

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 5
Mai 2006

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegstein, 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. 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
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Vom dicken Bauch zum Herzinfarkt

151

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Andreas Schulze-Bonhage und Thomas J. Feuerstein, Freiburg

Zonisamid als Antiepileptikum

152

Übersicht

Andreas Meier-Hellmann, Erfurt

Volumen- und Catecholamin-Therapie der Sepsis

157

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen

Probiotika bei Colitis ulcerosa?

162

Referiert & kommentiert

ACC.06 – Jahrestagung des American College of Cardiology

165

EXTRACT-TIMI-25-Studie: Enoxaparin besser als unfraktioniertes Heparin bei Patienten nach Herzinfarkt

OASIS-6-Studie: Fondaparinux bei Patienten nach Herzinfarkt besser als Heparin oder Plazebo

CHARISMA: Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei Hochrisikopatienten nicht sinnvoll

ASTEROID: Intensive LDL-Cholesterol-Senkung führt zu Plaque-Regression

HOPE-2-Studie: Homocystein-Senkung senkt kardiovaskuläres Risiko nicht

Reach-Register: Häufig kardiovaskuläre Ereignisse bei atherothrombotischer Erkrankung

IDEA: Taillenumfang und BMI sind unabhängige Risikofaktoren

Klinische Studien

174

Kosten-Nutzen-Analyse bei akutem Koronarsyndrom: Kombination von Clopidogrel plus ASS verlängert Leben bei vertretbaren Kosten

Antimykotika: Empirische Therapie bei Kindern mit febriler Neutropenie

Schmerztherapie: Oxcarbazepin bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie wirksam

Aus Forschung und Entwicklung

177

Neue Antidiabetika in der Pipeline

Therapiehinweise

178

Kleinzelliger Lungenkrebs: Topotecan verlängert Überleben in der Rezidivtherapie

Lungenembolie: Fibrinolyse bei rechtsventrikulärer Dysfunktion sinnvoll

Impressum

180

Vom dicken Bauch zum Herzinfarkt

Berichte vom ACC.06, Atlanta, 11. bis 14. März 2006

Die 55. Jahrestagung des American College of Cardiology vom 11. bis 14. März 2006 in Atlanta war traditionsgemäß Forum für die erstmalige Präsentation von Ergebnissen großangelegter Studien in der Kardiologie. In dieser Ausgabe berichten wir über sieben Studien – eine winzige Auswahl aus dem riesigen Programmangebot für die rund 30 000 Kongressteilnehmer.

Die Ein-Jahres-Daten des *Reach-Programms* (Seite 172) zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Risikofaktoren häufiger sind, als bisher vermutet, insbesondere ist immer daran zu denken, dass ein Koronarkranker eventuell auch im zentralen und im peripheren Gefäßbett betroffen sein kann und umgekehrt. Auch der Risikofaktor viszerale Adipositas ist weiter verbreitet als gedacht. Er ist unabhängig von Alter und vom Körpermassenindex mit dem kardiovaskulären Risiko verknüpft. Die Messung des Taillenumfangs ist eine einfache Methode zur Erkennung, wie das *IDEA-Programm* gezeigt hat (Seite 173).

Sind nun die Risikopatienten erkannt, erhebt sich die Frage, wie sie betreut werden können, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Die Senkung erhöhter Homocystein-Spiegel erwies sich erneut als nicht wirksam für die Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate. Die *HOPE-2-Studie* (Seite 171) zeigte dies eindeutig. Anders sieht es mit der Zielgröße Fettstoffwechsel aus: eine intensive LDL-Cholesteroll-Konzentrationssenkung und HDL-Cholesteroll-Konzentrationserhöhung kann sogar zu einer Regression der Atherosklerose führen. Gezeigt wurde dies in der offenen *ASTEROID* mit Hilfe der intravaskulären Ultraschalluntersuchung (Seite 170).

Profitieren Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko von einer Doppelstrategie aus Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel? Das Ergebnis der *CHARISMA-Studie* (Seite 168) hierzu ist eindeutig: Nein, sie profitieren nicht.

Und wenn ein Ereignis eingetreten ist, wie der STEMI, der Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung – welche antithrombotische Strategie ist besser: Unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux?

Die *EXTRACT-TIMI-25-Studie* (Seite 165) zeigte, dass bei solchen Patienten mit STEMI, die sich einer Fibrinolyse unterziehen, eine achttägige Enoxaparin-Therapie im Nettonutzen Vorteile im Vergleich zu einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin über 48 h hat. Und die *OASIS-6-Studie* (Seite 167) kam zu dem Ergebnis, dass eine achttägige Behandlung mit Fondaparinux besser ist, als eine 48-stündige Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder Placebo – allerdings nicht bei Patienten, die sich einer perkutanen Intervention unterziehen.

Diese weltgrößten Medizinkongresse wie der ACC.06 sind von einem hochprofessionellen Zusammenspiel von Wissenschaft, der Industrie als Geldgeber und Medienkonzernen gekennzeichnet. Die Grenzen zwischen den einzelnen Bereichen verwischen sich immer mehr. So setzt sich zunehmend auch die gleichzeitige Publikation der auf dem Kongress erstmals vorgestellten Daten in hochrangigen Zeitschriften wie dem *New England Journal of Medicine* oder dem *JAMA* durch, die dann online ab dem Zeitpunkt der Kongresspräsentation zur Verfügung steht. Der „virtuelle“ Kongress rückt damit immer näher!

Man gibt sich zwar offiziell „zurückhaltend“. So dürfen in der Industrieausstellung keine Tüten für das Einsammeln von Papier oder Geschenken verteilt werden. Die Auflagen für die Akkreditierung von Journalisten sind streng. Dennoch ist der allgegenwärtige Einfluss der pharmazeutischen und Geräteindustrie nicht zu übersehen – kein Zweifel: ohne dieses Geld geht nichts (mehr).

Susanne Heinzl, Stuttgart

Zonisamid als Antiepileptikum

Andreas Schulze-Bonhage und Thomas J. Feuerstein, Freiburg

Epilepsien beeinträchtigen das Leben Erkrankter durch das unvorhersehbare Auftreten von anfallsartigen Episoden von abnormen Synchronisationsphänomenen im Gehirn, die mit einer Störung von Affekt, Wahrnehmung, Verhalten und/oder motorischer Kontrolle einhergehen können. Das in Europa 2005 zur Kombinationstherapie fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter neu zugelassene Zonisamid ist ein Breitspektrum-Antiepileptikum, das sich in einer Vielzahl von doppelblinden, randomisierten klinischen Studien als wirksam zur Reduktion der Anfallshäufigkeit erwiesen hat. Eine lange Halbwertszeit verlangt eine vorsichtige Eindosierung und gestattet andererseits eine einmal tägliche Gabe. Interaktionen sind überwiegend auf eine Modulation der Pharmakokinetik von Zonisamid durch gleichzeitige Gabe von hepatisch verstoffwechselten Substanzen beschränkt. Aufgrund eines bereits langjährigen Einsatzes in Asien und den USA kann das Spektrum relevanter Nebenwirkungen vergleichsweise gut eingeschätzt werden; häufigste Probleme stellen Müdigkeit und Appetitmangel dar. Bei den in den klinischen Studien gewählten Vergleichsdosierungen war Zonisamid ähnlich wirksam wie Carbamazepin gegen fokale Epilepsien und wie Valproinsäure gegen generalisierte Epilepsien. Zonisamid erscheint somit als eine interessante Behandlungsalternative bei Patienten, die auf Antiepileptika der ersten Wahl nicht ausreichend ansprechen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:152–6.

Epilepsien zählen zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von etwa 0,8 % der Bevölkerung in Industrieländern [1]. Gemeinsames Merkmal der verschiedenen Epilepsieformen ist das anfallsartige Auftreten von Hirnfunktionsstörungen („epileptischen Anfällen“), die mit Veränderungen von Wahrnehmung, Affekt, Denken und Verhalten einschließlich eines möglichen Verlusts der Kontrolle über die Motorik einhergehen können. Patienten werden sowohl durch die Anfälle selbst als auch durch oft länger anhaltende *postiktale Phasen* in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt; eine erhebliche Rolle spielt aber auch die *Unvorhersehbarkeit* der Anfälle, die trotz eines absolut gesehen oft geringen Anteils „iktaler“ Phasen das ganze Leben der Patienten beeinträchtigt. Bei fehlender Anfallsfreiheit sind Epilepsie-Patienten nicht nur einem erhöhten physischen Risiko in Form von Traumata

und unerklärten Todesfällen, sondern auch psychischen Belastungen bis hin zu einer erhöhten Suizidrate und sozialen Benachteiligungen ausgesetzt. Eine Therapieoptimierung ist angesichts des chronischen Charakters der Erkrankung daher von besonderer Bedeutung. Seit 1992 wurde in Europa eine Vielzahl neuer Antikonvulsiva zugelassen, die das Spektrum therapeutischer Alternativen erheblich bereichert haben. Hierzu zählen Vigabatrin (Sabril), Lamotrigin (Lamictal®), Gabapentin (z. B. Neurontin®), Tiagabin (Gabitril®), Topiramaten (Topamax®), Oxcarbazepin (z. B. Trileptal®), Levetiracetam (Keppra®) und Pregabalin (Lyrica®). Einige dieser Substanzen haben sich zu Mitteln der ersten Wahl bei der Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien entwickelt. Dennoch gibt es auch derzeit eine Gruppe von etwa 30 % der Patienten, die mit den bisher verfügbaren Substanzen nicht mit ausreichender Wirksamkeit

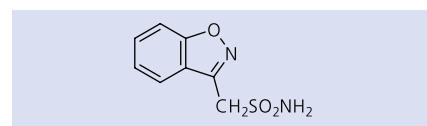


Abb. 1. Zonisamid

oder Verträglichkeit behandelbar sind [1]. Für diese Patientengruppe ist die weitere Entwicklung von Antiepileptika wichtig, um eine individuelle, in Verträglichkeit und Wirksamkeit optimierte Behandlung zu ermöglichen. Im Jahr 2005 kam Zonisamid (Zonegran®) in Europa auf den Markt. Die Substanz weist eine von den übrigen klinisch eingesetzten Antiepileptika abweichende Struktur auf (Abb. 1). Für

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage,
Leiter des Epilepsiezentrum am Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg, E-Mail: schulzeb@nz.ukl.uni-freiburg.de
Prof. Dr. Thomas J. Feuerstein, Sektion Neuropharmakologie, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg

Zonisamid liegen, ähnlich wie bei der Zulassung von Oxcarbazepin im Jahre 2000, bereits umfangreiche Erfahrungen im Ausland vor. So wurde es bereits 1989 in Japan, 1990 in Korea, und 2000 in den USA zugelassen; es liegen Erfahrungen mit mehr als zwei Millionen Patient Jahren mit Zonisamid-Therapie vor. Während in diesen Ländern das Indikationsspektrum der Epilepsieformen und der Altersgruppen weiter gefasst ist, erfolgte in Europa bislang lediglich die Zulassung zur Therapie fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter. Neben dem Einsatz zur Epilepsie-Behandlung ist Zonisamid unter anderem auch analgetisch wirksam; dieser Aspekt ist nicht Gegenstand dieser Übersicht.

Tierexperimentelle Studien

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Wirksamkeit bei einem breiten Spektrum von Modellen sowohl in der Suppression elektrographischer ictaler epileptischer Aktivität als auch bei der Unterdrückung klinischer Symptome epileptischer Anfälle. Zonisamid war sowohl bei Modellen generalisierter als auch fokaler Anfälle wirksam. So hemmte Zonisamid durch maximalen Elektroschock ausgelöste generalisierte Anfälle in einer Vielzahl von Spezies [2]. Ebenso ließen sich generalisierte Anfälle bei genetischen Modellen wie der Reflex-Epilepsie der mongolischen Wüstenspringmaus sowie tonische Anfälle bei SER-Ratten und DBA/2-Mäusen effektiv unterdrücken. Auch bei Kindling-induzierter Photosensitivität bewirkte Zonisamid Schutz vor durch Photostimulation ausgelösten myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen [3]. Hingegen zeigte Zonisamid keine Wirksamkeit bei Pentetrazol-induzierten Grand-mal-Anfällen oder bei Absence-Epilepsien bei SER-Ratten und DBA/2-Mäusen sowie bei der EL-Maus [4]. Auch bei fokalen Epilepsie-Modellen wie dem Amygdala- oder Hippocampuskindling bei Ratten und Katzen war Zonisamid wirksam [z. B. 5]. Zonisamid bewirkt dosisabhängig eine Erhöhung der Nachentladungsschwelle und eine Suppression epileptischer Ak-

tivität bei elektrischer Cortex-Stimulation der Katze [6, 7, 8], eine Minderung der Ausbreitung ictaler Aktivität nach kontralateral im Kainat-Modell bei der Ratte sowie eine Spike-Suppression bei verschiedenen Typen lokaler Cortex-Läsionen bei Ratte und Katze [9–11].

