunächst gegeben, über 4 Wochen die Häufigkeit ihrer Migräneattacken zu notieren, wurden dann randomisiert und erhielten entweder 1200 mg Oxcarbazepin pro Tag oder Plazebo. Oxcarbazepin wurde

über einen Zeitraum von 6 Wochen eintitriert, dann wurde eine konstante Dosis über 8 Wochen beibehalten und am Ende folgte eine einwöchige Ausschleichphase. Wenn Patienten dies wünschten, konnten sie über weitere 13 Wochen offen behandelt werden. Die initiale Dosis von Oxcarbazepin betrug 150 mg/Tag und wurde alle 5 Tage um 150 mg bis zu einer maximal tolerierten Dosis von 1200 mg/Tag erhöht. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migräneattacken während der letzten 28 Tage der doppelblinden Behandlungsphase verglichen mit der Baseline-Periode. 324 Patienten wurden für diese Studie gescreent, 170 von ihnen erhielten randomisiert Oxcarbazepin oder Plazebo (jeweils n = 85).

### Ergebnisse

In der Baseline-Periode hatten etwa 10 % der Patienten weniger als 3,55 %

4 bis 6 und 35 % über 7 Migränetage pro Monat. In den letzten 28 Tagen der doppelblinden Behandlungsphase ergab sich zwischen Oxcarbazepin und Plazebo kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Reduktion der Migräneattacken gegenüber der Ausgangssituation (-1,30 vs. -1,74; p = 0,2274).

Erwartungsgemäß brachen unter Oxcarbazepin mehr Patienten die Behandlung ab als unter Plazebo. 80 % der Patienten unter Oxcarbazepin klagten über Nebenwirkungen gegenüber 65 % unter Plazebo. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei Oxcarbazepin waren Müdigkeit (20 %), Schwindel (17,6 %) und Übelkeit (16,5 %).

### Kommentar

Diese ausreichend dimensionierte Plazebo-kontrollierte Studie be-

legt, dass Oxcarbazepin in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam ist. Diese Information ist wichtig, da es zu dieser Thematik bisher nur offene Studien gab, die eine Wirksamkeit postulierten. Hier zeigt sich wieder – was in der Vergangenheit schon häufig zu beobachten war –, dass bei diesen Substanzen, die in offenen Studien in der Migräneprophylaxe wirksam sind, häufig in Plazebo-kontrollierten Studien die Wirksamkeit nicht belegt werden kann.

### Quelle

Silberstein S, et al. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008;70:548–55.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Spannungskopfschmerz

### Botulinumtoxin nicht wirksam

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie mit 118 Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen waren lokale Injektionen von Botulinumtoxin in perikranielle und Halsmuskeln nicht wirksam.

Der Einsatz von Botulinumtoxin in der Prophylaxe von Migräne und chronischen Spannungskopfschmerzen ist in der Zwischenzeit weit verbreitet. Allerdings war der Großteil der bisherigen Therapiestudien mit Botulinumtoxin zur Behandlung von Spannungskopfschmerzen negativ.

### Studiendesign und -ziel

Bei der hier vorliegenden in Deutschland durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie. 118 Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen wurden eingeschlossen. Sie erhielten entweder 420 oder 210 Einheiten Clostridium Botulinum Toxin Typ A (Dysport®) injiziert an 18 Stellen im Bereich von Kopf und Nacken oder physiologische Kochsalzlösung. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zahl der kopfschmerzf freien Tage 4 bis 8 Wochen nach der In-

jektion verglichen mit den 4 Wochen vor der Injektion.

### Ergebnisse

Numerisch hatten die Patienten, die Verum erhielten, mehr kopfschmerzf reie Tage als die Patienten, die Plazebo erhielten: Bei einer Dosierung von 420 Einheiten 2,6 Tage und bei einer Dosierung von 210 Einheiten 2,87 Tage gegenüber 1,93 Tage in der Kontroll-Gruppe. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,66 bzw. p=0,52). Für zwei sekundäre Endpunkte war Botulinumtoxin in einer Dosierung von 420 Einheiten Plazebo überlegen, nämlich für die Kopfschmerzdauer in den Wochen 8 bis 12 (p < 0,05) und im globalen Eindruck von Arzt und Patient (p < 0,05).

### Kommentar

Therapiestudien beim chronischen Spannungskopfschmerz sind sehr schwierig, da diese

chronische Schmerzkrankheit generell schlecht auf eine Behandlung anspricht. Die Ergebnisse der Studien replizieren aber die Ergebnisse anderer Studien mit Botulinumtoxin. Die vorliegende Studie zeigt, dass diese Substanz offenbar beim chronischen Spannungskopfschmerz nicht oder nur gering wirksam ist. Ein methodisches Problem mag sein, dass eine einmalige Injektion und eine Erhebung der Kopfschmerztage nach 4 bis 8 Wochen nicht ausreichend ist. Fasst man alle bisherigen Studien mit Botulinumtoxin bei Kopfschmerzen zusammen, war Botulinumtoxin nur bei chronischer Migräne signifikant besser wirksam als Plazebo. Auch dieses Ergebnis muss noch in einer weiteren Studie repliziert werden.

### Quelle

Straube A, et al. Dysport Tension-Type Headache Study Group. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache – a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2008;15:205–13.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

# Therapiehinweise

## Multiple Sklerose

### Rituximab zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt, war in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose in der Lage, neu auftretende Entmarkungsherde in der Kernspintomographie signifikant zu reduzieren.

In den letzten zehn Jahren gibt es wichtige Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der multiplen Sklerose. Eine wichtige Rolle spielen CD4-positive Typ-1-Helfer-T-Zellen.

Interferone (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>) und Glatirameracetat (Coxone<sup>®</sup>) hemmen diese T-Zellen und führen dadurch zu einer verminderten Schubrate und zu weniger Entzündungsherden in der Kernspintomographie. Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) ist ein monoklonaler Antikörper, der Alpha-4-Integrin hemmt und damit verhindert, dass Lymphozyten aus dem Gefäßsystem ins Hirnparenchym eindringen.

Neuere Studien zeigen, dass aber auch autoimmune B-Zellen und humorale Immunmechanismen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der multiplen Sklerose spielen. Ausdruck dessen sind oligoklonale Banden und eine intrathekale IgG-Synthese im Liquor bei Patienten mit multipler Sklerose.

Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt. Dies führt zur Hemmung der Produktion von Antikörpern, zu hemmenden Effekten auf Zytokine und auf B-Zell-mediierte Antigen-Präsentationen. Daher war es gerechtfertigt, eine Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose durchzuführen.

#### Studiendesign

In die doppelblinde Studie wurden 104 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eingeschlossen. 69 Patienten erhielten 1000 mg Rituximab i.v. und 35 Patienten erhielten

Plazebo. Die Injektionen wurden nach 15 Tagen wiederholt. Der primäre Endpunkt war die Zahl von Gadolinium-(Kontrastmittel)-aufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie nach 12, 16, 20 und 24 Monaten. Klinische Parameter umfassten die Sicherheit der Behandlung, den Prozentsatz der Patienten, der erneute Schübe hatte, und die jährliche Rate der Schübe.

#### Ergebnisse

Die mittlere Zahl neuer Läsionen in der Kernspintomographie betrug innerhalb von 24 Wochen 4,5 in der Plazebo-Gruppe und 0,2 in der Rituximab-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ).

Ähnliche Zahlen fanden sich für die Gesamtzahl der Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie des Gehirns. Diese betragen 5,5 in der Plazebo-Gruppe und 0,5 in der Rituximab-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Erneute Schübe hatten 14,5 % der Patienten in der Rituximab-Gruppe verglichen mit 34,3 % in der Plazebo-Gruppe nach 24 Wochen. Nach 48 Wochen betragen die entsprechenden Prozentzahlen 20,3 und 40,0 %. Beide Unterschiede waren signifikant ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,04$ ).

Nebenwirkungen traten in der Rituximab-Gruppe nach der Infusion häufiger auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen gleich häufig waren. Typische Nebenwirkungen waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Juckreiz, Fieber, Müdigkeit und ein Entzündungsgefühl im Rachen. Bei der zweiten Infusion ergaben sich keine Unter-

schiede mehr in den Nebenwirkungen zwischen Verum und Plazebo.

#### Kommentar

Diese sehr kleine randomisierte, doppelblinde, prospektive Studie mit schiefer Randomisierung (Verhältnis 2 : 1; Rituximab : Plazebo) deutet darauf hin, dass Rituximab bei schubförmiger multipler Sklerose nicht nur die Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie, sondern auch die Schubrate reduziert. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig bezogen auf die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Infusion von Rituximab stehen. Langzeit-Nebenwirkungen, wie sie meist erst nach mehreren Jahren oder nach der Behandlung von mehreren tausend Patienten beobachtet werden und die durch die Immunsuppression bedingt sind, konnten naturgemäß hier nicht entdeckt werden. Die Ergebnisse sind deswegen sehr wichtig, weil sie zeigen, dass B-Zell-mediierte Faktoren eine wichtige Rolle bei der schubförmigen multiplen Sklerose spielen. Die Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie müssen jetzt durch große randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien bestätigt werden.

#### Quelle

Hauser SL, et al. B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Schubförmige multiple Sklerose

### Vergleich von Azathioprin und Interferon

In einer randomisierten Studie mit 94 zuvor unbehandelten Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose wurden die Interferone Betaferon<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> mit Azathioprin (z. B. Imurek<sup>®</sup>) über einen Zeitraum von 12 Monaten verglichen. Beide Therapien waren wirksam, wobei die Behandlung mit Azathioprin wirksamer war.

Die multiple Sklerose verläuft initial meist schubförmig. Der Therapieansatz besteht in einer immunmodulatorischen Behandlung.

Bis zur Einführung der Interferone erfolgte die Behandlung mit dem Immunsuppressivum Azathioprin. Allerdings gab es zu diesem Arzneistoff nur relativ wenige und nur kleine Plazebo-kontrollierte Studien (siehe Cochrane Review). Darüber hinaus war zu dem Zeitpunkt, als die Interferone in die Schubprophylaxe der multiplen Sklerose eingeführt wurden, der Patentschutz von Azathioprin abgelaufen, so dass es von Seiten der pharmazeutischen Industrie keine Motivation gab, direkte Vergleichsstudien durchzuführen.