Pharmakodynamik

Multiple mögliche Mechanismen für die anfallssupprimierende Wirkung von Zonisamid werden diskutiert (**Tab. 1**), welche sowohl membranintrinsische Modulationen (u. a. eine Reduktion hochfrequenter repetitiver Entladungen [12, 13] und eine Inhibition von T-Typ-Calciumströmen [14, 15]) als auch direkte und indirekte Effekte auf die rezeptorvermittelte Transmission einschließen [16–20]. Die Bedeutung der einzelnen Effekte für die antiepileptische Wirksamkeit ist noch unklar. Ein schwacher inhibitorischer Effekt auf die Carboanhydrase wird als nicht ausreichend für den antiepileptischen Effekt angesehen [21–23]. Mit dem ungewöhnlich weiten Spektrum von Effekten ist eine breite klinische Anwendbarkeit verbunden; es besteht jedoch auch ein Potenzial für unerwünschte Wirkungen. Bislang ungeklärt ist, ob die Eigenschaft von Zonisamid, Radikale abzufangen [24, 25], sich in Form eines zusätzlichen neuroprotektiven Effekts beispielsweise bei progressiven Myoklonus-Epilepsien oder bei der Prävention der Entwicklung einer Epilepsie nach zerebralen Läsionen auswirkt.

Pharmakokinetik

Zonisamid wird bei *oralen Gabe* rasch und weitgehend vollständig resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 6 Stunden erreicht (bei Einnahme mit Mahlzeiten nach 4 bis 6 Stunden [26]). Die *Bioverfügbarkeit* liegt bei >95 % und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme [27]. Die *Eiweißbindung* beträgt 40 bis 60 %, zusätzlich akkumuliert Zonisamid in Erythrozyten auf das 4- bis 9fache der Plasmakonzentration. Das Dosis-Wirkungsspiegel-Verhältnis ist, abgesehen

Tab. 1. Experimentell belegte Wirkungsmechanismen von Zonisamid

- Reduktion hochfrequenter Entladungen spannungsabhängiger Natrium-Kanäle [12, 13]
- Reduktion der Ca²⁺-Einwärtsströme in spannungsabhängigen T-Typ-Calcium-Kanälen [14, 15]
- Reduktion der präsynaptischen Glutamat-Freisetzung [18]
- Anhebung der hippocampalen GABA-Freisetzung [16, 20, 78]
- Modulation der monoaminergen Neurotransmission (DOPA/Serotonin) [17, 19]
- Beschleunigung des Acetylcholin-Umsatzes [79]
- Hemmung der Carboanhydrase [22]
- Radikalfänger (OH, NO) [24, 25]

von dieser erythrozytären Kumulation, weitgehend linear. Zonisamid penetriert die Blut-Hirn-Schranke rasch, ist plazentagängig und erreicht dem maternalen Plasma vergleichbare Konzentrationen auch im fetalen Blut und in der Muttermilch [28, 29].

Die *Plasma-Halbwertszeit* ist mit 50 bis 62 Stunden für ein neueres Antiepileptikum außergewöhnlich lang. Plasmakonzentrationsbestimmungen können mit der Hochdruckflüssigkeitschromatographie [30] oder mit dem Enzymimmunoassay [31] durchgeführt werden; übliche Plasmakonzentrationen lagen in Studien bei 10 bis 40 µg/ml bzw. 45 bis 200 µmol/l. Zonisamid wird in der Leber abhängig von der genetischen Disposition entweder bevorzugt reduziert und glucuronidiert oder aber acetyliert; es wird zu 85 % renal eliminiert [27]. In die Reduktion zum Hauptmetaboliten SMAP ist das CYP3A4-Isoenzym involviert. Es gibt keine Hinweise für eine Autoinduktion der Cytochrom-P-Enzyme bei längerer Zonisamid-Einnahme [32].

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Interaktionen bestehen bei gleichzeitiger Einnahme von *Enzym-induzierenden Antikonvulsiva* sowie von *Valproinsäure*; hierbei wird die Plasmahalbwertszeit von Zonisamid reduziert (bei Kombination mit Phenytoin auf et-

wa 27 h, mit Phenobarbital und Carbamazepin auf 38 h bzw. 39 h, mit Valproinsäure auf 46 h [33–36]); dies kann eine Dosisanpassung erforderlich machen. Während in frühen Fallberichten ein Anstieg der Zonisamid-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lamotrigin berichtet wurde [37], konnte dies in einer neuerer Studie nicht bestätigt werden [38].

Effekte von Zonisamid auf die Pharmakokinetik anderer Antiepileptika sind gering [33]. Die Plasmaclearance von Phenytoin kann bei Zonisamid-Gabe um bis zu 14% sinken, was bei Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion von Phenytoin erforderlich machen kann. Auch eine relative Abnahme von Carbamazepin-Epoxid als Metabolit von Carbamazepin wurde berichtet [34]. Relevante pharmakokinetische Interaktionen mit Sulfonamiden treten nicht auf [39]. Es soll keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit oraler Antikonzeptiva bei Behandlung mit Zonisamid geben (Schering AG, zit. nach [40]).

Wirksamkeit in klinischen Studien

In verschiedenen randomisierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von Zonisamid bei fokalen Epilepsien gesichert [41]; daneben gibt es eine Vielzahl von Studien, die übereinstimmend Hinweise auf ein breites Wirkungsspektrum über diesen Einsatz hinaus geben.

In einer japanischen randomisierten Add-on-Vergleichsstudie zur Behandlung fokaler Epilepsien wurden 123 Patienten mit Zonisamid vs. Carbamazepin behandelt [23]. Angenommene Äquivalenzdosen waren hierbei 100 mg Zonisamid und 200 mg Carbamazepin. Bei mittleren Dosierungen von 330 mg Zonisamid vs. 600 mg Carbamazepin zeigten beide Substanzen signifikante Reduktionen der Anfallsfrequenz partieller und sekundär generalisierter Anfälle. Der Grad der Anfallsreduktion (partielle Anfälle: Zonisamid 68,4% vs. Carbamazepin 46,6%; generalisierte Anfälle: Zonisamid 69,7% vs. Carb-

amazepin 70,2%) und die Ansprechraten (81,8% mit Zonisamid; 70,7% mit Carbamazepin) unterschieden sich nicht signifikant. Häufigste Nebenwirkungen bei Zonisamid-Therapie waren Müdigkeit, Appetitmangel und Gedächtnisstörungen, bei Carbamazepin-Gabe Ataxie, Müdigkeit und Sehstörungen.

In einer japanischen randomisierten Add-on-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Zonisamid bei generalisierten Epilepsien wurden 34 Patienten mit Zonisamid vs. Valproinsäure behandelt [23]. Die mittlere Dosierung betrug bei Zonisamid 7,3 mg/kg KG täglich und bei Valproinsäure 27,6 mg/kg KG täglich. Auch hier zeigte sich, bei allerdings sehr geringer Patientenzahl, kein signifikanter Unterschied in der Effektivität (Patienten mit Anfallsreduktion bei Zonisamid-Gabe 50%, bei Valproinsäure-Therapie 43,8%), wenn gleich generalisiert tonisch-klonische Anfälle einen Trend zur besseren Kontrolle durch Zonisamid zeigten (mediane Reduktion 81,2% bei Zonisamid vs. 43,8% bei Valproinsäure). Eine Vielzahl weiterer japanischer Studien hatte ähnliche Ergebnisse [23].

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten US-amerikanischen Doppelblindstudie an 203 Patienten mit fokalen Epilepsien wurde eine dosisabhängige Wirkung von Zonisamid nachgewiesen: die mediane Anfallsreduktion betrug mit Plazebo 9,0%, mit 100 mg Zonisamid 20,5%, mit 200 mg Zonisamid 24,7% und mit 400 mg Zonisamid 40,5% [42]. Die antikonvulsive Wirkung von Zonisamid bei fokalen Epilepsien wurde in einer weiteren randomisierten US-Doppelblindstudie an 154 Patienten bestätigt; hierbei bewirkte eine mittlere Zonisamid-Dosis von 530 mg/Tag eine statistisch signifikant bessere mediane Anfallsreduktion von 29,5% vs. eine Zunahme von 0,8% in der Plazebo-Gruppe [43]. Mittlere Zonisamid-Plasmakonzentrationen betrug bei Respondern 16,9 µg/ml vs. 13,0 µg/ml bei Non-Respondern.

Auch in Europa wurden zwei klinische Studien durchgeführt. In der ersten randomisierten Doppelblindstudie konnte bereits 1993 mit 139 Patienten

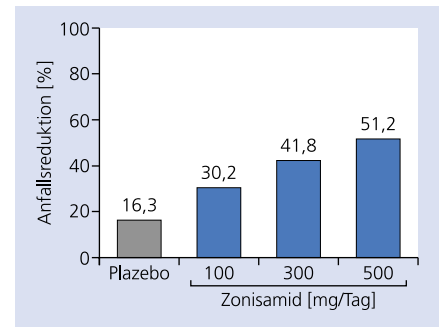


Abb. 2. Dosisabhängigkeit der Wirkung einer Zusatztherapie mit Zonisamid (100 mg/Tag, 300 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei der medianen Reduktion der Anfallsfrequenz [nach 45]

eine signifikant bessere Wirksamkeit von Zonisamid im Vergleich zu Plazebo nachgewiesen werden. Bei Add-on-Behandlung mit Zonisamid in einer mittleren Dosierung von 320 mg/d kam es zu einer medianen Reduktion der Anfallsfrequenz um 27,7%, während bei Plazebo-Gabe eine Zunahme um 3,9% verzeichnet wurde; Ansprechraten mit einer Anfallsreduktion um 50% lagen bei 30,3% vs. 12,7% [44]. Eine neuere Studie an 351 Patienten bestätigte die Dosisabhängigkeit der Wirkung von Zonisamid [45]. So betrug die mediane Anfallsreduktion mit Plazebo 16,3%, mit Zonisamid 100 mg 30,2%, mit Zonisamid 300 mg 41,8% und mit Zonisamid 500 mg 51,2% (Abb. 2). Zonisamid war hierbei gegen fokale und sekundär generalisierte Anfälle ähnlich wirksam. Dosisabhängig häufigste Nebenwirkungen von Zonisamid waren vor allem in der Eindosierungsphase Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit.

In offenen Studien wurde zusätzlich zu diesen Daten eine Verminderung der Anfallsschwere und eine Verbesserung der Lebensqualität [46] sowie ein Weiterbestehen des antiepileptischen Effekts auch im Langzeitverlauf [47–49] mit Zusatztherapie mit Zonisamid berichtet. Die Wirksamkeit in Monotherapie wurde in einer Metaanalyse, basierend auf Daten von 55 Patienten aus kontrollierten und offenen japanischen Studien, untersucht; in dieser zahlenmäßig beschränkten Gruppe zeigten sich 72% Responder [23].

Eine Vielzahl von Studien ergab für Zonisamid in Monotherapie und Kom-

binationstherapie im Kindesalter eine ähnliche Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Epilepsien wie bei Erwachsenen [50–55]. Insbesondere gibt es auch Hinweise für eine Wirksamkeit bei Epilepsien mit myoklonischen Anfällen einschließlich der schwer behandelbaren progressiven Myoklonus-Epilepsien (u. a. [23, 56–62], für Absence-Epilepsien [63–66], beim Lennox-Gastaut-Syndrom [67, 68], West-Syndrom [52] und Landau-Kleffner-Syndrom [69]. In Europa wird dieser Einsatz jedoch zunächst nur im Einzelfall „off label“ möglich sein.

Verträglichkeit

Metaanalysen der Nebenwirkungen in randomisierten Studien zeigten bei Erwachsenen wie auch bei Kindern als häufigste, zum Teil dosisabhängige, unerwünschte Effekte vermehrte Müdigkeit gefolgt von Appetitmangel/Übelkeit; seltener traten Reizbarkeit, Schwindel, Ataxie und (in einer Häufigkeit von 2–3%) allergische Exantheme auf [42, 43, 50, 70]; seltener wurden auch Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Doppelbilder und abdominale Schmerzen angegeben. In der Regel waren diese Nebenwirkungen tolerabel; in der Summe der Studien führten sie bei weniger als 15% der behandelten Patienten zu einem Studienabbruch. In den Vergleichsstudien mit Carbamazepin und Valproinsäure traten Nebenwirkungen bei Zonisamid-Therapie eher seltener auf. Wie erwartet ist die Inzidenz dieser Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie höher als bei Behandlung in Monotherapie. Von besonderem Interesse ist in den klinischen Studien das Fehlen einer positiven Korrelation von Nebenwirkungen zu Plasmakonzentrationen; in einer Analyse von Lee [70] traten Nebenwirkungen sogar am häufigsten im Bereich niedriger Plasmakonzentrationen auf (Abb. 3). Dies weist darauf hin, dass die *Eindosierungsgeschwindigkeit* in den hier analysierten Studien *zu rasch* gewählt wurde.

In einer ersten Studie führte die Beobachtung einer erhöhten Rate von Nie-

rensteinen (2,6% in einer US-Studie, [48]) zu einer Verzögerung der Zulassung. Analysen zeigten Calciumoxalat-, Calciumphosphat- und Urat-Steine [28]. In Japan hingegen liegt die Nierenstein-Inzidenz lediglich bei 0,2%. In der Praxis sollte Patienten mit entsprechender familiärer Disposition kein Zonisamid gegeben werden; ansonsten ist bei entsprechender Aufklärung und Beratung der Patienten zu einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr das Risiko des Auftretens von Nierensteinen, ähnlich wie bei Topiramat, von geringer praktischer Bedeutung.

Angaben zur Inzidenz einer *Gewichtsabnahme* im Rahmen kontrollierter Studien schwanken zwischen 3,3 und 21,6% [70]; im Rahmen einer koreanischen Monotherapiestudie verloren 15% der behandelten Patienten mehr als 5% des Ausgangsgewichts. Meist stellt jedoch weniger das Ausmaß der Gewichtsabnahme als eine *Appetitlosigkeit* aus Patientensicht ein Problem dar. In einer offenen Studie an neun Patienten wurden dosiskorreliert auch spezifische *kognitive Nebenwirkungen* mit Therapie mit hohen Zonisamid-Plasmakonzentrationen >30µg/ml durch neuropsychologische Testverfahren nachgewiesen [71]; die Klärung von Häufigkeit und Dauer solcher Beeinträchtigungen bedarf weiterer Untersuchungen. Im Rahmen kontrollierter Studien wurden Konzentrationsstörungen, kognitive Verlangsamung und Vergesslichkeit vermehrt angegeben [70].

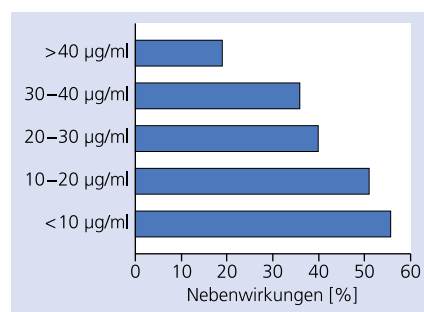


Abb. 3. Plasmakonzentrationen und Inzidenz von Nebenwirkungen in randomisierten klinischen Studien [nach 70]. Die fehlende Korrelation von Nebenwirkungen zur Plasmakonzentration weist auf eine mögliche Rolle der Eindosierungsphase hin und stellt die Definition eines „therapeutischen Bereichs“ infrage

Zu selten berichteten Nebenwirkungen zählen *psychiatrische Störungen* (Depression, Manie, Psychose, Paranoia) und *Verhaltensstörungen* (z. B. vermehrte Reizbarkeit [72–74]). Es ist derzeit noch unklar, ob diese Symptome Folge einer Beeinflussung des monoaminergen Stoffwechsels durch Zonisamid sind. Die bislang berichteten psychischen Nebenwirkungen waren durch Absetzen von Zonisamid und gegebenenfalls zusätzliche antipsychotische Therapie reversibel.

Wie bei Topiramat wurde in Einzelfällen auch bei Zonisamid bei Kindern das Auftreten von *Oligohidrose* und *Hyperthermie* berichtet [70, 75]. Eine Kombination mit anderen Carboanhydrase-Inhibitoren oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung sollte daher bei *heißen Witterungsverhältnissen* nur mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund geringer untersuchter Zahlen von Schwangerschaften bei Zonisamid-Therapie und eines Mangels ausreichender Einschlusszahlen in prospektiven Schwangerschaftsregistern, liegen derzeit keine aussagekräftigen Daten vor, aufgrund derer das teratogene Risiko beim Menschen valide geschätzt werden könnte. Aufgrund tierexperimenteller Studien ist jedoch auch bei Zonisamid von einem *teratogenen Potenzial* auszugehen [28, 76].

Praktischer Einsatz von Zonisamid

Mit Zonisamid erweitert sich das Spektrum zugelassener Antiepileptika im Erwachsenenbereich um die Anwendung bei fokalen Epilepsien; eine Zulassung für Epilepsiesyndrome des Kindesalters und für generalisierte Epilepsien steht aus, wenngleich die Datenlage einen Einsatz auch in diesem Bereich aussichtsreich erscheinen lässt. Zonisamid zeichnet sich im Vergleich zu den anderen neueren Antiepileptika pharmakodynamisch durch ein breites Spektrum von Wirkungsmechanismen und breite Wirksamkeit, pharmakokinetisch durch ein relativ geringes Interaktionspotenzial und eine lange Halbwertszeit aus. Es ist wichtig, letztere insbesondere

re bei der Eindosierung zu berücksichtigen und hier langsam vorzugehen, da Steady-State-Bedingungen, unter denen Wirksamkeit und Verträglichkeit beurteilbar sind, erst *zwei Wochen* nach Dosisänderungen erreicht werden. Ein Therapiebeginn mit 50 bis 100 mg/d und weitere Aufdosierung in Schritten von 50 mg alle ein bis zwei Wochen erscheint daher empfehlenswert, um unnötige Nebenwirkungen zu vermeiden. Bereits Dosierungen von 100 mg zeigen eine statistisch signifikante Wirkung, initiale Zieldosen sollten bei Erwachsenen im Bereich von 100 bis 300 mg/d, bei Kindern bei 2 bis 4 mg/kg KG täglich liegen, anschließend kann bei guter Verträglichkeit eine weitere Dosiserhöhung bis auf etwa 600 mg/d bzw. 8 bis 12 mg/kg täglich die Effektivität steigern. Die Möglichkeit einer nur einmal täglichen Einnahme kann zu einer Verbesserung der Compliance behandelter Patienten beitragen; auf der anderen Seite vermindert eine zweimal tägliche Gabe die Plasmakonzentrationsschwankungen auf 14% gegenüber 27% bei einmal täglicher Gabe [77] und kann hierdurch im Einzelfall Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit verbessern. Das Abdosieren von Zonisamid sollte schrittweise erfolgen, um Anfälle oder Status epilepticus zu vermeiden [nach 23]. Zonisamid wird hepatisch metabolisiert und zeigt hier ein gewisses Inter-

aktionspotenzial, die Effekte auf andere Antiepileptika sind jedoch relativ gering. Aufgrund langjähriger internationaler Erfahrungen ist mit dem Auftreten überraschender Nebenwirkungen nicht zu rechnen; Kontrollen der Leberwerte und des Blutbilds sollten aufgrund seltener Auffälligkeiten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Häufigste Probleme stellen eine vermehrte Müdigkeit und eine Appetitminderung dar. Während letztere Nebenwirkung insbesondere bei übergewichtigen Patienten erwünscht sein mag, kann sie den Einsatz bei Kindern und eher untergewichtigen Patienten limitieren. Aufgrund einer Inzidenz von etwa 2% Nierensteinen sollten Patienten mit einer entsprechenden familiären Belastung nicht mit Zonisamid behandelt werden, andere Patienten sollten über dieses Risiko informiert werden und die Empfehlung erhalten, ausreichend Flüssigkeit zuzuführen.

In der Summe bereichert Zonisamid die therapeutischen Möglichkeiten des epileptologisch tätigen Arztes um eine weitere Substanz mit einem breiten, von anderen verfügbaren Antiepileptika verschiedenen Wirkungsspektrum. Die nächsten Jahre werden zeigen, welchen Stellenwert die Substanz hierbei im Vergleich zu den anderen in den letzten Jahren zugelassenen Antiepileptika erreicht. Die Zulassung erfolgte zunächst

nur für die Kombinationsbehandlung Erwachsener mit fokalen Epilepsien; die Durchführung von Studien, die einen breiteren Einsatz auch in Europa gestatten, ist wünschenswert.

Zonisamide as an antiepileptic drug

The quality of life of epilepsy patients is impaired by the unpredictable occurrence of paroxysmal hypersynchronization phenomena in the brain which are accompanied by disturbances of affect, perception, behaviour and/or motor control. Zonisamide has been newly released in Europe in 2005 for the add-on therapy of focal epilepsies in adult patients. A number of double-blind, randomized clinical studies have shown its antiepileptic efficacy. A long plasma half-life necessitates careful dose escalation but allows for once daily intake. Interactions may occur by modulation of zonisamide pharmacokinetics by drugs which are hepatically metabolized. Due to long-term experience in Asia and in the USA with zonisamide, the spectrum of relevant side effects is well known; most common problems are related to tiredness and loss of appetite. Comparative studies have shown a similar efficacy of zonisamide as carbamazepine in the treatment of focal epilepsies, and as valproate in the treatment of generalized epilepsies. Zonisamide thus is an interesting therapeutic option in patients in whom first-line antiepileptic drugs have failed.

Keywords: Anticonvulsant drugs, zonisamide, focal epilepsy, antiepileptics

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2006 > Heft 5

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Volumen- und Catecholamin-Therapie der Sepsis

Andreas Meier-Hellmann, Erfurt

Mit relativ einfachen intensivmedizinischen Basismaßnahmen kann, sofern diese konsequent und engmaschig angewandt werden, die Prognose von Patienten mit Sepsis entscheidend beeinflusst werden. Nichtsdestotrotz kann manchmal eine durch Fakten nicht zu begründende Polypragmasie im Rahmen der Volumen- und Catecholamin-Therapie bei septischen Patienten beobachtet werden.

Arzneimitteltherapie 2006;24:157–61.

Pathophysiologie der Hämodynamik und grundlegendes Therapieprinzip bei Sepsis

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einem absoluten und relativen intravasalen Volumendefizit. Ursächlich hierfür sind eine Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens durch venöses Pooling und ein Verlust von intravasaler Flüssigkeit durch eine pathologisch erhöhte Kapillarpermeabilität.

Die früher gebräuchliche Unterscheidung eines hypo- oder hyperdynamen Schocks ist heute nicht mehr üblich. Der *hypodynamische Schock* ist Ausdruck des oben genannten intravasalen Volumenmangels, er kann durch adäquate Volumensubstitution vermieden werden. Eine Ausnahme hiervon stellen Patienten dar, die aufgrund einer primär eingeschränkten myokardialen Funktion nicht in der Lage sind, trotz ausreichendem Flüssigkeitsangebot einen hyperdynamen Kreislauf aufzubauen.

Die Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion beim septischen Patienten hat unter dem Begriff der „*septischen Kardiomyopathie*“ Eingang in die Literatur gehalten [29].

Die pathophysiologischen Veränderungen sind in erster Linie durch eine eingeschränkte myokardiale Pumpleistung und einen erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand gekennzeichnet. Sie ste-

hen einer gesteigerten Anforderung an das kardiozirkulatorische System entgegen, denn aufgrund der metabolischen Veränderungen im Rahmen der Sepsis muss ein gesteigerter Substratbedarf gedeckt werden. Der Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands kann in gewissen Grenzen durch eine kompensatorische Steigerung des Herzminutenvolumens Rechnung getragen werden, so dass die Pumpfunktionsparameter häufig im oder sogar oberhalb des Normalbereichs liegen. Eine ausreichende Kompensation mit einer adäquaten Gewebepfusion und Oxygenierung wird in der Regel jedoch nicht erreicht.

Die Kreislauftherapie bei Sepsis hat deshalb zum Ziel, möglichst schnell Kreislaufverhältnisse herzustellen, die eine *adäquate Versorgung der Peripherie* ermöglichen.

Die Bedeutung einer frühen und konsequenten Kreislauftherapie konnte eindrucksvoll in einer Untersuchung von Rivers et al. [34] gezeigt werden. Patienten, bei denen in den ersten sechs Stunden nach Beginn der schweren Sepsis oder des septischen Schocks versucht wurde, durch einen einfachen Therapiealgorithmus eine zentralvenöse O₂-Sättigung (ScvO₂) > 70 % zu etablieren, hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen dieser Parameter, der potenziell eine Aussage zur Adäquanz des O₂-Angebots erlaubt, nicht berücksich-

tigt wurde, eine deutlich höhere Überlebensrate.

In aktuellen Empfehlungen zur hämodynamischen Therapie der Sepsis wird deshalb von einer „*initialen Phase*“ der Kreislauftherapie gesprochen, womit in Anlehnung an die Untersuchung von Rivers et al. die *ersten sechs Stunden* nach Beginn der Sepsis gemeint sind. Ob – wie in der Untersuchung von Rivers et al. – eine kontinuierliche Messung der ScvO₂ mittels Fibreroptikkatheter unbedingt notwendig ist, oder ob eine diskontinuierliche Messung ausreicht, ist ungeklärt.

Maßnahmen zur initialen Stabilisierung der Hämodynamik

Der in der Untersuchung von Rivers et al. angewandte Algorithmus beinhaltet alle sinnvollen Maßnahmen, die eine Erhöhung des O₂-Angebots und damit eine Verbesserung der peripheren Oxygenierung bewirken.

Dies sind:

- Volumentherapie zur Verbesserung der myokardialen Vorlast und da-

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meier-Hellmann, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH, Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt, E-Mail: ameier-hellmann@erfurt.helios-kliniken.de

mit Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV),

- Verabreichung von positiv inotropen Substanzen (Dobutamin) zur Erhöhung des HZV,
- Transfusion von Erythrozyten zur Erhöhung der O₂-Transportkapazität und
- Verabreichung von Vasopressoren zur Verbesserung des Perfusionsdrucks.

Stellenwert der einzelnen Interventionen

In der Untersuchung von Rivers et al. sind die genannten Interventionen entlang eines klar vorgegebenen Algorithmus mit dem Ziel, eine ScvO₂ > 70% zu erreichen, angewandt worden. Die Schlussfolgerung aus der Untersuchung kann deshalb auch nur sein, dass das hier gewählte Vorgehen einem Vorgehen, das die ScvO₂ nicht berücksichtigt, überlegen ist. Über den Stellenwert der einzelnen Maßnahmen kann daher keine Aussage gemacht werden.