Für die Interferon-beta-Produkte Betaferon<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> gibt es eine große Zahl Plazebo-kontrollierter Studien, die die Wirksamkeit dieser Substanzen in der Schubprophylaxe der multiplen Sklerose belegen.

#### Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie aus dem Iran handelt es sich um eine ran-

domisierte Studie mit 94 Patienten mit bisher unbehandelter schubförmiger multipler Sklerose. Die Patienten erhielten entweder ein Interferon-beta-Präparat oder Azathioprin in einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Die Azathioprin-Dosis wurde reduziert, wenn die weißen Blutkörperchen unter 3000/μl abfielen oder wenn die Leberwerte stiegen. Patienten wurden nach 3, 6 und 12 Monaten nachuntersucht.

#### Studienergebnis

Die mittlere Zahl der Schübe in dem Jahr der Behandlung betrug 0,28 bei Azathioprin- und 0,64 bei Interferon-Behandlung. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Nach 12 Monaten waren 57,4 % der Patienten, die Interferon erhielten, frei von einem Schub verglichen mit 76,6 % der Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden.

Je drei Patienten brachen in den beiden Behandlungsgruppen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

#### Kommentar

Die Ergebnisse dieser kleinen Studie legen nahe, dass Azathioprin mindestens genauso wirksam ist wie Beta-Interferone, wenn nicht sogar besser wirksam. Die Durchführung groß angelegter Langzeitstudien von Azathioprin mit Beta-Interferonen oder anderen Substanzen zur Schubprophylaxe der multiplen Sklerose wäre wünschenswert, um die Rolle von Azathioprin in dieser Indikation sicherzustellen. Im Rahmen dieser Studien sollten auch Daten zu neuen Entmarkungsherden als Indikatoren der Krankheitsaktivität in der Kernspintomographie erhoben werden.

Zweifelsfrei ist Azathioprin deutlich preiswerter als die Beta-Interferone, hat allerdings in der Langzeitbehandlung ein Risiko für die Entstehung von Malignomen.

#### Quellen

- Etemadifar M, et al. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1723–8.
- Casetta I, et al. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD003982.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen

### Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol vergleichbar mit Clopidogrel

Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall ist bei Patienten, die nach kurz zuückliegendem ischämischen Schlaganfall entweder Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe erhielten, vergleichbar. Die Ergebnisse der PROFESS-Studie wurden bei der XVII. European Stroke Conference in Nizza vom 13. bis 16. Mai 2008 vorgestellt.

In der PROFESS-Studie (Studienakronyme siehe Kasten) (695 Zentren in 35 Ländern) wurden 20332 Patienten mit kurz zurückliegendem Schlaganfall im Median 15 Tage nach Ereignis auf eine Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (2-mal täglich 25 mg + 200 mg; Aggrenox®) oder Clopidogrel (1-mal täglich 75 mg; Plavix®, Iscover®) randomisiert. Nach Bekanntwerden der Ergebnisse der MATCH-Studie, in der kein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis für die zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) zu Clopidogrel in der Prävention weiterer ischämischer Ereignisse bei Hochrisikopatienten gezeigt werden konnte, wurde die Behandlung im zweiten Studienarm acht Monate nach Studienbeginn auf eine Monotherapie mit Clopidogrel umgestellt. Unabhängig davon erfolgte außerdem eine Randomisierung auf Telmisartan (80 mg; Micardis®, Kinzalmono®) versus Placebo (2x2-faktorielles Studiendesign).

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Schlaganfalls, sekundärer Endpunkt eine Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulär bedingtem Tod.

#### Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus Clopidogrel

Die Ergebnisse für den Vergleich Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus Clopidogrel sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Studie war auf 1715 primäre Endpunktereignisse ausgerichtet. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von

2,4 Jahren wurden bei Studienende 1814 Schlaganfälle, 375 Myokardinfarkte und 1495 Todesfälle festgestellt.

Der primäre Endpunkt trat über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 2,4 Jahren bei 9,0 % der Patienten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol gegenüber 8,8 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten, ein (Hazard-Ratio [HR] 1,1, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,92–1,11).

Dabei traten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol zwar geringfügig seltener ischämische Schlaganfälle (7,7 % vs. 7,9 %), jedoch signifikant öfter intrazerebrale Blutungen auf (0,8 % vs. 0,4 %).

Auch für den sekundären Endpunkt und diverse tertiäre Endpunkte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Einzige Ausnahme war der tertiäre Endpunkt neu diagnostizierte oder verschlech-

#### Studienakronyme

PROFESS: Prevention regimen for effectively avoiding second strokes

MATCH: Management of atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent TIA or ischemic stroke

ESPRIT: European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial

terte Herzinsuffizienz, der signifikant seltener unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (1,4 % vs. 1,8 %;  $p=0,022$ ) auftrat, wobei die Studie jedoch nicht für diesen Endpunkt angelegt war.

Es fand sich keine signifikante Interaktion mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Komedikationen, ethnischer Zugehörigkeit oder TOAST-Klassifikation (Internationaler Standard für die Einteilung eines ischämischen Hirninfarkts nach zugrunde liegender Ätiologie).

Zusammenfassend war das Risiko für einen erneuten Schlaganfall sowie den kombinierten vaskulären Endpunkt in beiden Gruppen nahezu identisch. Das Risiko für schwere Blutungen sowie intrazerebrale Blutungen war jedoch in der Acetylsalicylsäure-Dipyridamol-Gruppe signifikant erhöht.

Dies ist bis auf die Ergebnisse der ESPRIT-Studie konsistent mit früheren Sekundärprophylaxe-Studien, in denen die duale Thrombozytenfunktionshemmung immer mit einem leicht erhöhten Blutungsrisiko ein-

Tab. 1. Ergebnisse der PROFESS-Studie

	Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (n = 10 181)	Clopidogrel (n = 10 151)	Hazard-Ratio (95%-KI)
Primärer Endpunkt [%]*	9,0	8,8	1,1 (0,92–1,11)
Sekundärer Endpunkt [%]#	13,1	13,1	0,99 (0,92–1,07)
Neu auftretende-/Verschlechterung einer Herzinsuffizienz†	1,4	1,8	0,78 (0,62–0,96)
Ischämischer Schlaganfall [%]	7,7	7,9	
Zerebrale Blutungen [%]	0,8	0,4	
Vorzeitige Beendigung der Studie [%], davon wegen Kopfschmerzen [%]	29,1 5,9	22,6 0,9	

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; \* Erneuter Schlaganfall; # Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod; † einer der tertiären Endpunkte



Tab. 2. Ergebnisse der PROfESS-Studie bezogen auf die Behandlung mit Telmisartan und Plazebo

	Telmisartan (n = 10 146)	Plazebo (n = 10 186)	Hazard-Ratio (95%-KI)
Primärer Endpunkt [%] *	8,7	9,2	0,95 (0,86–1,04)
Sekundärer Endpunkt [%] #	13,5	14,4	0,94 (0,87–1,01)
Tertiärer Endpunkt † [%]	1,7	2,1	0,82 (0,65–1,04)
Vorzeitige Beendigung der Studie [%]	14,3	11,1	

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; \* Erneuter Schlaganfall; # Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingtem Tod sowie neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz; † neu diagnostizierter Diabetes mellitus

herging. Die Abbruchrate wegen Kopfschmerzen unter Dipyridamol konnte gegenüber früheren Studien deutlich reduziert werden. Diese Studie zeigt somit eindrücklich, dass auf indirekte Vergleiche aus früheren Studien gegen Acetylsalicylsäure (z. B. CAPRIE-Studie [Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events] und ESPS 2 [European stroke prevention study]) kein Verlass ist, sondern nur ein direkter Vergleich valide Ergebnisse liefern kann.

#### Telmisartan versus Plazebo

Für den Vergleich Telmisartan versus Plazebo wurde wiederum die Zeit bis zum ersten Schlaganfall als primärer Endpunkt gewählt. Sekundärer Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulär bedingtem Tod sowie neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz und tertiärer Endpunkt zusätzlich ein neu aufgetretener Diabetes mellitus. In der Verumgruppe nahmen 72,4 %, in der Plazebo-Gruppe 75,2 % der Teilnehmer ihre Studienmedikation während mindestens 75 % der Studiendauer ein. Die absolute Blutdruckdifferenz lag nach einem Monat bei 5,4/2,8 mmHg und im Durchschnitt über die gesamte Studiendauer bei 3,8/2,0 mmHg zugunsten von Telmisartan. In der Verumgruppe wurden andere Antihypertensiva um 10 % seltener eingenommen.

Die Ergebnisse für den Vergleich Telmisartan versus Plazebo sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Ergebnisse aller drei Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Behandlungsgruppen.

Die erwarteten Nebenwirkungen (Diarrhö, Nierenfunktionsstörung, Benommenheit, Hypotonie) führten bei 14,3 % unter Telmisartan versus 11,1 % unter Plazebo zum Behandlungsab-

bruch ( $p < 0,001$ ). In einer Post-hoc-Analyse war in den sechs Monaten nach Ereignis kein Behandlungseffekt unter Telmisartan nachweisbar. Nach sechs Monaten bis Studienende war die Blutdrucksenkung unter Telmisartan mit einer nicht signifikanten Risikoreduktion vereinbar mit früheren antihypertensiven sekundärprophylaktischen Studien. Der Blutdruckunterschied war also absolut zu gering und die Studiendauer zu kurz, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen.

#### Neuroprotektive Effekte

Drei Monate nach einem erneuten Schlaganfall ließ sich weder unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol

## Schlaganfall

### Neue Studienergebnisse zur interventionellen Therapie

Bisher existieren keine Studien zum Langzeitnutzen einer Carotis-Stent-Behandlung von symptomatischen Stenosen im Vergleich zur Carotis-Thrombendarteriektomie. Auch zur interventionellen Behandlung von intrazerebralen Blutungen mit Ventrikeleinbruch existieren bisher nur kleinere monozentrische Untersuchungen. Die Ergebnisse der Studien EVA-3S, SPACE und CLEAR-IVH wurden bei der XVII. European Stroke Conference in Nizza vom 13. bis 16. Mai 2008 vorgestellt.