Hämodynamische Zielparameter und Notwendigkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitorings

Die Verwendung der ScvO₂ zur Einschätzung des Verhältnisses von O₂-Angebot zu O₂-Verbrauch wird aufgrund der bereits oben genannten Fakten heute klar empfohlen. Die hämodynamischen Zielparameter, die in der Untersuchung von Rivers et al. benutzt wurden (zentralvenöser Druck 8–12 mm Hg, mittlerer arterieller Druck > 65 mm Hg, Diurese > 0,5 ml/kg/h), werden auch in den Empfehlungen der „surviving sepsis campaign“ empfohlen [7]. Dies ist aber nicht zu rechtfertigen, da diese Zielkriterien in beiden Patientengruppen der Untersuchung in gleicher Weise angewandt wurden. Ob diese Parameter sinnvoll sind, kann somit mit den vorliegenden Daten der Untersuchung von Rivers et al. nicht beantwortet werden. Insbesondere die Begrenzung auf einen oberen Wert für den ZVD ist problema-

tisch, da dies bei Patienten mit erhöhten intrathorakalen oder intraabdominellen Drücken zu erheblichen Fehleinschätzungen des Volumenstatus führen kann. Zur Einschätzung der myokardialen Vorlast sind volumetrische Parameter (z. B. intrathorakales Blutvolumen oder enddiastolisches Volumen) den klassischen Füllungsdrücken überlegen [35]. Ob ein erweitertes hämodynamisches Monitoring grundsätzlich notwendig ist, ist unklar. Am besten untersucht ist derzeit die Frage, ob ein hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter sinnvoll ist. Eine aktuelle Metaanalyse, in der insgesamt 11 Studien (davon 3 bei Patienten mit Sepsis oder ARDS) berücksichtigt sind, ergab jedoch keine Vorteile eines derartigen Monitorings [37]. Von den meisten Experten wird jedoch der Einsatz eines erweiterten Monitorings (Echokardiographie, transpulmonale Indikatorinduktion, Pulmonalarterienkatheter) bei Patienten, die mit einfachen Maßnahmen nicht umgehend stabilisiert werden können, empfohlen.

Das prinzipielle Anstreben eines sehr hohen (supranormalen) O₂-Angebots durch den Einsatz hoch dosierter Catecholamine kann nicht empfohlen werden [13]. Eine Erhöhung des O₂-Angebots sollte individuell entschieden werden und ist immer dann gerechtfertigt, wenn Zeichen einer peripheren Minderversorgung bestehen (ScvO₂ < 70% oder Erhöhung des Serumlactat-Werts). Eine generelle Empfehlung für den geeigneten Perfusionsdruck ist ebenfalls nicht möglich. Auch dieser muss individuell titriert werden.

Volumentherapie

Obwohl durch Studienergebnisse nicht zu belegen, wird eine Volumentherapie heute als erste Maßnahme empfohlen. Idealerweise sollte, bevor vasoaktive Substanzen eingesetzt werden, eine *adäquate myokardiale Vorlast* vorhanden sein. Aufgrund der derzeitigen Datenlage [4, 5, 36] wird der Einsatz von *kristallinen* oder *kolloidalen Lösungen* als gleichwertig empfohlen, wobei zu beachten ist, dass beim Einsatz von kris-

tallinen Lösungen deutlich höhere Volumina verabreicht werden müssen.

Die Gabe von *Humanalbumin* im Rahmen der Volumentherapie kann aufgrund der hohen Kosten und fehlender Evidenz nicht empfohlen werden. Die Unterschätzung des primären Volumenbedarfs ist vermutlich einer der häufigsten Fehler in der initialen Therapie der Sepsis. Für die initiale Phase der Volumentherapie, und wenn valide Parameter zur Einschätzung der myokardialen Vorlast nicht verfügbar sind, wird die Gabe von 500 bis 1 000 ml kristallinen oder 300 bis 500 ml kolloidalen Lösungen alle 30 Minuten unter engmaschiger Kontrolle der Kreislaufsituation (arterieller Blutdruck, Diurese, Zeichen der Hypervolämie) empfohlen.

Positiv inotrope Substanzen

Zur Therapie einer häufig vorliegenden septischen Kardiomyopathie und zur Erhöhung eines zu niedrigen Herzzeitvolumens ist der Einsatz einer primär beta-1-mimetischen Substanz sinnvoll. *Dobutamin* wird heute als Catecholamin der Wahl empfohlen [3, 7, 15, 39]. Im Vergleich zu Dopamin führt Dobutamin zu einem höheren Herzzeitvolumen [45]. Dobutamin bewirkt eine Zunahme des hepatischen Blutflusses (HBF) und der Perfusion der Magenmukosa (tonometrische Messung des pH-Werts der Magenmukosa (pH_i)) [11, 22, 30, 38]. Der verbesserte HBF unter Dobutamin-Therapie ist jedoch eine Folge des erhöhten globalen Blutflusses [33]. Eindeutige Hinweise, dass mit Dobutamin bei septischen Patienten selektiv die Perfusion des Splanchnikusgebietes verbessert werden kann, fehlen. Im Vergleich zu niedrig dosiertem Dopamin führte Dobutamin zwar nicht zu einer Erhöhung der Diurese, bewirkte jedoch eine *Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate* [8].

Erythrozytentransfusionen

Da die Kreislauftherapie bei septischen Patienten eine adäquate O₂-Versorgung zum Ziel hat, ist es naheliegend, die Indikation zur Transfusion von Ery-

throzyten großzügig zu stellen. Eine Untersuchung von Hebert et al. [12] zeigte jedoch, dass bei kritisch kranken Patienten, die entlang eines restriktiven Transfusionsprotokolls (Hb 7–9 g/dl) behandelt wurden, eine geringere Sterblichkeit zu beobachten war als bei Patienten, die entlang eines liberalen Transfusionsprotokolls (Hb 10–12 g/dl) therapiert wurden. Ursächlich hierfür sind die ungünstigen Effekte auf die Mikrozirkulation insbesondere bei älteren Erythrozytenkonzentraten [23] und die Herabsetzung der immunologischen Kompetenz durch die Verabreichung von Fremdblut [14].

Allerdings stammen alle Daten, die für einen zurückhaltenden Umgang mit Fremdblut sprechen, aus Untersuchungen, in denen nicht-leukozytendepletiertes Blut verwendet wurde. Darüber hinaus wurde in der Untersuchung von Hebert et al. ein hoch selektiertes Patientengut untersucht.

Eine Evidenz-basierte Empfehlung zum geeigneten Transfusionstrigger bei Sepsis ist deshalb heute nur schwer möglich. In Anlehnung an die Untersuchung von Rivers et al. wird in den Leitlinien der „surviving sepsis campaign“ empfohlen, dass bei Patienten, die trotz adäquater Volumentherapie eine $ScvO_2 < 70\%$ aufweisen, ein Hämatokrit $> 30\%$ angestrebt werden sollte. Andererseits wird in Anlehnung an die oben genannten Daten von Hebert et al. bei Patienten, die keinen Hinweis auf ein ungenügendes O_2 -Angebot haben, der restriktive Umgang mit Blut (Hb 7–9 g/dl) empfohlen.

Nach Meinung des Autors sollte aufgrund der unklaren Datenlage grundsätzlich versucht werden, mit Erythrozytentransfusionen *restriktiv* umzugehen, doch sollte eine Gabe von Erythrozyten zur Erhöhung des O_2 -Angebots aber immer dann erfolgen, wenn nach Anwendung der weniger problematischen Interventionen (Volumengabe und Einsatz von Dobutamin) Zeichen der peripheren Minderversorgung ($ScvO_2 < 70\%$ oder Erhöhung des Serumlactat-Werts) weiter bestehen.

Vasopressoren

Norepinephrin

In aktuellen Empfehlungen werden *Norepinephrin* (Noradrenalin; Arterrenol®) und *Dopamin* als gleichwertige Vasopressoren zur Erhöhung des Perfusionsdrucks bei Sepsis empfohlen [7, 39]. Ältere Empfehlungen einer deutschen Expertenkommission sowie die noch nicht publizierten Empfehlungen der Deutschen Sepsis-Gesellschaft favorisieren jedoch eindeutig *Norepinephrin* als geeigneten Vasopressor [3]. Grundlage hierfür ist eine Reihe von ungünstigen Effekten von Dopamin. Schon früh konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass aufgrund einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses mit einer Verschlechterung der Oxygenierung der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa des Darms gerechnet werden muss [10]. Derart ungünstige Effekte von Dopamin auf die gastrointestinale Perfusion sind mittlerweile auch in klinischen Untersuchungen für verschiedene Dosierungen von Dopamin gezeigt worden [25]. Ferner ist bekannt, dass Dopamin die Konzentration verschiedener Hormone der neurohypophysären Achse senken kann, was möglicherweise die Ursache für eine oft therapeutisch nicht zu beherrschende Katabolie ist. Des Weiteren kann Dopamin über eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormonen die myokardiale und vaskuläre Funktion beeinträchtigen [42].

Epinephrin

Obwohl auch Epinephrin (Adrenalin; z. B. Suprarenin®) im septischen Schock eine Stabilisierung des Kreislaufs bewirken kann [2], sollte auf diese Substanz verzichtet werden. Der Grund hierfür ist, dass Epinephrin zu einer selektiven Minderperfusion im Splanchnikusgebiet führt [6, 21, 28].

Vasopressin

Vasopressin (nur als Import verfügbar) führt zu einer V_1 -Rezeptor-vermittelten Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration. Eine Reihe von Untersuchungen hat zeigen können,

dass Vasopressin zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit septischem Schock eingesetzt werden kann [9, 16, 31, 32, 40], insbesondere auch dann noch, wenn mit Norepinephrin keine adäquate Stabilisierung mehr zu erreichen ist. Die eindrucksvollen Effekte, die in der Regel mit dem synthetischen Vasopressin-Analog Terlipressin erreicht wurden, sollten jedoch nicht zu einem unkritischen Einsatz dieser Substanz führen. Im Rahmen einer längerfristigen Anwendung von Vasopressin bleibt eine Reihe von Fragen offen. Eine wichtige Frage ist, ob Vasopressin zur Therapie einer Hypotonie im Sinne eines Vasopressors oder aber zur Substitution bei einem absoluten oder relativen Vasopressin-Mangel eingesetzt werden sollte. Dass ein solcher Vasopressin-Mangel bei septischen Patienten sehr häufig vorliegt, ist gut belegt [19]. Ob eine Substitutionstherapie sinnvoll ist und ob es einen qualitativen Unterschied zwischen einer niedrig dosierten Substitutionstherapie und einer höher dosierten Vasopressor-Therapie gibt, ist nicht eindeutig geklärt.

Obwohl Vasopressin in höherer Dosierung ($> 0,04$ E./min) bei schwersten Schockzuständen eine Stabilisierung der globalen Hämodynamik ermöglicht, ist doch davon auszugehen, dass dieses mit einer Verschlechterung der Perfusionsverhältnisse auf Ebene der Mikrozirkulation erkauft wird [18, 24, 44]. Auch für niedrig dosiertes Vasopressin wurden ungünstige Effekte auf die intestinale Perfusion gezeigt [43]. Vasopressin sollte deshalb auf keinen Fall eingesetzt werden, um Norepinephrin zu ersetzen. Ein Einsatz von Vasopressin ist zurzeit nur im Sinne einer Ultima Ratio bei anderweitig nicht zu stabilisierenden Patienten gerechtfertigt, wobei die Dosierung so niedrig wie möglich gewählt werden sollte.

Weitere Catecholamine zur selektiven Verbesserung der Organperfusion

Sowohl niedrig dosiertes Dopamin zur Verbesserung der Nierenfunktion als auch *Dopexamin* (Dopacard®) zur Ver-

Tab. 1. Wesentliche Maßnahmen der Volumen- und Catecholamin-Therapie bei Sepsis

Volumentherapie
Kristalline und kolloidale Lösungen sind gleichwertig, kein Humanalbumin; z. B. 300 bis 500 ml kolloidale oder 500 bis 1 000 ml kristalline Lösungen alle 30 min unter Kontrolle von Parametern der globalen und regionalen Perfusion (Herzfrequenz, MAD, Lactat, Diurese, ScvO ₂). Wenn Effektivität der Volumentherapie unsicher oder Verdacht auf Hypervolämie besteht, Erweiterung des Monitorings erwägen (volumetrische Parameter sind den Füllungsdrücken überlegen).
Dobutamin
Erhöhung des Herzzeitvolumens, wenn Zeichen der peripheren Minderperfusion bestehen (z. B. ScvO ₂ < 70 %, Lactat, Diurese). Keine generelle Anhebung des Herzzeitvolumens auf vordefinierte Werte.
Transfusion
Transfusion von Erythrozyten, wenn trotz Volumen- und Dobutamin-Therapie ScvO ₂ < 70 %.
Norepinephrin
Norepinephrin-Gabe, um einen Mitteldruck von > 65 mm Hg zu erreichen. Bei einigen Patienten sind höhere MAD angezeigt (dies muss individuell, z. B. unter Kontrolle der Diurese, ermittelt werden).

besserung der intestinalen Perfusion sind propagiert worden.

Das Konzept einer *niedrig dosierten Dopamin-Therapie* zur Prävention oder Therapie eines Nierenversagens ist bis heute jedoch nicht bewiesen. Im Rahmen einer Multicenterstudie [1], die in Australien und Neuseeland durchgeführt wurde, wurde versucht, einen positiven Effekt von niedrig dosiertem Dopamin auf die Nierenfunktion bei Intensivpatienten zu belegen. In dieser prospektiven und Plazebo-kontrollierten Untersuchung an insgesamt 328 Patienten konnten aber keinerlei günstige Effekte auf Parameter der Nierenfunktion, auf die Häufigkeit der Anwendung von Nierenersatzverfahren oder auf Parameter wie Liegedauer und Überlebensrate gezeigt werden. Der im klinischen Alltag manchmal zu beobachtende Diurese-steigernde Effekt von niedrig dosiertem Dopamin ist vermutlich Ausdruck eines verbesserten Herzzeitvolumens, denn auch in niedriger Dosierung hat Dopamin bereits einen beta-1-mimetischen Effekt [27]. Ähnliche Effekte können auch mit anderen beta-mime-

tisch wirkenden Catecholaminen induziert werden. So konnte beispielsweise, wie erwähnt, für Dobutamin in niedriger Dosierung zwar keine Erhöhung der Diurese, aber eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate gezeigt werden [8]. Da Dopamin in niedriger Dosierung somit keinerlei günstige Effekte aufweist, andererseits die oben genannten ungünstigen Effekte von Dopamin auch in niedriger Dosierung zu erwarten sind, wird der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin zur Prophylaxe oder Therapie einer Nierenfunktionsstörung in den meisten Empfehlungen und Leitlinien abgelehnt [3, 7, 15, 39].

Dopexamin führt bei septischen Patienten zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Zur häufig postulierten Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung unter Dopexamin-Gabe muss herausgestellt werden, dass diese Befunde an nicht septischen Patienten erhoben wurden. Es handelt sich hierbei nicht um selektive Effekte auf die regionale Zirkulation, sondern um eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Rahmen der globalen Erhöhung des Herzzeitvolumens [17, 20].

Darüber hinaus konnte sowohl bei septischen [26] als auch bei kardiochirurgischen Patienten [41] eine Verschlechterung des pH_i unter Therapie mit Dopexamin beobachtet werden. Ob hierfür eine Umverteilung des Blutflusses auf Ebene der Mikrozirkulation – wie für Dopamin beschrieben – die Ursache ist, ist ungeklärt.

Die Effekte von Dopexamin auf die regionale Zirkulation, insbesondere auf das Splanchnikusgebiet, sind somit noch relativ widersprüchlich. Klinische Untersuchungen, die die Gabe von Dopexamin zur selektiven Verbesserung der Splanchnikusperfusion rechtfertigen, liegen nicht vor [3].

Schlussbemerkung

Die oben genannte Untersuchung von Rivers et al. hat eindrucksvoll gezeigt, dass relativ einfache intensivmedizinische Basismaßnahmen, sofern diese konsequent und engmaschig angewandt werden, in der Lage sind, die Prognose

der Patienten entscheidend zu beeinflussen. Nichtsdestotrotz kann manchmal eine durch Fakten nicht zu begründende Polypragmasie im Rahmen der Volumen- und Catecholamin-Therapie bei septischen Patienten beobachtet werden. Allein schon, weil der Einsatz weiterer, aber nicht gesicherter Maßnahmen im Rahmen der hämodynamischen Therapie das Risiko in sich birgt, dass die in **Tabelle 1** zusammengefassten Maßnahmen der initialen Stabilisierung weniger konsequent umgesetzt werden, sollte darauf vollständig verzichtet werden.

Volume and catecholamine therapy of septic shock

The prognosis of patients with septic shock can be crucially influenced by relatively simple and basic measures of intensive medicine, provided that these measures are applied consequently and close meshed. Nevertheless, in the volume and catecholamine therapy of septic patients sometimes a non-justified polypragmasy can be observed.

Keywords: Sepsis, volume therapy, catecholamines, intensive medicine

Literatur

- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139–43.
- Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990;98:949–53.
- Burchardi H, Briegel J, Eckart J, Hasenfuß G, et al. Expertenforum: Hämodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed* 2000;41:562–631.
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200–10.
- Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001;135:205–8.
- De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659–67.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55.
- Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994;22:1919–25.
- Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant

- septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7–13.
10. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:214–20.
 11. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, et al. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:324–9.
 12. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–17.
 13. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, et al. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996;24:517–24.
 14. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003;54:908–14.
 15. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, Chalfin DB, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:639–60.
 16. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416–21.
 17. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, et al. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):775–9.
 18. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2646–50.
 19. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr., et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.
 20. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:86E–93E.
 21. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282–7.
 22. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, Sadoune LO, et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1649–54.
 23. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024–9.
 24. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 2003;97:1756–63.
 25. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758–65.
 26. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, et al. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999;27:2166–71.
 27. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, et al. The effects of low dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:31–7.
 28. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399–404.
 29. Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Withaut R, Stache N, et al. The heart in sepsis and MODS. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109(Suppl 1):3–24.
 30. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1684–8.
 31. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209–10.
 32. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576–82.
 33. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, et al. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997;86:818–24.
 34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
 35. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999;14:78–83.
 36. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961–4.
 37. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664–70.
 38. Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992;102:184–8.
 39. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1–134.
 40. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:487–93.
 41. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;74:149–54.
 42. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996;24:1580–90.
 43. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 2003;124:2256–60.
 44. Varga C, Pavo I, Lamarque D, Szepes Z, et al. Endogenous vasopressin increases acute endotoxin shock-provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;352:257–61.
 45. Vincent JL, Van der Linden P, Domb M, Blecic S, et al. Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg* 1987;66:565–71.

Probiotika bei Colitis ulcerosa?

Gerd Luippold, Tübingen

Bei einem 46-jährigen Patienten mit rezidivierenden Schüben einer Colitis ulcerosa soll zur Rezidivprophylaxe eine medikamentöse Remissionserhaltung eingeleitet werden. Aus der Vorgeschichte ist eine Unverträglichkeit von 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA-)Präparaten bekannt.

- Stellen die so genannten Probiotika eine therapeutische Alternative zur 5-ASA in der Remissionserhaltung dar?
- Welche Erkenntnisse gibt es zum Wirkungsmechanismus der Probiotika?
- Bei welchen weiteren Erkrankungen kann ein klinischer Nutzen der Probiotika angenommen werden?

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit ihren Leitsymptomen Diarrhö und Bauchschmerzen besitzen in der westlichen Welt eine steigende Inzidenz und Prävalenz. Im Verlauf treten akute Schübe und Remissionsphasen auf. Im Gegensatz zum Morbus Crohn wird bei der Colitis ulcerosa eine remissionserhaltende Therapie über mindestens zwei Jahre als sinnvoll und wirksam erachtet. Hierbei spielen die 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA-)Abkömmlinge (z. B. Mesalazin, Olsalazin) eine dominierende Rolle.

Als therapeutische Alternative wird das *Probiotikum* Escherichia coli Stamm Nissle 1917 empfohlen. Hierbei handelt es sich um einen apathogenen Erreger, der von dem Hygieniker Alfred Nissle während des Ersten Weltkriegs aus der Darmflora eines Soldaten, welcher

von einer Durchfallepidemie verschont blieb, isoliert wurde [1]. Probiotika sind definitionsgemäß lebende Mikroorganismen, die für den Wirt einen wissenschaftlich belegten gesundheitlichen Nutzen erbringen. Die Erreger müssen humanen Ursprungs sein und durch mikrobiologische, serologische, biochemische und molekulargenetische Faktoren klar definiert sein. Klinisch relevante Probiotika sind Lactobazillen, Bifidobakterien, das Mischpräparat VSL#3 und E. coli Nissle.

Der Einsatz von E. coli Nissle zur Remissionserhaltung bei der Colitis ulcerosa ist gut untersucht. In einer ersten Pilotstudie wurden 120 Patienten mit inaktiver Colitis entweder mit E. coli Nissle oder einem Mesalazin-haltigen Präparat behandelt. Über eine Beobachtungszeit von 12 Wochen war in beiden Therapiearmen die *Rückfallrate* ähnlich, die Differenz war nicht signifikant [2].

In einer späteren randomisierten, kontrollierten Studie wurden 116 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Nach Remissionsinduktion wurde eine Behandlung mit E. coli Nissle oder Mesalazin durchgeführt. Die Rezidivrate war nicht signifikant unterschiedlich und betrug in der E.-coli-Nissle-Gruppe 67 % und in der Gruppe, die Mesalazin erhielten, 73 % [3]. Die hohe

Probiotika bei Colitis ulcerosa?

Ja – die Therapie mit E. coli Nissle zur Remissionserhaltung kann entsprechend der aktuellen Datenlage empfohlen werden, insbesondere bei Unverträglichkeit von 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA-)Präparaten.

Rückfallquote führte zu einer weiteren Studie [4], in der 327 Patienten mit in Remission befindlicher Colitis ulcerosa über 12 Monate untersucht wurden. Die Rezidivrate betrug bei Gabe von E. coli Nissle 45 % und bei Mesalazin-Therapie 36 %. Statistisch konnte die Gleichwertigkeit beider Therapien gesichert werden.

Insgesamt dokumentiert die aktuelle Datenlage den wichtigen Stellenwert von E. coli Nissle, insbesondere bei Unverträglichkeit von 5-ASA-Derivaten. Als Tagesdosis von E. coli Nissle wird die zweimalige Gabe von magensaftresistenten Kapseln (Mutaflor®) mit jeweils 100 mg empfohlen. Dies entspricht pro Kapsel $2,5\text{--}25 \times 10^9$ vermehrfähigen Zellen.



Escherichia coli Stamm Nissle 1917 [Foto: Ardeypharm]

Priv.-Doz. Dr. med. Gerd Luippold, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Wilhelmstraße 56, 72074 Tübingen
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

Wie wirken Probiotika?

Als Wirkungsmechanismus der Probiotika wird die Blockierung von Rezeptoren in der Darmmukosa vermutet, die eine Adhärenz von pathogenen Bakterien verhindert.

Weitere postulierte Mechanismen sind eine Senkung des intestinalen pH-Werts, die Interaktion mit immunkompetenten Darmzellen und die Produktion von bakteriziden Substanzen [5].

Weitere Einsatzgebiete für Probiotika mit gesicherter Datenlage sind die Anwendung von Lactobacillus-Stämmen bei akuten viralen oder bakteriellen Diarrhöen von Kindern. Auch prophylaktisch scheint die Gabe von Lactobazillen das Risiko nosokomialer Diarrhöen bei Kleinkindern deutlich zu reduzieren.

Erste Daten zur Anwendung des Probiotika-Mischpräparats VSL#3 bei der so genannten Pouchitis zeigen einen

positiven Effekt sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe. Die Pouchitis ist eine nach Kolektomie und Anlage eines ileo-analen Pouch auftretende Entzündung der konstruierten „Neo-Ampulle“.

Die Bedeutung der Probiotika beim Colion irritabile ist bisher nicht eindeutig definiert. Dagegen ist die Effektivität von Probiotika zur Prävention von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen durch Metaanalysen belegt.

In den letzten Jahren ist die Liste der intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen, bei denen die Probiotika einen therapeutischen Effekt aufweisen, stetig länger geworden [5, 6].

Literatur

1. Nissle A. Behandlung von Diarrhoeen mit apathogenen E coli. *Klin Wochenschr* 1931;13:1456–9.
2. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia

coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853–8.

3. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635–9.
4. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23.
5. Bischoff SC, Manns MP. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. *Dtsch Arztebl* 2005;102: B630–7.
6. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:318–25.

AMT – Bücherforum

Arzneimittelanwendung für die Kitteltasche

Empfehlungen für die lokale und parenterale Applikation. Von Jürgen Krauß, Doris Unterreitmeier und Manfred Renz. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 400 Seiten. Kunststoff. 19,80 Euro.

Das Wissen zur Anwendung von peroral einzunehmenden Arzneimitteln ist vergleichsweise groß. Dagegen wird die Anwendung von Arzneistoffen in Arzneiformen, die lokal, parenteral oder inhalativ appliziert werden, oftmals durch mangelnde Angaben zur Dosierung, Pharmakokinetik oder Applikation erschwert. Dies betrifft insbesondere Zubereitungen zur äußerlichen Anwendung wie Salben, Pasten, Gele oder Lösungen, aber auch

Suppositorien, inhalative Arzneiformen, Injektabilia oder transdermale therapeutische Systeme.

Das Buch versucht diese Informationslücke zu schließen und soll insbesondere dem Apotheker, aber auch dem behandelnden Arzt Hilfestellung bei Fragen zur Anwendung dieser unterschiedlichen Arzneiformen bieten. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf Arzneimitteln, die in der öffentlichen Apotheke abgegeben werden. In Monographien werden für die diversen Arzneistoffgruppen zunächst Wirkungsmechanismus und die Anwendungsgebiete kurz dargestellt. Es folgen die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter, Dosierungen und gängige Konzentrationen einzelner Arzneistoffe. Anschließend findet eine Bewertung der Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit statt. Zum Schluss werden die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen,

Wechselwirkungen und Kontraindikationen sowie Wissenswertes zur Anwendung aufgeführt.