#### EVA-3S-Studie

Für die EVA-3S-Studie (Studienakronyme siehe **Kasten**) wurden die 4-Jahres-Follow-up-Daten vorgestellt. 30 französische Zentren hatten insgesamt 527 Patienten mit 60 bis 99%iger Stenose (NASCET-Kriterien, siehe **Kasten**) auf eine endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation der Arteria carotis interna randomisiert. Chirurgen mit weniger als 25 Thrombendarteriektomien (TEA) und Inter-

ventionen mit weniger als 12 Carotis-Stent-Anlagen (CAS) durften den Eingriff nur unter Supervision durchführen. Alle Stent-Patienten erhielten vor und nach dem Eingriff Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) und Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®). Das mediane Follow-up betrug 43 Monate. Das 30-Tage-Risiko für einen Schlaganfall war mit 9,6 % in der Stent-Gruppe versus 3,9 % in der TEA-Gruppe signifikant erhöht ( $p=0,01$ ). Auch nach vier Jahren zeigte

#### Quellen

- XVII. European Stroke Conference in Nizza, 13. bis 16. Mai 2008:  
 Sacco R, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROfESS) trial: Comparison of a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus asa with clopidogrel.  
 Yusuf S, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROfESS) trial: telmisartan versus placebo.  
 Diener HC, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROfESS) trial: cognitive and functional outcomes after stroke.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Weimar,  
Essen

### NASCET- und ECST-Kriterien zur Bestimmung des Stenosegrads in der Gefäßdiagnostik

**NASCET:** North American symptomatic carotid endarterectomy trial  
Vergleich des Durchmessers in der Stenose mit dem Durchmesser der A. carotis interna oberhalb der Stenose im gesunden Segment

**ECST:** European Carotid Surgery Trial  
Vergleich des Durchmessers in der Stenose mit dem geschätzten ursprünglichen Durchmesser des Bulbus caroticus

Eine 50%ige Stenose nach den NASCET-Kriterien entspricht einer 70%igen Stenose gemäß der Definition der ECST.

sich noch eine absolute Differenz von 4,9 % (11,1 % vs. 6,2 %), die nicht mehr signifikant war. Somit liegt das mittelfristige Schlaganfallrisiko nach Tag 30 in beiden Gruppen ähnlich niedrig. Die periinterventionelle Komplikationsrate bei Stent-Anlagen ist allerdings in dieser Studie verbesserungsbedürftig.

### SPACE-Studie

Vorgestellt wurden die 2-Jahres-Daten. Hier waren 1214 Patienten mit  $\geq 70\%$ iger (ECST, siehe **Kasten**) oder  $\geq 50\%$ iger (NASCET) Stenose der Arteria carotis interna auf eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung randomisiert worden (TEA vs. CAS). Der primäre Endpunkt (Tod oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen) trat bei 6,45 % in der TEA- und 6,92 % in der CAS-Gruppe auf, womit eine Nicht-Unterlegenheit von CAS nicht nachgewiesen werden konnte. Hierfür wären etwa 2500 Patienten erforderlich gewesen, was nicht finanzierbar schien. Nach zwei Jahren lag die Mortalität mit 4,9 % (TEA) und 4,8 % (CAS) in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich hoch, ebenso die Rate von ipsilateralem Schlaganfall oder Tod mit 9,2 % (TEA) und 9,9 % (CAS). Auch in der Per-Protokoll-Analyse ergab sich kein wesentlicher Unterschied. Restenosen nach Ultraschallkriterien traten in 3,9 % (TEA) und 8,9 % (CAS) auf (Hazard-Ratio [HR] 2,4; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,46–3,97), davon waren zwei symptomatisch (beide in der CAS-Gruppe).

### CLEAR-IVH-Studie

Für die CLEAR-IVH-Studie wurden die abschließenden Ergebnisse vorge-

stellt. Zwischen Januar 2004 und Februar 2008 wurden 52 Patienten bei Ventrikeleinblutung und Verschluss des 3. oder 4. Ventrikels mit externer Ventrikeldrainage (EVD) behandelt. Patienten mit intraparenchymalem Blutungsvolumen  $> 30 \text{ cm}^3$  (etwa 4 cm Durchmesser) wurden ausgeschlossen. Nach Ausschluss einer fortbestehenden Blutung mittels Computertomographie wurde bis zu 1 mg rt-PA (Actilyse®) alle acht Stunden über im Median 1,5 Tage intraventrikulär appliziert bis zum computertomographischen Nachweis einer Eröffnung des 3. bzw. 4. Ventrikels. Nach 30 Tagen lag die Mortalität bei 15 %. Nach 180 Tagen hatten 40 % der Patienten einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala  $\leq 3$  (Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall; umfasst 6 Schweregrade, je höher der Grad, desto schwerer das Defizit). 65 % der Patienten hatten einen Barthel-Index  $> 85$  (Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten; maximal erreichbarer Wert ist 100). In der STICH- bzw. FAST-Studie hatten dagegen nur 10 % der Patienten mit Ventrikeleinbruch eine gute Prognose. Eine randomisierte Phase-

## Gerinnungshemmung

### Orale Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban

Mit Rivaroxaban steht der erste orale Faktor-Xa-Inhibitor kurz vor der Marktreife. In Phase-III-Studien verhinderte Rivaroxaban venöse Thromboembolien (VTE) nach orthopädischen Eingriffen erfolgreicher als Enoxaparin, bei gleichem Blutungsrisiko. Sein Einsatz in der Therapie von Venenthrombosen sowie zur VTE-Prävention bei internistischen/kardiologischen Erkrankungen wird in laufenden Phase-II- und -III-Studien untersucht. Das umfangreiche Entwicklungsprogramm wurde bei einem Symposium und einer Pressekonferenz der Firma Bayer Vital in Wiesbaden am 21. Februar 2008 vorgestellt.

Mit der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beginnt die gemeinsame Endstrecke der intrinsisch oder extrinsisch aktivierten Blutgerinnung. Faktor Xa bildet zusammen mit Faktor Va, Faktor II (Prothrombin) und Calciumionen den an Phospholipide gebundenen Prothrombinasekomplex – die Voraussetzung für die Abspaltung des aktiven Enzyms Thrombin, das dann aus Fibrinogen Fibrin freisetzt. Eine selek-

**EVA-3S:** Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis

**SPACE:** Stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid versus endarterectomy

**CLEAR-IVH:** Clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage

**STICH:** Surgical trial in intracerebral haemorrhage

**FAST:** Recombinant factor VIIa in acute intracerebral hemorrhage

III-Studie mit 500 Patienten ist im Anschluss für Anfang 2009 geplant.

### Quellen

XVII. European Stroke Conference in Nizza, 13. bis 16. Mai 2008:

Mas JL, et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S, NCT00190398). final results. Ringleb PA, et al. Two-year-results of the SPACE study (stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid vs. endarterectomy).

Hanley DF, et al. Final results CLEAR IVH trial: clot lysis, safety and 30-day functional outcomes. XVII.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Weimar,  
Essen

tive Hemmung von Faktor Xa ist mit Pentasacchariden (z. B. Fondaparinux) möglich, während unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine mit unterschiedlicher Potenz auch Faktor II hemmen. Für die Wirkung von Pentasacchariden und Heparinen ist die Anwesenheit von Antithrombin erforderlich, dessen physiologische gerinnungshemmende Wirkung sie verstärken.

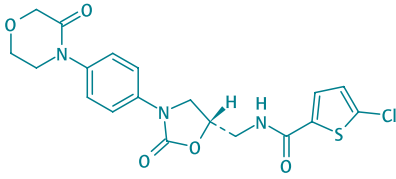


Abb. 1. Rivaroxaban

Rivaroxaban (Abb. 1) ist ein oral einsetzbarer, direkter, kompetitiver, hoch selektiver Inhibitor von Faktor Xa mit einer Inhibitionskonstante ( $K_i$ ) von  $0,4 \pm 0,02$  nmol/l. Es hemmt sowohl freien als auch im Prothrombinasekomplex gebundenen Faktor Xa. An anderen Proteasen (Faktor VII, Faktor XIa, Thrombin, aktiviertes Protein C, Urokinase, Trypsin) entfaltet Rivaroxaban keine Wirkung ( $IC_{50} > 20000$  nmol/l). Anders als bei Heparinen und Pentasacchariden ist für die Wirkung von Rivaroxaban kein Kofaktor (Antithrombin) erforderlich.

Nach oraler Gabe wird Rivaroxaban nahezu vollständig resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die Substanz wird mit einer Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden bei jungen, gesunden Erwachsenen und 11 bis 13 Stunden bei Älteren eliminiert. Sie wird zu etwa zwei Dritteln hepatisch metabolisiert (ohne wesentliche zirkulierende aktive Metaboliten) und zu etwa einem Drittel unverändert renal ausgeschieden. Die Hemmung von Faktor Xa korreliert eng mit der Plasmakonzentration von Rivaroxaban. Es kommt zu einer dosisproportionalen Verlängerung der Prothrombinzeit. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Rivaroxaban die venöse und arterielle Thrombusbildung gleichermaßen hemmt.

### Postoperative Thromboseprophylaxe

Zur Prophylaxe postoperativer venöser Thromboembolien (VTE) nach elek-

tiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen wurden vier randomisierte Doppelblindstudien mit Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin mit insgesamt über 12000 Patienten durchgeführt (RECORD-1 bis -4 [Regulation of coagulation in major orthopaedic surgery reducing the risk of DVT and PE]). In den RECORD-1-, -3- und -4-Studien sollte die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban und gegebenenfalls seine Überlegenheit nachgewiesen werden, die RECORD-2-Studie war als Prüfung auf Überlegenheit ausgelegt. In allen Studien wurde Rivaroxaban in einer Tagesdosis von 10 mg einmal täglich oral, beginnend 6 bis 8 Stunden nach dem Eingriff, gegeben, Enoxaparin wurde in einer Tagesdosis von 40 mg einmal täglich s. c., beginnend am Abend (etwa 12 h) vor dem Eingriff gegeben (außer RECORD-4). Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren die Gesamt-VTE-Ereignisse, definiert als Kombination aus allen tiefen Venenthrombosen (TVT), den nichttödlichen Lungenembolien und der Gesamtsterblichkeit bis zum Ende der Studienmedikation. Erster sekundärer Endpunkt waren schwerwiegende VTE (proximale TVT, nichttödliche Lungenembolien und VTE-assoziierte Todesfälle).

In der RECORD-1-Studie erhielten 4541 Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation die VTE-Prophylaxe für 35 ( $\pm 4$ ) Tage. Danach wurde eine Phlebographie zur abschließenden Bewertung des primären Endpunkts durchgeführt. Die Patienten wurden dann noch für weitere 30 Tage beobachtet. Rivaroxaban bewirkte im Vergleich zu Enoxaparin eine relative Risikoreduktion (RRR) für die Gesamt-VTE-Ereignisse um 69,7 % und für schwerwiegende VTE um 88 % (jeweils  $p < 0,001$ ; Tab. 1). Die überlegene Wirksamkeit ging nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für schwere

Blutungen einher. Auch in Bezug auf jegliche Blutungsereignisse bestand kein Unterschied (Rivaroxaban 6,0 %, Enoxaparin 5,9 %). Das Gleiche galt für Nebenwirkungen insgesamt, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, hämorrhagische Wundheilungskomplikationen und Leberfunktionsstörungen.

In der RECORD-2-Studie wurde eine Langzeit- (5 Wochen) mit einer Kurzzeitprophylaxe verglichen, und zwar erhielten 2509 Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation entweder Rivaroxaban für 35 Tage oder Enoxaparin für 10 bis 14 Tage und anschließend (durchschnittlich ab Tag 13) Placebo bis Tag 35. Dann erfolgte wie in RECORD-1 eine Phlebographie und eine 30-tägige Nachbeobachtung. Die Studie war darauf angelegt, eine Überlegenheit der Langzeitprophylaxe mit Rivaroxaban mit einer mindestens 40%igen Risikoreduktion nachzuweisen. Dieses Ziel wurde erreicht: Für die Gesamt-VTE-Ereignisse ergab sich eine RRR um 78,9 %, für schwerwiegende VTE um 87,8 % (jeweils  $p < 0,001$ ; Tab. 1).

Bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen empfehlen die Leitlinien eine 10- bis 14-tägige postoperative Thromboseprophylaxe. Dies wurde in der RECORD-3-Studie mit 2531 Patienten umgesetzt. Nach 13 ( $\pm 2$ ) Tagen wurde eine Phlebographie durchgeführt, dann wurden die Patienten bis Tag 42 nachbeobachtet. Die Inzidenz von Gesamt-VTE-Ereignissen war insgesamt höher als nach Hüftgelenkersatzoperationen, aber in der Rivaroxaban-Gruppe im Vergleich zur Enoxaparin-Gruppe nahezu halbiert (RRR = 49 %,  $p < 0,001$ ), das Risiko für schwere VTE um 62 % verringert ( $p = 0,01$ ) (Tab. 1). Bei schweren Blutungen und anderen Nebenwirkungen zeigte sich kein Unterschied.

Die RECORD-4-Studie wurde in den USA mit 2300 Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation durchgeführt,

Tab. 1. Prophylaxe postoperativer venöser Thromboembolien nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation

	Gesamt-VTE [% (n/N)]		Schwerwiegende VTE [% (n/N)]		Schwere Blutungen [% (n/N)]	
	Rivaroxaban	Enoxaparin	Rivaroxaban	Enoxaparin	Rivaroxaban	Enoxaparin
<b>Hüftgelenkersatz</b>						
RECORD-1	1,1 (18/1595)	3,7 (58/1558)	0,2 (4/1686)	2,0 (33/1678)	0,3 (6/2209)	0,1 (2/2224)
RECORD-2	2,0 (17/864)	9,3 (81/869)	0,6 (6/691)	5,1 (49/962)	<0,1 (1/1228)	<0,1 (1/1229)
<b>Kniegelenkersatz</b>						
RECORD-3	9,6 (79/824)	18,9 (166/878)	1,0 (9/908)	2,6 (24/925)	0,6 (7/1220)	0,5 (6/1239)

VTE: venöse Thromboembolien

und zwar mit einem veränderten Dosierungsschema für Enoxaparin. Enoxaparin wurde mit 30 mg zweimal täglich dosiert, beginnend nach dem Eingriff, Rivaroxaban wie in den vorherigen Studien mit 10 mg einmal täglich. Auch hier erfolgte die Phlebographie an Tag 13 und eine Nachbeobachtung bis zum Ende der sechsten postoperativen Woche. Venöse Thromboembolien traten bei Patienten, die Rivaroxaban einnahmen, signifikant seltener auf als bei Patienten, die mit Enoxaparin behandelt wurden (Rate der Gesamt-TVT-Ereignisse 6,9 % vs. 10,1 %;  $p = 0,012$ ). Bei schweren Blutungen zeigte sich kein Unterschied. Die Ergebnisse der vorliegenden Phase-III-Studien belegen eine überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber dem niedermolekularen Heparin in Bezug auf die Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien und Gesamttodesfällen bei einem vergleichbaren Verträglichkeitsprofil, insbesondere einem geringen Risiko für schwere Blutungen. Betont wurde, dass die Studien keine Hinweise auf eine Leberunverträglichkeit von Rivaroxaban gegeben haben.

### Therapie von Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen

Die Standardtherapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie besteht in der initialen Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin und der gleichzeitig einsetzenden, längerfristigen oralen Antikoagulation. Rivaroxaban bietet aufgrund des schnellen Wirkungseintritts die Möglichkeit, von Beginn an oral zu behandeln.

Zur *Dosisfindung* wurden in der *ODIXa-DVT-Studie* (Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) 478 Patienten mit einer frischen Diagnose einer symptomatischen proximalen TVT doppelblind in eine von vier Rivaroxaban-Gruppen randomisiert: 2-mal täglich 10 mg, 20 mg oder 30 mg oder 1-mal täglich 40 mg. Eine Vergleichsgruppe von 126 Patienten erhielt als Standardtherapie Enoxaparin (1 mg/kg 2-mal täglich für mindestens 5 Tage, bis ein INR zwischen 2 und 3 anhaltend erreicht war) und einen Vitamin-K-Antagonisten. Die Diagnose wurde mithilfe von vollständigem Kompressionsultraschall (CCUS)

und Lungenperfusionsszintigraphie gestellt. Diese Untersuchung wurde an Tag 21 wiederholt, ein erneuter CCUS wurde bei Behandlungsende nach 12 Wochen durchgeführt.

*Primärer Endpunkt* war eine Verringerung des Thrombus-Scores gemäß CCUS um mindestens 4 Punkte nach 21 Tagen ohne VTE-Rezidiv. Er wurde von 44 bis 59 % der Patienten erreicht, ohne dass sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den Rivaroxaban-Gruppen zeigte (Abb. 2). Eine erneute TVT trat innerhalb von 3 Monaten in allen fünf Gruppen je einmal auf. *Schwere Blutungen* traten innerhalb von 3 Monaten in den Rivaroxaban-Gruppen bei 1,7 bis 3,3 % der Patienten auf, in der Standardtherapie-Gruppe wurden keine schweren Blutungen beobachtet.

In der ähnlich angelegten *Einstein-DVT-Studie* wurde Rivaroxaban 1-mal täglich in den Dosierungen 20 mg, 30 mg oder 40 mg gegeben. Eine Vergleichsgruppe wurde offen mit (i. d. R. niedermolekularem) Heparin und einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Die Diagnose erfolgte anhand einer Kompressionsultraschalluntersuchung (CUS) und einer Lungenperfusionsszintigraphie, diese Untersuchungen wurden nach 3-monatiger Behandlung wiederholt. Primärer klinischer Endpunkt war hier eine Verschlechterung (symptomatisches Rezidiv, Thrombuszunahme oder VTE-assoziierte Todesfälle) nach 3 Monaten. Dies trat in allen drei Rivaroxaban-Gruppen ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung ähnlich häufig ein (5,4 % bis 6,6 %; Standardtherapie: 9,9 %). Erneute Beinvenenthrombosen traten in den Rivaroxaban-Gruppen bei 1,7 bis 3,6 % der Patienten auf, in der Standardtherapiegruppe bei 6,9 %. Rivaroxaban zeigte also in allen Dosierungen, bei 1- oder 2-mal täglicher Gabe, eine vergleichbare Wirkung wie die Standardtherapie. Für die folgende, derzeit laufende *Phase-III-Studie* (Einstein-Studie) wurde deshalb die niedrigste Tagesdosis aus den Phase-IIb-Studien (20 mg, 1-mal täglich) gewählt. Für die Initialphase wurde allerdings die 2-mal tägliche Gabe von 15 mg gewählt. Hintergrund sind die Ergebnisse mit dem oralen Thrombinhemmer Ximelagatran, der in der Thrive-Studie bei vergleichbaren Patienten von Beginn an in der Erhaltungsdosis

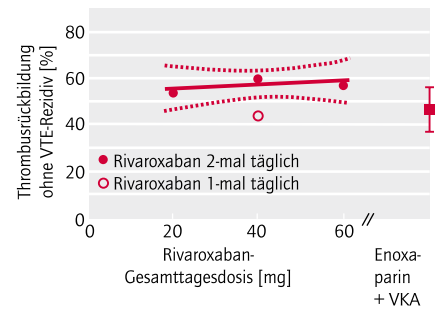


Abb. 2. Rivaroxaban in der Therapie der tiefen Venenthrombose (Phase-II-Studie ODIXa-DVT); VKA = Vitamin-K-Antagonist

verabreicht worden war und in der Initialphase schlechter abgeschnitten hatte als die Standardtherapie – initial scheint also eine Antikoagulation mit einem hochwirksamen und schnellen Antithrombotikum essenziell zu sein. In der Einstein-Studie wird Rivaroxaban bei (geplant) 2900 Patienten mit TVT und 3300 Patienten mit Lungenembolie mit der Standardtherapie (Enoxaparin und Vitamin-K-Antagonist, INR 2–3) verglichen. Die offene, Ereignis-gesteuerte Studie ist auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit angelegt. Die Therapiedauer beträgt 3, 6 oder 12 Monate. Bis Februar 2008 waren 400 Patienten eingeschlossen. An die Einstein-Studie soll sich eine Verlängerungsstudie (Einstein-EXT) zur verlängerten Sekundärprophylaxe anschließen: 1300 Patienten, die 6 oder 12 Monate Therapie mit Rivaroxaban oder dem Vitamin-K-Antagonisten abgeschlossen haben, werden doppelblind auf die Behandlung mit Rivaroxaban (20 mg/Tag) oder Placebo umgestellt. Es soll geprüft werden, ob eine weitere Behandlung mit Rivaroxaban für 6 bis 12 Monate Rezidivthrombosen besser verhindern kann als Placebo.