Das Buch bietet eine gute Zusammenstellung von Angaben, die für eine rationale topische Therapie relevant sind. Das Format des Buchs erlaubt das Mitführen in der Kitteltasche und somit eine schnelle Verfügbarkeit in der täglichen Praxis. Die einheitliche Monographieform, das übersichtliche Inhaltsverzeichnis und das ausführliche Sachregister erleichtern das schnelle Auffinden von Informationen. Vorweg gestellte Beratungshinweise zu den einzelnen Arzneiformen sind hilfreich, wengleich eine Bebilderung einzelner Sachverhalte (z. B. Anwendung von Dosieraerosolen oder therapeutischen Systemen) wünschenswert wäre.

*Priv.-Doz. Dr. med. Gerd Luippold,
Tübingen*

Spektrum der Infektionskrankheiten – Diagnostik, Verlauf und zeitgemäße Therapie

Band 1 und 2. Von Helmut Mittermayer und Franz Allerberger. Spitta Verlag GmbH & Co. KG, Balingen 2006. Gebunden. 209,- Euro.

Infektionskrankheiten sind nach wie vor weit verbreitet. Vermehrte Reisetätigkeit, immer ältere Menschen und Anpassungsfähigkeit der Erreger sind einige Gründe, warum diese Erkrankungen auch künftig eine wichtige Rolle in der ärztlichen Praxis spielen werden. Das in zwei Bänden erschienene Werk „Spektrum der Infektionskrankheiten“ ist von rund 70 Autoren, vorwiegend aus Österreich verfasst. Schwerpunkt des ersten Bandes bildet die detaillierte Beschreibung von mehr als 90 Erregern mit umfassenden diagnostischen Hinweisen, detaillierten Angaben zur Therapie und zu Prophylaxemaßnahmen. Das umfangreiche Kapitel „Therapie“ stellt die zur Verfügung stehenden Antiinfektiva dar, wobei auch detailliert pharmakokinetische Parameter in tabellarischer Form aufgeführt sind. Die Cephalosporine sind noch in Generationen und nicht in Gruppen, wie von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. empfohlen, eingeteilt. Neuere Entwicklungen wie Tigecyclin und Daptomycin sind zumindest mit kurzen Hinweisen berücksichtigt. Der Text wird durch Übersichtstabellen, vierfarbige Grafiken und Abbildungen sinnvoll ergänzt. Im zweiten Band sind Organsysteme und Infektionen aufgeführt, also beispielsweise Infektionen des zentralen Nervensystems, Infektionen der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems, des Harntrakts oder der Haut.

Ein Stichwortverzeichnis zu Beginn des ersten Bandes und Literaturhinweise am Ende jedes Kapitels, die man sich teilweise etwas umfangreicher wünscht, runden das zweibändige Werk ab. Der Preis von

209,- Euro dürfte allerdings einer weiten Verbreitung etwas „im Wege“ stehen.

sh

Asthmathherapie

Leitfaden einer pathogenetisch begründeten Behandlung. Von Claus Kroegel. 2., überarbeitete und erweiterte Aufl. ZETT-Verlag, Steinen 2005. [Reihe „Allergene – Allergien – Antiallergika“ Band 1]. 152 Seiten, 50 Abbildungen, 28 Tabellen. Gebunden. 28,50 Euro.

Asthma bronchiale wird zu einem immer größeren Problem in unserer Gesellschaft. Vor allem Kinder und Jugendliche, aber auch Erwachsene erkranken zunehmend an Asthma, das inzwischen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen der westlichen Industrienationen zählt. Zwar gibt es inzwischen zahlreiche Medikamente, die Abhilfe schaffen können. Tatsache ist jedoch, dass viele Asthmatiker diese Medikamente nicht bekommen und auch heute noch an Asthma versterben.

Die Ursache der medikamentösen Unterversorgung liegt jedoch nicht in den Sparmaßnahmen der Gesundheitsreform begründet, sondern darin, dass ein Asthma bronchiale häufig gar nicht erst diagnostiziert und somit auch nicht behandelt wird oder dass die Erkrankung diagnostiziert, aber nicht optimal behandelt wird. Diesen Wissensmissstand zu bekämpfen hat sich „Asthmathherapie – Leitfaden einer pathogenetisch begründeten Behandlung“ auf die Fahnen geschrieben.

Dieses Buch bietet dem Leser eine farbenfrohe Darstellung von Asthma bronchiale mit Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Der Autor leitet das didaktisch gut durchdachte Buch mit der Darstellung der Pathogenese ein, die anhand zahlreicher farbiger Abbildungen anschaulich präsentiert wird. Es folgt ein Kapitel über Dia-

gnostik, in dem ausführlich Anamnese und klinisch-apparative Untersuchungen vorgestellt werden. Hieran schließen sich drei Kapitel an, die untergliedert sind in anti-entzündliche Medikamente, bronchodilatatorische Medikamente und Medikamente mit ungesicherter antiasthmatischer Wirkung. In diesen Kapiteln werden Schritt für Schritt die einzelnen Medikamente der Asthmathherapie und deren klinischer Einsatz erklärt. Hervorzuheben sind dabei die praktischen Bezüge und klinischen Tipps, die alltägliche Probleme von Patient und behandelndem Arzt behandeln. Vor allem in den nächsten beiden Kapiteln, die den Prinzipien der Asthmathherapie und der praktischen Asthmathotherapie gewidmet sind, finden sich viele dieser Tipps zur Anregung der *Mitarbeit* und *Eigenverantwortung* des Patienten – zwei Aspekte, die grundlegende Säulen der Asthmathherapie darstellen. Ganz aktuell schließt das Buch mit Perspektiven in der Asthmathherapie ab. Hier werden experimentelle Ansätze vorgestellt, deren Bedeutung für die zukünftige Asthmathotherapie noch offen ist. Im Anhang werden in tabellarischer Form kurz und übersichtlich die wichtigsten, derzeit erhältlichen Asthma-Therapeutika vorgestellt.

Dieses Buch richtet sich eindeutig an den optisch orientierten Leser, der sich hier in einer Fülle farbig hinterlegter Tabellen und Merksprüche sowie zahlreicher bunter Abbildungen wiederfinden wird. Inhaltlich ist das Buch vor allem für praktisch tätige Ärzte und Apotheker ausgelegt, die Asthmapatienten betreuen. Es wendet sich aber auch an Medizinstudenten, die durch die praxisnahe und systematisch gegliederte Darstellung einen guten Ein- und Überblick über das Thema Asthma bronchiale erhalten.

Christina Breitbach, Wankheim

ACC.06 Atlanta, März 2006

55. Jahrestagung des American College of Cardiology

Berichterstattung: Susanne Heinzl, Stuttgart

EXTRACT-TIMI-25-Studie

Enoxaparin besser als unfraktioniertes Heparin bei Patienten nach Herzinfarkt

Patienten nach einem Herzinfarkt, die mit einem Fibrinolytikum behandelt werden, profitieren von der anschließenden antithrombotischen Behandlung mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (Clexane®) über etwa 8 Tage stärker als von der 48-stündigen Therapie mit unfraktioniertem Heparin. Allerdings wird der Nutzen durch eine höhere Rate schwerer Blutungen wieder eingeschränkt.

Hintergrund

Derzeit ist die Fibrinolyse noch das am häufigsten eingesetzte Therapieverfahren bei Patienten mit Herzinfarkt. Nach derzeitigen Leitlinien zur Behandlung von Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) wird nach Fibrinolyse routinemäßig der Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) über 48 h empfohlen. *Niedermolekulare Heparine* wie Enoxaparin sind bei stärkerer Wirkung einfacher anzuwenden. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter ist nicht erforderlich.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin wurden in der EXTRACT-TIMI-25-Studie (Enoxaparin and thrombolysis reperfusion for acute myocardial infarction treatment – Thrombolysis in myocardial infarction 25) bei fibrinoly-

sierten Patienten mit einem STEMI untersucht. Die Studie wurde von Sanofi-Aventis finanziert.

Design

Abbildung 1 zeigt das Design der Studie. Enoxaparin wurde mit einem bislang noch nicht verwendeten Dosierungsschema eingesetzt. So wurde bei Patienten im Alter über 75 Jahren auf den initialen Bolus verzichtet und das niedermolekulare Heparin nur alle 24 h statt alle 12 h gegeben. Die Therapie dauerte in den beiden Gruppen *unterschiedlich lang*: UFH wurde über etwa 48 h gegeben, Enoxaparin über etwa 8 Tage.

Endpunkte

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aus Gesamtsterblich-

keit und nichttödlichem Reinfarkt nach 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Kombination aus Gesamtsterblichkeit, nichttödlichem Reinfarkt oder kardialer Ischämie mit Revaskularisationsmaßnahme nach 30 Tagen und die Kombination aus Gesamtsterblichkeit, nichttödlichem Reinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall nach 30 Tagen.

Als *tertiäre* Endpunkte wurden unter anderem die verschiedenen Ereignisse allein oder in Kombination nach 48 Stunden und 8 Tage nach Therapiebeginn erfasst.

Bei den *Sicherheitsendpunkten* wurden die Zahl schwerer, mittelschwerer und leichter Blutungen registriert.

Patienten

In die Studie wurden zwischen Oktober 2002 und Oktober 2005 in 674 Zentren in 48 Ländern 20 479 Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome aufgenommen. Sie erhielten ein Fibrinolytikum nach Wahl des Arztes sowie Acetylsalicylsäure und wurden dann in eine der beiden Gruppen randomisiert und in einem aufwendigen Double-Dummy-Design behandelt. Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren, 77 % waren Männer. Der größte Teil wurde mit der heute üblichen Therapie (Betablocker, ACE-Hemmer, CSE-Hemmer) behandelt.

Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte mit einer Intention-to-treat-Analyse. **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse.

Das relative Risiko für den primären Endpunkt wurde durch Enoxaparin im Vergleich zu UFH signifikant um 17 % vermindert. Dies war vor allem auf eine Senkung der Reinfarktrate zurückzuführen. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht signifikant verringert.

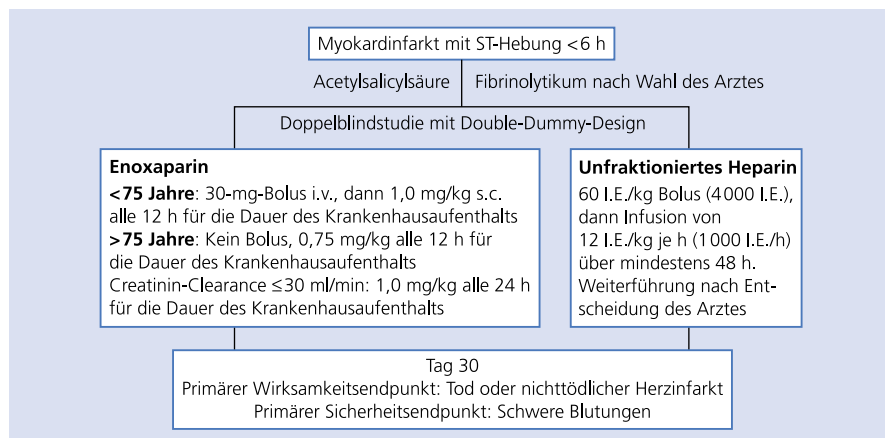


Abb. 1. Design der EXTRACT-TIMI-25-Studie

Tab. 1. Wirkung von Enoxaparin und UFH bei Patienten mit STEMI in der EXTRACT-TIMI-25-Studie (KI=Konfidenzintervall)

	Enoxaparin (n = 10256)	UFH (n = 10223)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt (Tod oder Reinfarkt nach 30 Tagen)	1017 (9,9%)	1123 (12,3%)	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Tod	708 (6,9%)	765 (7,5%)	0,92 (0,84–1,02)	0,11
Reinfarkt	309 (3,0%)	458 (4,5%)	0,67 (0,58–0,77)	<0,001
Sekundärer Endpunkt (Tod, Reinfarkt, Notfallrevaskularisation nach 30 Tagen)	1199 (11,7%)	1479 (14,5%)	0,81 (0,75–0,87)	<0,001
Revaskularisation	213 (2,1%)	286 (2,8%)	0,74 (0,62–0,88)	<0,001
Tertiärer Endpunkt (Tod oder Reinfarkt nach 48 h)	478 (4,7%)	531 (5,2%)	0,90 (0,80–1,01)	0,08
Tod	383 (3,7%)	390 (3,8%)	0,98 (0,85–1,12)	0,76
Reinfarkt	95 (0,9%)	141 (1,4%)	0,67 (0,52–0,87)	0,002
Tod, Reinfarkt, Notfallrevaskularisation nach 48 h	548 (5,3%)	622 (6,1%)	0,88 (0,79–0,98)	0,02

**Number needed to treat
EXTRACT-TIMI-25-Studie**

Primärer Endpunkt:
Absolute Risikoreduktion = 2,4 %
NNT = 49
Sekundärer Endpunkt:
Absolute Risikoreduktion = 2,8 %
NNT = 36

Auffallend an dieser Studie ist die unterschiedliche Dauer der Therapie, in der UFH-Gruppe etwa 48 h, in der Enoxaparin-Gruppe rund 8 Tage. Es handelt sich dadurch nicht um einen Head-to-Head-Vergleich der beiden Substanzen, sondern um einen Vergleich zweier Regime. Die bessere Wirkung wie auch die höhere Blutungsrate in der Enoxaparin-Gruppe kann durchaus durch die längere Therapie bedingt sein, wenngleich die 48-h-Werte – zu diesem Zeitpunkt handelt es sich noch um einen Head-to-Head-Vergleich – ebenfalls eine Überlegenheit des NMH zeigen. Die Ergebnisse dieser Studie gelten auch nicht für Patienten mit mäßig schweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen, da diese ausgeschlossen waren.