### Kardiologische Indikationen

*Vorhofflimmern* ist ein starker Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall. Orale Antikoagulanzen sind eine hochwirksame und etablierte präventive Therapie, die aber aus Angst vor Blutungen nicht bei allen Patienten eingesetzt wird. Eine gut steuerbare gerinnungshemmende Therapie mit geringem Blutungsrisiko wäre also vorteilhaft.

Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern werden derzeit in der

ROCKET-AF-Studie mit geplanten 14000 Teilnehmern untersucht. In der randomisierten, kontrollierten Studie erhalten die Patienten entweder 1-mal täglich 20 mg Rivaroxaban (bei Niereninsuffizienz 1 x 15 mg) oder Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,5. Die Studie ist auf 4 Jahre angelegt. Nachgewiesen werden soll die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie sowie die Überlegenheit von Rivaroxaban in Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen. Zur Sekundärprävention kardialer Thromben nach einem akuten Koronarsyndrom läuft die Studie ATLAS ACS-TIMI 46, eine Dosisfindungsstudie (Phase-II-Studie) mit geplanten 3500 Teilnehmern. Eingeschlossen werden Patienten, deren Zustand sich 1 bis 7 Tage nach einem akuten Koronarsyndrom stabilisiert hat und die bereits Acetylsalicylsäure und ge-

benenfalls – nach Entscheidung des Arztes – Clopidogrel erhalten. Die Patienten werden danach stratifiziert, ob sie Clopidogrel einnehmen, und erhalten in beiden Strata randomisiert für 6 Monate 1- oder 2-mal täglich 5, 10 oder 20 mg Rivaroxaban oder Plazebo. Primärer Endpunkt ist die Sicherheit der Behandlung, als Wirksamkeitsparameter werden außerdem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder schwere wiederkehrende Ischämien, die eine Revaskularisierung erfordern, erhoben. An die ATLAS ACS-TIMI 46 soll sich eine Phase-III-Studie mit rund 10 000 Patienten anschließen.

**Quellen**

Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs, Darmstadt, Prof. Dr. med. Christoph Bode, Freiburg, Prof. Dr. med. Sylvia Haas, München, Prof. Dr. med. Sebastian Schellong, Dresden, Symposium „Neue Therapiekonzepte in der Gerinnungshemmung mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban“, veranstaltet von Bayer Vital anlässlich der 52. Jahrestagung der Gesellschaft

für Thrombose- und Hämostaseforschung, Wiesbaden, 21. Februar 2008.  
 Prof. Dr. med. Sylvia Haas, München, Dr. med. Patrick Mouret, Frankfurt/M., Pressekonferenz „Neue Perspektiven in der Antithrombose: Update zum Symposium und orthopädische Anwendungsaspekte“, Wiesbaden, 21. Februar 2008, veranstaltet von Bayer Vital,  
 Kubitzka D, et al. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873–80.  
 Agnelli G, et al. Circulation 2007;116:180–7.  
 Turpie AGGG, et al. 9. Jahrestagung der European Federation of National Associations of Orthopaedics & Traumatology (EFORT), Leverkusen/Nizza, 30. Mai 2008; Abstract F85.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Am 24. Juli 2008 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA für die Zulassung von Rivaroxaban zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen, die sich einer elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation unterziehen müssen, seine Empfehlung ausgesprochen.  
 Red.

**Echinocandin-Antimykotika**

**Caspofungin bei Aspergillose**

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) zeigte in verschiedenen Untersuchungen bei Patienten mit Aspergillus-Infektionen auch in der First-Line-Therapie eine gute Wirkung und Verträglichkeit. Für diese Indikation ist das Antimykotikum bislang aber noch nicht zugelassen. Neue Daten hierzu wurden von der Firma MSD SHARP & DOHME beim 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) vom 19. bis 22. April 2008 in Barcelona vorgestellt und diskutiert.

Pilzinfektionen auf Intensivstationen nehmen zu. Wie bei bakteriellen Infektionen auch, ist eine frühe adäquate antimykotische Therapie mit Deeskalation wichtig, denn sie

- reduziert die Letalität,
- verkürzt den Krankenhausaufenthalt,
- verbessert das Therapieergebnis und
- verringert die Resistenzentwicklung.

Die Therapie ist ein Balanceakt zwischen adäquater antimykotischer Behandlung und der Vermeidung von unnötig eingesetzten Antimykotika (Abb. 1).

Etwa 30% aller invasiven Pilzinfektionen werden durch Aspergillen ausgelöst. Bei Patienten nach Knochenmarktransplantation kann die Letalität auf bis zu 90% steigen. Das parenteral applizierbare Caspofungin ist für die Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose zugelassen, die auf andere Therapien nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, für die Erstlinientherapie liegt derzeit noch keine Zulassung vor.

**Aktuelle Daten zur Erstlinientherapie**

In der EORTC-Studie Nr. 65041, einer multizentrischen, offenen Phase-II-

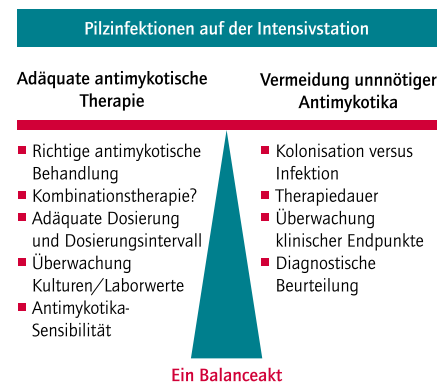


Abb. 1. Die Therapie invasiver Pilzinfektionen auf der Intensivstation ist ein Balanceakt [nach Kolllef, 18<sup>th</sup> ECCMID 2008]

Studie, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Caspofungin als Erstlinientherapie bei wahrscheinlicher oder bewiesener invasiver Aspergillose (IA) bei schwer kranken Patienten (Karnofsky-Index > 20) mit Blutkrebs-Erkrankungen oder nach autologer Stammzelltransplantation untersucht. Primärer Endpunkt war die komplette oder partielle Ansprechrates am Ende der Caspofungin-Therapie nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen bis 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten die Ansprechrates an Tag 84,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

das Überleben an Tag 84 und die Verträglichkeit.

In diese Studie wurden nur Patienten mit mikrobiologisch dokumentierter invasiver Aspergillose aufgenommen, also nur Patienten, deren Aspergillose ausschließlich nach den strengen Richtlinien der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) definiert war. Patienten, die im Computertomogramm ein so genanntes Halo-Zeichen aufwiesen, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten mit Halo-Zeichen machten jedoch in den bisherigen Studien zu invasiven Aspergillosen einen wesentlichen Anteil aus, sodass es sich bei den in der EORTC-Studie behandelten Patienten um ein bisher nicht untersuchtes, schwerstkrankes Patientenkollektiv handelte. Bei diesen Patienten konnte eine Ansprechrate von 33% oder bei Hinzunahme der stabilen Fälle von 48% erreicht werden. Die Überlebensrate an Tag 84 betrug 54%, für Patienten mit Remission der Grunderkrankung sogar 93%. Setzt man Caspofungin in realitätsnäheren, den bisherigen Studien entsprechenden Patientenkollektiven bei möglicher und nachgewiesener invasiver Aspergillose (also bei modifizierten EORTC-Kriterien) ein, so liegen die Ansprechraten deutlich höher. So fanden Candoni et al. [Eur J Hematol 2005] eine Ansprechrate von 56%.

### Caspofungin in der Routineversorgung

Ansprechraten von über 50% fanden sich auch unter Alltagsbedingungen in einer Studie bei Patienten mit wahrscheinlicher und nachgewiesener invasiver Aspergillose (modifizierte EORTC-Kriterien). In diesem prospektiven Register wurden Daten von Patienten gesammelt, die wegen nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose in der klinischen Routineversorgung mit Caspofungin behandelt worden waren. Alle Patienten im Alter über 16 Jahren wurden aufgenommen, die an keiner anderen von Merck & Co. finanziell unterstützten klinischen Aspergillose-Studie teilnahmen. Die Daten wurden zwischen April 2006 und September 2007 in 11 verschiedenen Ländern einschließlich Deutschland erhoben. Die Daten von 101 Patienten waren auswertbar. Bei 31 Patienten lag

Tab. 1. Ansprechraten bei 101 Patienten mit invasiver Aspergillose in einem prospektiven Register, die mit Caspofungin behandelt worden waren [nach Maertens J et al. 18<sup>th</sup> ECCMID 2008, Poster 1017]

Untergruppe	Ansprechrate
Gesamt	56 %
Aspergillus-Infektion wahrscheinlich	56,3 %
Aspergillus-Infektion nachgewiesen	56,7 %
Kombinationstherapie	56,3 %
Monotherapie	56,5 %
Primärtherapie	60,0 %
Salvage-Therapie	55,6 %
Neutropenie bei Therapiebeginn	52,5 %
Keine Neutropenie	61,9 %

eine nachgewiesene, bei 72 Patienten (70%) eine wahrscheinliche invasive Aspergillus-Infektion vor. Am häufigsten waren die Lungen betroffen (84,5%). Als Grunderkrankung litten 77% der Patienten an einem Malignom. Bei Beginn der Caspofungin-Behandlung waren 57% neutropenisch.

Die Therapie mit Caspofungin dauerte im Mittel  $18,9 \pm 21,4$  Tage, wobei 83% der Patienten mit Caspofungin allein behandelt wurden, und zwar vorwiegend als Salvage-Therapie (82%). Bei 16% wurde Caspofungin in Kombination mit zum Beispiel Voriconazol (Vfend<sup>®</sup>) oder liposomalem Amphotericin B (AmBisome<sup>®</sup>) gegeben. Die Ansprechraten (teilweises oder vollständiges Ansprechen) am Ende der Therapie lagen bei 56%, wobei zwischen den Subgrup-

pen keine signifikanten Unterschiede bestanden (Tab. 1).

Die Therapie war gut verträglich. Nur bei drei Patienten musste sie wegen Nebenwirkungen oder Laborwertveränderungen abgebrochen werden.

### Quellen

- M. Kollef, St. Louis, USA, J. Maertens, Leuven, Belgien, „Successful strategies to manage invasive fungal infections: targeting the right patients with early appropriate therapy“, veranstaltet von MSD SHARP & DOHME im Rahmen des 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, 19. April 2008.
- Maertens J, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis – results of a prospective observational registry. 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, 19. bis 22. April 2008, Poster 1017.

sh

## Schweres allergisches Asthma bronchiale

### Neues Netzwerk für Berlin/Brandenburg

Eine verbesserte Versorgung von Patienten mit schwerem allergischem Asthma bronchiale ist das Ziel der Kooperation von Ärzten des Allergie-Centrum-Charité und niedergelassenen Ärzten. Das Netzwerk Schweres Allergisches Asthma (SAA) Berlin/Brandenburg wurde im Rahmen einer von der Firma Novartis veranstalteten Pressekonferenz in Berlin am 14. April 2008 vorgestellt.

Allergien gelten in 85 % der Fälle als Ursache für Asthma bronchiale. Am häufigsten ist hierbei eine Sensibilisierung durch Inhalation von Allergenen, wie Pollen, Milben oder Tierhaaren. Immunglobulin E (IgE) gilt als Schlüsselmolekül für die Auslösung einer allergischen Reaktion, häufig ist die IgE-Serum-Konzentration von Patienten

mit allergischem Asthma bronchiale erhöht.

Die Therapie des Asthma bronchiale basiert auf drei Säulen:

- Allergenkarrenz (oft kaum umzusetzen)
- Hyposensibilisierung (nur bei leichtem Asthma bronchiale indiziert)
- Medikamentöse Therapie

Zu den für die Behandlung zur Verfügung stehenden Medikamenten gehören inhalierbare und orale Beta-Sympathomimetika, Theophyllin, inhalierbare und systemische Glucocorticoide, Leukotrien-Rezeptorantagonisten und bei Patienten älter als 12 Jahre und mit schwerem persistierendem allergischem Asthma bronchiale Grad IV auch Omalizumab (Xolair®). Die Therapie erfolgt gewöhnlich nach dem von der Deutschen Atemwegsliga im Rahmen der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma veröffentlichten Stufenplan [Buhl R, et al. Pneumologie 2006;60:139–83].

Unter dem Motto „Gemeinsam für den Patienten handeln“ fiel am

14. April 2008 der Startschuss für das Netzwerk Schweres Allergisches Asthma (SAA) Berlin/Brandenburg. Dabei handelt es sich um eine Kooperation zwischen dem Allergie-Centrum-Charité und niedergelassenen Ärzten. Das Netzwerk soll zu einer verbesserten Versorgungssituation der Patienten mit schwerem allergischem Asthma bronchiale im Berliner Raum führen. Bisher gibt es in Deutschland bereits 20 weitere von der Firma Novartis Pharma GmbH unterstützte, zum Teil noch in der Entstehung befindliche Netzwerke. Innerhalb des Netzwerks soll es eine klare Aufgabenteilung geben. Niedergelassene Ärzte können Patienten mit einem typischen oder möglichen schweren allergischen Asthma bron-

chiale zur Absicherung der Therapie an das Netzwerk-Zentrum überweisen, wo die bisherige medikamentöse Therapie bestätigt oder auch optimiert wird und gegebenenfalls komplexere weiterführende Therapien, beispielsweise Antikörper-Therapien, übernommen werden können.

#### Quellen

Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann, Berlin, Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Berlin, Dr. Hari Sven Krishnan, Novartis Pharma GmbH Nürnberg. Pressekonferenz „Gemeinsam für den Patienten handeln – das neue Netzwerk ‚Schweres allergisches Asthma (SAA)‘“, veranstaltet von der Novartis Pharma GmbH, Berlin, 14. April 2008.

www.ecarf.org

Dr. Tanja Liebing,  
Stuttgart

## Schilddrüsenerkrankungen

### Langzeittherapie und Nachsorge

Die Erarbeitung optimaler Konzepte in der Langzeittherapie von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen war das zentrale Thema des von der Merck Pharma GmbH veranstalteten Wiesbadener Schilddrüsensymposiums am 8. März 2008. Als Ziele der Nachsorge einer Schilddrüsenoperation und Radioiodtherapie nannten die Referenten eine euthyreote Stoffwechsellage und die Vermeidung einer Hypothyreose. Kontrovers ist die Datenlage zur Vorgehensweise bei der Struma nodosa.

Jährlich werden etwa 100 000 Schilddrüsenoperationen und 50 000 Radioiodtherapien durchgeführt. Therapieempfehlungen in der Nachsorge nach erfolgten Behandlungen kommt daher eine große Bedeutung zu, zum einen, um Rezidive zu verhindern, zum anderen, um mögliche Folgen der Eingriffe, wie Hypothyreose oder Hypoparathyreoidismus wirksam zu therapieren.

#### Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen

Substitution mit Levothyroxin ( $T_4$ ) nach Schilddrüsenoperation

Therapeutisch relevant für die Nachsorge nach Schilddrüsenoperation sind mögliche interventionelle Komplikationen wie Hypothyreose und postoperativer Hypoparathyreoidismus. Die Substitution von Schilddrüsenhormonen (Levothyroxin [ $T_4$ ]) ist abhängig vom Ausmaß der Schilddrüsenresektion. Nach erfolgter totaler Thyreoidektomie muss

eine Substitution erfolgen. Die Dosierung ist gewichtsadaptiert, die Standarddosierung beträgt 1,6–1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag. Langfristig sollten die TSH-Werte einmal jährlich kontrolliert werden. Der Ziel-TSH-Wert unter Therapie liegt bei 0,8–1 mU/l (Regulation der Schilddrüse siehe Abb. 1). Liegen die TSH-Zielwerte zu hoch, sollte unbedingt auch die Compliance des Patienten überprüft werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass die Schilddrüsenhormone morgens nüchtern 30 Minuten vor dem Frühstück einzunehmen sind. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Faktoren, die zu einer verminderten Säureproduktion im Magen führen, mit einer verminderten Schilddrüsenhormonproduktion einhergehen. Dazu zählen Erkrankungen wie die atrophische Gastritis oder Infektionen mit *Helicobacter pylori* (H. pylori), aber auch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern.

#### Besonderheiten der Nachsorge nach Radioiodtherapie

Bei der Radioiodtherapie wird Iod mittels des Natriumiodid-Symporters in der Schilddrüse angereichert. Als Isotop wird I-131 verwendet. Damit eine optimale Iodaufnahme erfolgen kann, ist eine Iodkarenz erforderlich. Die Radioiodtherapie sollte anschließend unter maximaler TSH-Stimulation erfolgen.

Nach einer Radioiodtherapie einer Hyperthyreose (Schilddrüsenautonomie, Morbus Basedow) ist meist eine thyreostatische Therapie bis zum Eintritt der Wirkung der Radioiodtherapie erforderlich. Nach Radioiodtherapie sind regelmäßige Kontrollen (Klinik, TSH, Szintigrafie, Sonografie) notwendig, damit eine möglicherweise entstehende Hypothyreose frühzeitig erkannt werden kann. Die Substitution mit Schilddrüsenhormonen wird erforderlich, wenn der TSH-Wert  $\geq 4$  mU/l beträgt. Es wird mit einer niedrigen Dosierung von  $T_4$  von 50  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  begonnen, die stufenweise bis zum TSH-Zielwert von 0,8–1 mU/l erhöht wird. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Hypothyreose steigt mit zeitlichem Abstand zur Radioiodtherapie. Auch noch nach Jahrzehnten kann eine substitutionsbedürftige Unterfunktion eintreten.

#### Postoperativer Hypoparathyreoidismus

Die Häufigkeit eines postoperativen Hypoparathyreoidismus variiert ab-

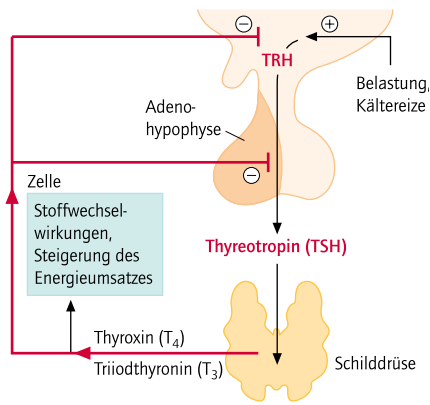


Abb. 1. Wirkungen der Schilddrüsenhormone und Regulation der T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Konzentration [nach Mutschler E. et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage 2007]

hängig von der OP-Indikation, Expertise des Operateurs oder den anatomischen Besonderheiten. Bei bis zu 30 % der Patienten wird eine transiente *Hypokalzämie* festgestellt. Ursache ist eine ischämische, reversible *Beeinträchtigung* der Funktion der *Nebenschilddrüsen*. Die Therapie erfolgt mit 1–2 g *Calcium*/Tag und 0,5–1 µg *Calcitriol* (1,25-OH-Vitamin-D3)/Tag. Serum-Calcium, Urin-Calcium und Creatinin-Wert sollten viertel- bis halbjährlich kontrolliert werden, sodass eine *Hyperkalzämie* schnell erkannt werden kann. Ziel der Therapie ist es, *stabile Serum-Calcium-Konzentrationen* im unteren Referenzbereich zu erreichen und eine *Hyperkalzurie* zu vermeiden.