Die Ergebnisse waren über alle Subgruppen konsistent.

Der „Head-to-Head-Vergleich“ im tertiären Endpunkt nach 48 h zeigt, dass die Wirkung rasch nachzuweisen ist. Hier war das relative Risiko für einen Reinfarkt in der Enoxaparin-Gruppe um 33 % geringer.

Während Enoxaparin in den Wirksamkeitsendpunkten überlegen war, ergab der *Sicherheitsendpunkt* eine signifikant höhere Zahl von schweren, mittelschweren und leichten Blutungen in der Enoxaparin-Gruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand in der Zahl der intrakraniellen Blutungen.

In drei vor der statistischen Auswertung der Studie festgelegten *Nettonutzen-Berechnungen* zeigte sich aber, dass die Vorteile der Behandlung mit Enoxaparin diese Nachteile signifikant überwogen (**Abb. 2**).

Werden 1000 fibrinolytierte Herzinfarkt-Patienten mit Enoxaparin behandelt, können im Vergleich zur Behandlung mit UFH

- 15 Reinfarkte,
- 7 Revaskularisationen und
- 6 Todesfälle vermieden werden.

Fazit

Die EXTRACT-TIMI-25-Studie ergänzt die bisherigen Enoxaparin-Studien, die eine Überlegenheit des NMH bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) im Vergleich zu UFH ergeben haben. Enoxaparin kann bei allen Patienten mit Herzinfarkt als Antithrombotikum angewendet werden.

Ein direkter Vergleich mit den gleichzeitig veröffentlichten Daten der OASIS-5- und -6-Studien ist nicht möglich, weil Enoxaparin in der EXTRACT-TIMI-25-Studie in einem anderen Dosierungsschema angewendet worden ist.

Quellen

Antman EM. Enoxaparin and thrombolysis reperfusion for acute myocardial infarction treatment – EXTRACT-TIMI-25. ACC.06, Atlanta, 14. März 2006.
Antman EM, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477–88.
Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for patients with acute coronary syndromes – new opportunities. N Engl J Med 2006;354:1524–7.
www.TIMI.org

EXTRACT-TIMI-25-Studie

- + Große randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie
- + Primärer Endpunkt erreicht
- + Nettonutzen nach drei vordefinierten Kriterien nachgewiesen
- Erhöhung der Blutungsrate
- Unterschiedliche Therapiedauer in den beiden Gruppen
- ! Anderes Dosierungsregime von Enoxaparin bei Patienten über 75 Jahren und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

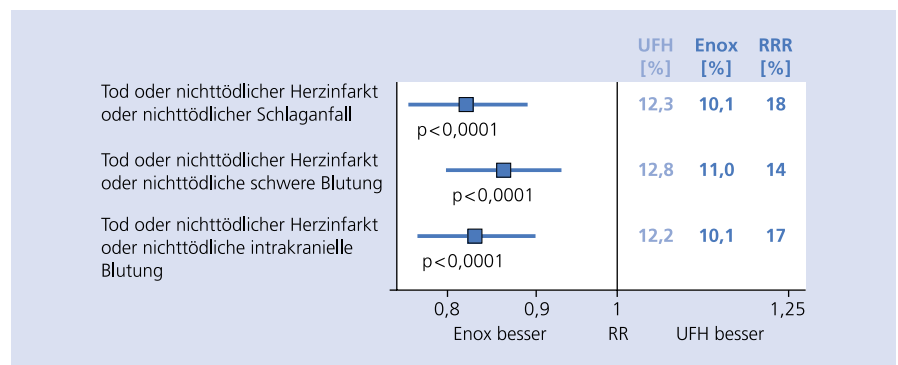


Abb. 2. Klinischer Netto-Nutzen in der EXTRACT-TIMI-25-Studie nach 30 Tagen (UFH = unfractioniertes Heparin, Enox = Enoxaparin, RRR = relative Risikoreduktion)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

OASIS-6-Studie

Fondaparinux bei Patienten nach Herzinfarkt besser als Heparin oder Plazebo

Das Pentasaccharid Fondaparinux reduzierte bei Patienten nach einem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI), vor allem Patienten ohne perkutane koronare Intervention (PCI), das Risiko für die Sterblichkeit und einen Reinfarkt signifikant im Vergleich zu einer Standardtherapie aus unfraktioniertem Heparin (UFH) oder Plazebo. Die Blutungsrate und die Zahl der Schlaganfälle wurde nicht erhöht.

Hintergrund

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein Faktor-Xa-Hemmer, der einmal täglich in fixer Dosis von 2,5 mg gegeben wird und sich bei der Prävention venöser Thromboembolien als deutlich wirksamer als das niedermolekulare Heparin Enoxaparin erwiesen hat.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) verringerte Fondaparinux im Vergleich zu Enoxaparin das Risiko für mäßig schwere und schwere Blutungen, was in geringerer Sterblichkeit, weniger Herzinfarkten und Schlaganfällen resultierte. Deshalb wurden nun in der OASIS-6-Studie (Organisation to assess strategies for ischaemic syndrome), einer internationalen randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie, Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux im Vergleich zur Stan-

dardtherapie aus unfraktioniertem Heparin (UFH) oder Plazebo bei Patienten mit Herzinfarkt (ST-Hebungsinfarkt) untersucht.

Design

In einem randomisierten, doppelblinden Double-Dummy-Design wurden die Patienten innerhalb der ersten 12 Stunden nach Eintritt der Infarktsymptome einer Fibrinolyse, einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder keiner Reperfusionstherapie unterzogen. Sie wurden dann nach Entscheidung des Arztes in zwei Gruppen stratifiziert:

1. Gruppe 1 – keine Indikation für UFH: Diese Patienten erhielten randomisiert Fondaparinux oder Plazebo.
2. Gruppe 2 – Indikation für UFH: Diese Patienten erhielten randomisiert Fondaparinux oder UFH

Fondaparinux wurde in einer Dosierung von 2,5 mg einmal täglich über 8 Tage appliziert. Die UFH-Patienten erhielten einen Bolus mit 60 I.E./kg, dann eine Infusion mit 12 I.E./kg je Stunde über 24 bis 48 Stunden.

Die Studie wurde von Sanofi-Aventis, Organon und GlaxoSmithKline finanziert.

Endpunkte

Primäres Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob Fondaparinux einer Standardtherapie in Prävention von Tod und erneutem Infarkt in den ersten 30 Tagen nach einem Infarkt überlegen ist. Die Sicherheit hinsichtlich schwerer Blutungen wurde bis Tag 9 ausgewertet. **Sekundäre Zielparameter** waren die Wirksamkeit bis Tag 9, Tag 90 und Tag 180. Ferner gehörten hierzu kleinere und größere Blutungen.

Patienten

In die Studie wurden in 41 Ländern in 447 Zentren insgesamt 12 029 Patienten zwischen August 2003 und September 2005 innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome aufgenommen. 6036 Patienten waren in der Fondaparinux-Gruppe, 6056 in der Kontrollgruppe.

Die Patienten erhielten zu über 95 % Acetylsalicylsäure, rund 58 % wurden mit Clopidogrel/Ticlopidin behandelt, 84 % mit Betablockern, knapp 75 % mit Lipidsenkern. Die Fondaparinux-Gabe erfolgte also zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt primäre und sekundäre Wirksamkeitseindpunkte der Studie.

Das relative Risiko für den primären Endpunkt wurde in der Fondaparinux-Gruppe signifikant um 14 % gesenkt, das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod um 13 % und für einen Reinfarkt um 19 %, wobei dieser letzte Parameter nicht signifikant war.

Die Ergebnisse waren auch bei Betrachtung der verschiedenen Strata konsistent.

Der Nutzen wurde am Tag 9 sichtbar und hielt mindestens bis Tag 180 an.

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte der OASIS-6-Studie (Kontrolle=Plazebo oder unfraktioniertes Heparin)

	Fondaparinux (n=6 036)	Kontrolle (n=6 056)	Hazard- Ratio	95%- Konfidenz- intervall	p-Wert
Primärer Endpunkt nach 30 Tagen					
Tod oder Reinfarkt	585 (9,7 %)	677 (11,2 %)	0,86	0,77–0,96	0,008
Tod	470 (7,8 %)	540 (8,9 %)	0,87	0,77–0,98	0,026
Reinfarkt	142 (2,5 %)	175 (3,0 %)	0,81	0,65–1,01	0,057
Sekundärer Endpunkt nach 9 Tagen					
Tod oder Reinfarkt	444 (7,4 %)	537 (8,9 %)	0,83	0,73–0,94	0,003
Tod	368 (6,1 %)	425 (7,0 %)	0,87	0,75–1,00	0,043
Reinfarkt	92 (1,6 %)	136 (2,3 %)	0,87	0,52–0,88	0,004
Sekundärer Endpunkt nach 90 oder 180 Tagen					
Tod oder Reinfarkt	756 (13,4 %)	857 (14,8 %)	0,88	0,79–0,97	0,008
Tod	598 (10,5 %)	674 (11,6 %)	0,88	0,79–0,99	0,029
Reinfarkt	200 (3,8 %)	245 (4,6 %)	0,81	0,67–0,97	0,026
Schwere Blutungen nach 9 Tagen	61 (1,0 %)	79 (1,3 %)	0,77	0,55–1,08	0,13

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Number needed to treat

OASIS-6-Studie

Primärer Endpunkt:

Absolute Risikoreduktion = 1,5 %

NNT = 67

Sekundärer Endpunkt (9 Tage):

Absolute Risikoreduktion = 1,5 %

NNT = 66

Insbesondere Patienten nach Fibrinolyse oder ohne Reperfusionstherapie profitierten von Fondaparinux. Bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen, war wegen Katheterthrombosen kein Nutzen von Fondaparinux nachweisbar. Die Katheterthrombose kann weitgehend durch UFH vermieden werden, und diese Patienten können problemlos auch noch mit Fondaparinux behandelt werden.

Schwere Blutungen traten in der Fondaparinux-Gruppe zwar seltener auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Unklar ist, warum in Stratum 1 in der Placebo-Gruppe mehr schwere Blutungen (n=44, 1,6%) als in der Fondaparinux-Gruppe (n=28, 1,0%) auftraten.

In dieser bisher größten an Infarktpatienten durchgeführten Studie zeigte sich also, dass Fondaparinux Sterblichkeit und Reinfarktrate bei Patienten

nach Herzinfarkt im Vergleich zu Standardtherapie mit oder ohne UFH ohne gleichzeitige Erhöhung des Blutungsrisikos signifikant reduziert. Werden 1 000 Infarktpatienten mit Fondaparinux behandelt, können

- 11 Todesfälle,
- 8 Myokardinfarkte,
- 2 Schlaganfälle und
- 3 schwere Blutungen vermieden werden.

Fazit

Die OASIS-6-Studie ergänzt nun die Ergebnisse der OASIS-5-Studie, in der eine Gleichwertigkeit von Fondaparinux und Enoxaparin bei Patienten mit NSTEMI nachgewiesen werden konnte bei gleichzeitig niedrigerer Blutungsrate in der Fondaparinux-Gruppe.

Die OASIS-6-Studie ist eine sehr große Studie, die aber auch ein kompliziertes Design aufweist. Der mit Fondaparinux nachgewiesene Nutzen für Patienten ohne Koronarintervention ist allerdings gegen eine gemischte Vergleichsgruppe gezeigt, sie erhielt Placebo oder UFH. Außerdem wurden die Patienten in der Fondaparinux-Gruppe 8 Tage lang behandelt, während die Standardtherapie nur über 48 Stunden gegeben wurde. Es handelt sich hier nicht um den direkten

OASIS-6-Studie

- + Große randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie
- + Primärer Endpunkt erreicht
- + Keine Erhöhung der Blutungsrate
- Vergleich gegen gemischte Gruppe mit UFH und Placebo
- Unterschiedliche Therapiedauer in den beiden Gruppen
- Kompliziertes Studiendesign

Vergleich zweier Substanzen, sondern um den Vergleich verschiedener Therapieregime.

Das Design der Studie ist kompliziert – und wird der Gruppe um Salim Yusuf eine Vielzahl weiterer Auswertungen und Publikationen ermöglichen.

Quellen

Yusuf S. MICHELANGELO: Organisation to assess strategies in ischemic syndromes (OASIS) 6 trial. ACC.06, Atlanta, 14. März 2006.

The OASIS-6 trial group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2006;295:1519–30.

Califf RM. Fondaparinux in ST-Segment elevation myocardial infarction. The drug, the strategy, the environment or all of the above. JAMA 2006;295:1579–80.

www.phri.ca/oasis6

tylsalicylsäure hemmt die Thrombozytenfunktion über die Hemmung der Prostaglandin-Synthese. Clopidogrel wirkt als ADP-Antagonist auf einem anderen Weg.

Eine relativ kurzfristige kombinierte Gabe der beiden Therapieprinzipien hatte sich in verschiedenen Studien (z.B. CAPRIE, COMMIT) bei Patienten nach Infarkt, Schlaganfall oder peripherer Verschlusskrankheit als sinnvoll erwiesen, um die Rate erneuter Ereignisse und die Zahl der Rehospitalisierungen zu verringern.