### Rezidiv der Grunderkrankung

Nach Schilddrüsenoperation und Radioiodtherapie kommt dem frühzeitigen Erkennen eines eventuell auftretenden Krankheitsrezidivs eine große Bedeutung zu. Klinisch zeigt sich eine erneute *Hyperthyreose* durch *erniedrigte TSH-Werte* kombiniert mit *erhöhten fT<sub>3</sub> (freies T<sub>3</sub>)- und/oder fT<sub>4</sub>-Werten*. Derzeit gibt es keine eindeutigen Empfehlungen zur optimalen Struma-Prophylaxe, in zukünftigen Studien sollte geklärt werden, ob in Deutschland eine postoperative *Kombinationstherapie* aus *Iod* und *Schilddrüsenhormon* zur Prävention einer Rezidivstruma der *reinen Substitution* mit Schilddrüsenhormon überlegen ist.

### Radioiodtherapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms

Bei 1,5 % aller malignen Tumoren bei Frauen und bei 0,5 % bei Männern

handelt es sich um maligne Schilddrüsentumore. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu, es gibt etwa 4000 Neuerkrankungen pro Jahr. *Fernmetastasen* betreffen hauptsächlich *Lunge* und *Skelett*. Die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist sehr günstig.

Therapie der Wahl ist die *totale Thyreoidektomie*. Dadurch wird nicht nur vorhandenes Tumorgewebe, sondern auch *benignes iod-speicherndes Gewebe* entfernt. Letzteres ist notwendig, um *anschließend* eine effektive *Radioiodtherapie* durchführen zu können.

Um Rezidive und Nebenwirkungen frühzeitig erkennen bzw. verhindern zu können, sind Nachsorge und medikamentöse Nachbehandlung erforderlich. Der Patient erhält eine *lebenslange Schilddrüsenhormontherapie*, deren Dosis anhand des TSH-Werts kontrolliert wird. Der TSH-Zielwert ist je nach Leitlinie und Rezidivrisiko unterschiedlich (Tab. 1). Eine Aktualisierung der *ISTO/DGN-Leitlinie* (Informationszentrum für Standards in der Onkologie/Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin) wird demnächst erscheinen.

Ein weiterer wichtiger Parameter in der Nachsorge ist der *Serum-Thyreoglobulinwert (Tg)*, der mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von *Metastasen* korreliert.

Um einen *Hypoparathyreoidismus* feststellen zu können, werden außerdem die *Serum-Elektrolyte* bestimmt und gegebenenfalls mit *Calcium* und *Vitamin-D-Derivaten* behandelt.

### Konservative Therapie der Struma nodosa

Die *Struma nodosa* ist eine endemische Erkrankung, die je nach *Iodaufnahme regional gehäuft* auftritt. Sie beginnt

meist im Kindesalter. Bei *genetischer Prädisposition* und zusätzlich *langjährigem Iodmangel* kann es zur Zellproliferation innerhalb der Schilddrüse mit *fokalen Mutationen* und schließlich *Knotenbildungen* kommen. Die *Knotenprävalenz* steigt mit zunehmendem Alter.

Mit der konservativen Therapie soll eine *Stabilisierung* des sich dynamisch verschlechternden Befunds und eine *Prophylaxe* weiterer *Knotenbildung* erreicht werden. Es existieren verschiedene Therapieansätze:

- Keine Therapie
- T<sub>4</sub> (suppressiv vs. nicht suppressiv)
- T<sub>4</sub> (nicht suppressiv) plus Iodid
- Iodid-Monotherapie

Momentan ist die *Datenlage* jedoch *begrenzt* und *heterogen*. Größere, langzeitkontrollierte, randomisierte Studien liegen nicht vor. Die Auswertung bisher verfügbarer Studien liefert Anhaltspunkte dafür, dass die voraussichtlich besten Resultate mit *T<sub>4</sub>-Dosen*, die eine *niedrig-normale TSH-Einstellung* (0,5–1 µU/ml) zum Ziel haben, *plus* Gabe von *Iodid* erzielt werden können.

Zukünftige Studien und Therapiestrategien sollten auf die Frage „Was will die Therapie?“ ausgerichtet sein:

- Reduktion der Knotengröße > 50 %
- Komplettes Verschwinden der Knoten durch die Therapie
- Verhinderung einer erneuten Knotenbildung, Größenstabilität oder Regredienz vorhandener Knoten und auf lange Sicht Vermeidung einer Struma-Operation

### Verlauf und medikamentöse Therapie bei Thyreoiditiden

Die Einteilung von Thyreoiditiden erfolgt in *autoimmune* und *nicht-autoimmune Formen*. Die *Hashimoto-Thyreoiditis* und die *Postpartum-Thyreoiditis*

Tab. 1. TSH-Zielwerte verschiedener Fachgesellschaften in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms

<b>European Thyroid Association (ETA)</b>	
Patienten mit hohem Risiko	≤ 0,1 mU/l
Patienten mit niedrigem Risiko	0,5–1,0 mU/l
<b>American Thyroid Association (ATA)</b>	
Anhaltende Erkrankung	< 0,1 mU/l
Patienten mit hohem Risiko	0,5–1,0 mU/l (für 5–10 Jahre)
Patienten mit niedrigem Risiko	0,3–2,0 mU/l
<b>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)</b>	
Bis zum Beweis der Remission	< 0,1 mU/l
Dann Verweis auf andere Leitlinien	



gehören zu den autoimmunen Formen, so auch die durch Medikamente ausgelöste Thyreoiditis; zu den häufigsten nicht-autoimmunen Thyreoiditiden zählt die Thyreoiditis de Quervain.

#### Hashimoto-Thyreoiditis

Autoimmunthyreoiditiden können vorübergehend zu einer *Hyperthyreose* führen. In dieser Phase ist das TSH supprimiert und die T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Konzentration erhöht. In der *euthyreoten Phase* sind erhöhte Anti-TPO(Thyreoperoxidase)- und Anti-Thyreoglobulin-Antikörperkonzentrationen zu finden, TSH- und periphere Schilddrüsenhormonkonzentrationen sind normal. Die *subklinische* oder *latente Hypothyreose* ist charakterisiert durch erhöhte TSH-Werte und normale T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Konzentrationen. Bei Fortschreiten der Destruktion der Schilddrüse fallen die T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Konzentrationen schließlich ab. Im Endstadium (atrophische Thyreoiditis) liegt dann meist eine *hypothyreote Stoffwechsellaage* vor.

Bereits in der subklinischen oder latenten Hypothyreose kann die Indikation für *Schilddrüsenhormone* je nach Höhe des TSH-Werts und den Beschwerden des Patienten gegeben sein. Es ist erwiesen, dass ein Großteil der Patienten, die einen TSH-Wert > 10 mU/l und eine hohe Konzentration von *Schilddrüsenautoantikörpern* aufweisen, innerhalb von 10 Jahren eine *manifeste Hypothyreose* entwickelt.

Ob eine prophylaktische Therapie mit T<sub>4</sub> bereits bei *euthyreoten Zuständen* sinnvoll ist, ist umstritten. Die Ergebnisse einer Studie mit 21 Patienten mit euthyreoter Hashimoto-Thyreoiditis, in der die prophylaktische T<sub>4</sub>-Gabe über ein Jahr versus keine Therapie verglichen wurde, zeigte, dass in der T<sub>4</sub>-Gruppe TPO-Antikörper und B-Lymphozyten signifikant reduziert werden konnten (p < 0,05). Auch serologische und zelluläre Marker für die Erkrankung konnten reduziert werden. Das Schilddrüsen-Volumen veränderte sich durch die Therapie nicht. Die prophylaktische T<sub>4</sub>-Behandlung könnte also sinnvoll sein, allerdings liegen bis dato noch keine Langzeitstudien vor, die den klinischen Nutzen belegen könnten. Eine andere Studie mit an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Kindern mit euthyreoter Autoimmunthyreoiditis zeigte jedoch keine signifikanten Än-

derungen der TPO- und der TG-Antikörper-Konzentration. Lediglich das Volumen der Schilddrüse konnte durch die 24 Monate dauernde T<sub>4</sub>-Therapie signifikant reduziert werden.

#### Postpartum-Thyreoiditis

Die Postpartum-Thyreoiditis tritt bei genetisch disponierten Frauen in bis zu 10 % der Fälle innerhalb der ersten Monate nach der Geburt auf. Dabei können *hyper- und/oder hypothyreote Phasen* auftreten. Liegt eine Hypothyreose vor, erfolgt eine Substitution mit *Schilddrüsenhormonen*. Regelmäßige Kontrollen sind durchzuführen, auch wenn eine Euthyreose bereits erreicht ist.

#### Medikamentös-induzierte Thyreoiditis

Eine Autoimmunthyreoiditis kann durch zahlreiche Medikamente, wie *Amiodaron*, *Interferon alfa* oder *Lithium*, ausgelöst werden. Aufgrund seines Iodanteils von mehr als 30 % kann Amiodaron sowohl eine Iod-induzierte Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose – durch Iodexzess induziert – hervorrufen. Bei der Hyperthyreose lassen sich Typ I und Typ II unterscheiden. Typ I entsteht durch eine exzessive Synthese von Schilddrüsenhormonen und wird mit *hochdosiertem Thiamazol* (60–120 mg) oder *Perchlorat* behandelt. Zeigt die Behandlung keinen Erfolg, ist eine *Thyreoidektomie* indiziert. Beim Typ II liegt eine inflammatorische Destruktion der Schilddrüse vor und es kommt zur Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus den zerstörten Follikeln. Die Behandlung erfolgt mit *hochdosierten Glucocorticoiden*.

#### Ist Selen (noch) indiziert?

Ob die Gabe von Selen den Autoimmunprozess positiv beeinflussen kann, wird derzeit *kontrovers* diskutiert. Die Datenlage ist uneinheitlich. Kürzlich publizierte Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes bei erhöhten Selen-Serumkonzentrationen hin. Daher wird die Zusatztherapie mit Selen derzeit *nicht* empfohlen.

#### Zusammenfassung

Nachsorge und Langzeitbehandlung nach Schilddrüsenoperation und Radioiodtherapie nehmen einen wichtigen Stellenwert ein und sind Voraussetzung für die Vermeidung von Rezidiven und

der Entstehung von Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus. Es ist eine euthyreote Stoffwechsellaage anzustreben, Hypothyreosen sind zu vermeiden. Das trifft auch für die Behandlung von Autoimmunthyreoiditiden wie der Hashimoto-Thyreoiditis zu. Die Therapiestrategie der Struma nodosa ist derzeit noch uneinheitlich. Bisherige Studien weisen auf einen möglichen Vorteil einer niedrig-normalen TSH-Einstellung hin. Zukünftige randomisierte Studien mit Langzeitkontrolle sollen Klarheit bringen.

#### Quellen

- Prof. Dr. med. Dagmar Führer, Leipzig; Dr. med. Marcus Middendorp, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. med. Frank Grünwald, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. med. Christian Menzel, Wiesbaden; Dr. med. Sonja Weber, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl, Berlin. Wiesbadener Schilddrüsen-Symposium 2008 „Schilddrüsenentherapie 2008 – Langzeittherapie und Nachsorge von Schilddrüsenenerkrankungen“, veranstaltet von der Merck Pharma GmbH am 8. März 2008, Wiesbaden.
- Olubowale O, et al. Optimization of thyroxine replacement therapy after total or near-total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Br J Surg* 2006;93:57–60.
- McHenry CR, et al. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery* 2000;128:994–8.
- Miller FR, et al. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:36–8.
- Reiners C, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14:926–32.
- Huber G, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221–6.
- Padberg S, et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 2001;11:249–55.
- Karges B, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1647–52.
- Stranges S, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:217–23.
- Bleys J, et al. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007;30:829–34.

Dr. Tanja Liebing,  
Stuttgart

## Sklerodermie

# Zulassungserweiterung für Bosentan

Bosentan (Tracleer®), ein oraler Endothelin-Rezeptorantagonist, erhielt Mitte 2007 von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf Basis der RAPIDS-1- und -2-Studien die Zulassungserweiterung zur Reduktion der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Sklerodermie-Patienten. Damit steht insbesondere für schwer betroffene Patienten ein viel versprechender Therapieansatz zur Verfügung. Dies war Thema eines von der Firma Actelion Pharmaceuticals veranstalteten Fachpressegesprächs „Zulassungserweiterung für Bosentan – neue Therapieoption für Sklerodermiepatienten mit digitalen Ulzerationen“, am 12. April 2008 in Köln.

### Hintergrund

Bei der systemischen Sklerose handelt es sich um eine autoimmune Gefäß- und Bindegewebserkrankung mit zugrunde liegenden entzündlichen und fibrosierenden Veränderungen. Betroffen sind Haut aber auch innere Organe. Typisch für die Pathogenese sind Veränderungen der Gefäßmorphologie, eine Fehlfunktion des Immunsystems und eine Verhärtung der Haut durch eine exzessive Akkumulation von Kollagen und anderen Bindegewebsproteinen. Defekte in der Angiogenese führen zu einer Mikroangiopathie und in der Folge aufgrund von Sauerstoff- und Nährstoffmangel zu digitalen Ulzerationen. In besonders schweren Fällen kommt es zur Entwicklung von Nekrosen im Bereich der Endglieder. Die Patienten leiden unter starken Schmerzen, ihre Lebensqualität ist drastisch vermindert.

### Medikamentöse Therapie

Der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die Entwicklung digitaler Ulzera ist bisher nur wenig untersucht, es gibt keine allgemeingültigen Leitlinien. Zum Einsatz kommen Prostacyclin-Analoga (z. B. Iloprost [Ilomedin®]), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil [Revatio®]), Calciumantagonisten (z. B. Nifedipin [Adalat®]) und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan [Tracleer®]). Auf Basis der beiden Studien RAPIDS-1 und -2 (Randomized placebo-controlled investigation of digital ulcers in scleroderma) erhielt Bosentan Mitte 2007 die Zulassung zur Reduktion der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit Sklerodermie.

### RAPIDS-1- und RAPIDS-2-Studie

#### Studiendesign und -ziel

Bei den RAPIDS-1- und RAPIDS-2-Studien handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien.

In die RAPIDS-1-Studie wurden 121 Patienten eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Bosentan in einer initialen Dosierung von 2-mal täglich 62,5 mg, die nach 4 Wochen auf 125 mg 2-mal täglich erhöht wurde, oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Anzahl neu aufgetretener digitaler Ulzera während der 16-wöchigen Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Abheilungsrate bestehender Ulzera, die Lebensqualität (gemessen mit dem SHAQ [Scleroderma Health Assessment Questionnaire, zur Bestimmung der Lebensqualität], Sicherheit und Verträglichkeit.

An der RAPIDS-2-Studie nahmen 184 Patienten teil. Die Studienmedikation war dieselbe wie in der RAPIDS-1-Studie. Primärer Endpunkt war die Anzahl neu aufgetretener digitaler Ulzera während der 24-wöchigen Studiendauer. Sekundäre Endpunkte umfassten Handfunktionsparameter des SHAQ sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Bosentan.

#### Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind in **Abbildung 1** dargestellt.

In der RAPIDS-1-Studie war die Anzahl neu entstandener digitaler Ulzera in der Bosentan-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (1,4 vs. 2,7;  $p=0,042$ ). Zudem zeigte sich bei den Patienten der Verum-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Handfunktion. Der Unterschied zwischen

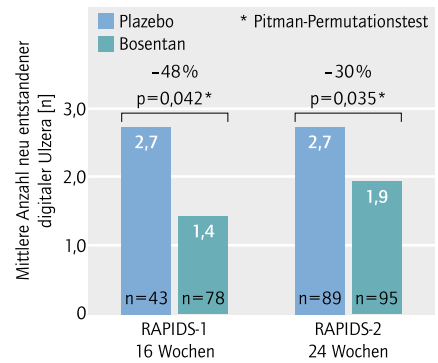


Abb. 1. Ergebnisse des RAPIDS-Studienprogramms. Sowohl in der RAPIDS-1- als auch in der RAPIDS-2-Studie konnte eine signifikante Reduktion neu entstandener digitaler Ulzera nach 16 bzw. 24 Wochen festgestellt werden [nach Pope et al., 2008]

den beiden Gruppen bezogen auf die Heilung bereits bestehender Ulzera war nicht signifikant.

In der Bosentan-Gruppe war die Serumtransaminase-Aktivität mit 11 % der Patienten gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe erhöht. Weitere Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Die Ergebnisse der RAPIDS-2-Studie bestätigten die Ergebnisse der RAPIDS-1-Studie. In der Bosentan-Gruppe traten ebenfalls signifikant weniger neue digitale Ulzera auf (1,9 vs. 2,7;  $p=0,035$ ). Weiterhin zeigte die Studie, dass schwerer betroffene Patienten mit mehr als drei digitalen Ulzera zu Beginn der Studie besser von Bosentan profitierten. Wie in der RAPIDS-1-Studie zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für die Abheilung bereits bestehender Ulzera, bei 50 % der Patienten bestanden die Ulzera auch noch nach einer 24-wöchigen Behandlung.

In der RAPIDS-1-Studie konnte in der Bosentan-Gruppe im SHAQ eine signifikante Verbesserung in der Handfunktion erreicht werden ( $p < 0,005$ ), in RAPIDS-2 wurde eine signifikante Verbesserung im Bereich Ankleiden ( $p=0,033$ ) erreicht.

### Fazit

Mit dem RAPID-Studienprogramm konnte belegt werden, dass die Behandlung von Sklerodermie-Patienten mit Bosentan das Auftreten neuer digitaler Ulzera bei Patienten mit systemischer Sklerose signifikant reduzierte, die beiden Studien RAPIDS-1 und RA-

**PIDS-2 zeigten übereinstimmende Ergebnisse. Die Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass Endothelin-1 eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der obliterativen Vaskulopathie, die als Ursache für die Entwicklung digitaler Ulzera gilt, spielt.**

#### Quellen

Prof. Dr. Dr. hc. Thomas Krieg, Köln, Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann, Köln, Dr. Pia Moinzadeh, Köln, Dr. Matthias F. Seidel, Bonn, Emma M. Reil, Heilbronn. Pressegespräch „Zulassungserweiterung für Bosentan – neue Therapieoption für Sklerodermiepatienten mit digitalen Ulzerationen“ veranstaltet von der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Köln, 12. April 2008.

Dr. Tanja Liebing,  
Stuttgart

## Mammakarzinom

### Letrozol verhindert Fernmetastasen besser als Anastrozol

In der ATAC- und in der BIG-1-98-Studie konnte gezeigt werden, dass Anastrozol (Arimidex®) und Letrozol (Femara®) Rezidive bei postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom besser verhindern als Tamoxifen (z. B. Nolvadex®). Weitere Analysen dieser Studien zeigen, dass es zwischen den beiden Aromatasehemmern Unterschiede in der frühen Wirkung auf Fernmetastasen gibt. Die Number nee-

ded to treat (NNT) der beiden großen Studien war für alle Rezidive in den ersten 2 und 2,5 Jahren mit 75 für Letrozol und 77 für Anastrozol vergleichbar. Für Fernmetastasen ergab sich allerdings ein deutlicher Unterschied, hier betrug die NNT für Letrozol 100, für Anastrozol dagegen 300. Letrozol verhindert also nach dieser Analyse die Entstehung von Fernmetastasen in den ersten 2 bis 3 Jahren der Behandlung besser als Anastrozol.

#### Quelle

Rourke M, et al. Letrozole or anastrozole for the prevention of early recurrences in postmenopausal women with early stage breast cancer: using number needed to treat (NNT) to compare benefit. J Clin Oncol 2008;26(Suppl):Abstract 17547.

sh

**Beilagenhinweis:** Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 108 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk  
Dr. Tanja Liebing  
Dr. Tanja Sauße  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

#### Verlag

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

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

#### Anzeigen

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

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Ertftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

#### Urheber- und Verlagsrecht

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

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

#### Gebrauchsnamen

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

#### Hinweis

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



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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