Ziel

In der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance) sollte nun untersucht werden, ob eine längere kombinierte Gabe

CHARISMA-Studie

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei Hochrisikopatienten nicht sinnvoll

Eine längere duale antithrombotische Therapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren, aber ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nicht sinnvoll. Bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen kann durch die Kombination das absolute Risiko für einen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingten Tod um 1,2% verringert werden (p<0,04). Dies ergab die CHARISMA-Studie mit 15 603 Patienten.

Hintergrund

Atherothrombotische Veränderungen der koronaren, zerebralen oder peripheren arteriellen Gefäße sind die häufigste Ursache der kardiovaskulären Morbidität und Letalität. Den Thrombozyten

wird bei der Atherothrombose eine zentrale Rolle zugeschrieben. Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure erwies sich als sinnvoll, um bei Patienten mit einer bestimmten Risikokonstellation ischämische Ereignisse zu vermeiden. Ace-

von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel bei Hochrisikopatienten für ein atherothrombotisches Ereignis die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität im Vergleich zu Placebo verringert und wie häufig es bei diesen Patienten zu schweren Blutungen kommt.

Design

Interventionelle, randomisierte, doppelblind durchgeführte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design zur Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie aus Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure.

Patienten

In die Studie wurden in 32 Ländern in 768 Zentren 15603 Männer und Frauen aufgenommen, die mindestens 45 Jahre alt waren und mindestens einer von vier verschiedenen Risikokategorien zugeordnet werden konnten:

- Dokumentierte koronare Herzkrankheit und/oder
- Dokumentierte zerebrovaskuläre Erkrankung und/oder
- Dokumentierte arterielle Verschlusskrankheit und/oder
- Zwei schwerwiegende oder ein schwerwiegender plus ein leichter oder drei leichtere Risikofaktoren

Therapie

Alle Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (75 bis 162 mg/d) behandelt. Zusätz-

lich erhielten sie randomisiert Clopidogrel (75 mg/d, n=7802) oder Placebo (n=7801). Die Studie war endpunktgesteuert, sie dauerte so lange, bis 1040 primäre Endpunktereignisse aufgetreten waren. Die Patienten wurden im Median 28 Monate beobachtet.

Endpunkte

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Sekundäre Endpunkte waren die Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Letalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, transienter ischämischer Attacke oder Revaskularisierungsmaßnahme sowie diese Komponenten jeweils einzeln.

Primärer Verträglichkeitsendpunkt war die Zahl schwerer Blutungen. Weitere Endpunkte waren die Zahl tödlicher Blutungen, primärer intrakranieller Blutungen und mäßig schwerer Blutungen.

Ergebnisse

Die demographischen Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren, knapp 30 % waren Frauen. Über 55 % der Patienten wurden mit Betablockern, über 60 % mit ACE-Hemmern, rund 76 % mit CSE-Hemmern und etwa 36 % mit Calciumantagonisten behandelt.

Wie **Tabelle 1** zeigt, war die Kombination aus Clopidogrel und Acetylsäure

CHARISMA-Studie

- + Große randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie
- + Klares Ergebnis: Langfristige duale antithrombotische Therapie für die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht geeignet, in erster Linie nicht geeignet für die Primärprävention
- Subklassen-Spezifikation in den Publikationen des Designs und auf der NIH-Seite (www.clinicaltrials.gov) nicht erwähnt
- Im Trend höhere kardiovaskuläre Letalität mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure
- Signifikant mehr mäßig schwere Blutungen mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure

licylsäure *nicht* wirksamer als Acetylsalicylsäure allein. Myokardinfarkte, Schlaganfälle und kardiovaskulär bedingte Todesfälle traten in der Kombinationsgruppe nicht signifikant seltener auf. Darüber hinaus *erhöhte* die Kombination das Risiko für mäßig schwere Blutungen signifikant. Schwere Blutungen waren zwar nicht signifikant häufiger in der Clopidogrel-Gruppe, der Trend sollte jedoch zur Vorsicht Anlass geben.

Als überraschend wurde das Ergebnis einer Subgruppenanalyse bezeichnet. Die Subgruppen waren zwar in den bisherigen Publikationen des Designs nicht dargestellt, sie sollen jedoch vor

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte [n (%)] in der CHARISMA-Studie (95%-KI=95%-Konfidenzintervall)

	Clopidogrel plus ASS (n=7802)	Placebo plus ASS (n=7801)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	534 (6,8%)	573 (7,3%)	0,93 (0,83–1,05)	0,22
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	1301 (16,7%)	1395 (17,9%)	0,92 (0,86–0,995)	0,04
Alle Todesfälle	371 (4,8%)	374 (4,8%)	0,99 (0,86–1,14)	0,90
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle	238 (3,1%)	229 (2,9%)	1,04 (0,87–1,25)	0,68
Myokardinfarkt	147 (1,9%)	159 (2,0%)	0,92 (0,74–1,16)	0,48
Schlaganfall	149 (1,9%)	185 (2,4%)	0,80 (0,65–0,997)	0,05
Hospitalisierung	866 (11,1%)	957 (12,3%)	0,90 (0,82–0,98)	0,02
Verträglichkeitsendpunkte				
Schwere Blutungen	130 (1,7%)	104 (1,3%)	1,25 (0,97–1,61)	0,09
Tödliche Blutungen	26 (0,3%)	17 (0,2%)	1,53 (0,83–2,82)	0,17
Primäre intrakranielle Blutungen	26 (0,3%)	27 (0,3%)	0,96 (0,56–1,65)	0,89
Mäßig schwere Blutungen	164 (2,1%)	101 (1,3%)	1,62 (1,27–2,10)	<0,001

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Entblindung und statistischen Auswertung definiert worden sein.

Bei den so genannten symptomatischen Patienten (n=12153), die an einer definierten kardiovaskulären Erkrankung litten, kam es zu einer knapp signifikanten Senkung des primären Endpunkts (6,9% versus 7,9%, relative Risikoreduktion 12%, p=0,046). Die kardiovaskuläre Letalität wurde nicht signifikant verändert.

In der so genannten asymptomatischen Gruppe (n=3284) dagegen nahmen in der Kombinationsgruppe die Sterblichkeit und die Rate schwerer Blutungen zu. Diese Patienten sollten also nicht mit der dualen antithrombotischen Therapie behandelt werden.

Fazit

In der Charisma-Studie konnte bei der Gesamtgruppe der eingeschlossenen Patienten keine Überlegenheit der dualen antithrombotischen Therapiestrategie gezeigt werden. Die Antwort ist damit klar: Die langfristige Kombinationstherapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure ist für die in der Studie eingeschlossenen Patienten nicht sinnvoll.

Aufgrund der Ergebnisse der unter Experten allerdings heftig diskutierten Subgruppenanalyse könnte die Kombination in der Sekundärprävention bei Patienten mit manifesten atherothrombotischen Erkrankungen nützlich sein. Zumindest entsprechen die Ergebnisse den bisher für diese Patientengruppe

vorliegenden Daten, so dass hier keine Änderung der Therapie angezeigt ist.

In der Primärprävention ist die duale Strategie nicht angezeigt, hier scheint sie nach derzeitigem Stand der Kenntnis eher nachteilige Wirkungen zu haben.

Quellen

Bhatt D. Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance (CHARISMA). ACC.06, Atlanta, 12. März 2006.
 Bhatt D, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:(Online publiziert am 12. März 2006).
 Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. N Engl J Med 2006;354:(Online publiziert am 12. März 2006).

ASTEROID

Intensive LDL-Cholesterol-Senkung führt zu Plaque-Regression

Eine sehr intensive Senkung der LDL-Cholesterol-Konzentration mit dem CSE-Hemmer Rosuvastatin (in Deutschland nicht im Handel) über zwei Jahre führte zu einer Regression atherosklerotischer Plaques. Dies konnte in der offenen ASTEROID (A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden) mit intravaskulärer Ultraschalluntersuchung gezeigt werden.

Hintergrund

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Senkung der LDL-Cholesterol-Spiegel die Progression einer Arteriosklerose aufhalten kann. Bisher gab es aber noch keinen Nachweis einer Regression. Dies sollte nun in der ASTEROID untersucht werden.

Design

Offene Studie mit 507 Patienten, die sich wegen einer instabilen Angina pectoris oder einer anderen Indikation einer

Koronarangiographie unterziehen mussten. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einer Obstruktion, das das Gefäß um mindestens 20% verengte. Alle Patienten hatten in den letzten 12 Monaten keinen CSE-Hemmer über längere Zeit erhalten. Alle Patienten wurden mit 40 mg Rosuvastatin täglich über zwei Jahre behandelt. Laborparameter und klinische Daten wurden alle drei Monate erhoben. Nach zwei Jahren wurde erneut eine intravenöse Ultraschalluntersuchung mit Vermessung der

Gefäße durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte verblindet.

Die Studie wurde von AstraZeneca finanziert.

Endpunkte

Primäre Endpunkte waren die prozentuale Änderung im Atherom-Volumen und die Änderung im nominalen Atherom-Volumen in einem 10-mm-Subsegment, das am stärksten betroffen war.

Ergebnisse

Von 507 Patienten wurden in 53 Zentren die Ausgangsdaten erhoben, nach zwei Jahren konnten 349 Patienten erneut untersucht werden. Die LDL- und HDL-Cholesterol-Konzentrationen wurden extrem stark verändert (**Tab. 1**).

Die mit IVUS gemessenen primären Endpunkte wurden signifikant durch die Rosuvastatin-Therapie geändert:

- Prozentuales Atherom-Volumen: -0,79% (p<0,001)
- Nominales Atherom-Volumen in 10 mm der stärksten befallenen Gefäßstelle: -5,6 mm³ (p<0,001)

Auch im sekundären Endpunkt zeigte sich eine signifikante Wirkung von Rosuvastatin.

Bei 64 bis 78% der Patienten konnte damit gezeigt werden, dass die intensive LDL-Cholesterol-Senkung zu einer Regression der atherosklerotischen Veränderungen führte. Die beobachteten

Tab. 1. Lipidveränderungen in der ASTEROID (n=349)

	Ausgangswert	Therapie	Änderung	p-Wert
Gesamt-Cholesterol	204 mg/dl	133,8 mg/dl	-33,8%	<0,001
LDL-Cholesterol	130,4 mg/dl	60,8 mg/dl	-53,2%	<0,001
HDL-Cholesterol	43,1 mg/dl	49,0 mg/dl	+14,7%	<0,001
Triglyceride	152,2 mg/dl	121,2 mg/dl	-14,5%	<0,001
LDL/HDL	3,2	1,3	58,5%	<0,001

ten Nebenwirkungen waren die bei einer CSE-Hemmer-Therapie üblichen Reaktionen.

Fazit

Erstmals konnte gezeigt werden, dass durch aggressive Änderung der Fettstoffwechselfparameter eine Regression atherosklerotischer Veränderungen erzielt werden kann. Die Studie wurde – aus ethischen Gründen – offen durchge-

führt. Die Verblindung der Auswertung sollte aber die Qualität der Ergebnisse sichern. Die Ergebnisse legen nahe, dass LDL-Cholesterol-Werte nicht nur auf einen bestimmten Zielwert gesenkt, sondern so weit wie möglich verringert werden sollten.

In weiteren Studien muss nun allerdings gezeigt werden, ob diese Regression sich auch in klinischen Parametern niederschlägt.

Quellen

Nissen SE. ASTEROID. The effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. ACC.06, Atlanta, 13. März 2006.
 Nissen SE, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556–65.
 Blumenthal RS, Kapur NK. Can a potent statin actually regress coronary atherosclerosis? JAMA 2006;295:1583–4.

HOPE-2-Studie

Homocystein-Senkung senkt kardiovaskuläres Risiko nicht

Eine Einnahme von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ über fünf Jahre senkt zwar erhöhte Homocystein-Spiegel bei Hochrisikopatienten; die kardiovaskuläre Letalität, die Zahl der Herzinfarkte und Schlaganfälle werden jedoch nicht beeinflusst. Damit liegt nach der Norvit-Studie die zweite randomisierte klinische Studie vor, in der bei Hochrisikopatienten kein Nutzen einer Homocystein-Senkung durch B-Vitamine gezeigt werden konnte.

Hintergrund

In vielen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass erhöhte Homocystein-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall einhergehen. Die im September 2005 beim Europäischen Kardiologenkongress in Stockholm vorgestellte Norvit-Studie (siehe Arzneimitteltherapie 2005;23:402) brachte mit ihrem negativen Ergebnis die Homocystein-Theorie allerdings ins Schwanken. Mit der HOPE-2-Studie (The heart outcomes prevention evaluation) liegt nun die zweite randomisierte, doppelblind durchgeführte, Plazebo-kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung vor.

Design

In die Studie wurden Männer und Frauen im Alter ab 55 Jahren mit stabiler chronischer Gefäßerkrankung oder Diabetes mellitus plus weiteren Risikofaktoren aufgenommen. Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits Folsäure über 0,2 mg/d einnahmen oder an einer Erkrankung litten, die es unwahrscheinlich machte, dass der Patient die Studie beenden konnte. Ran-

domisiert erhielten sie über 5 Jahre Plazebo (n=2764) oder eine Kombination von Folsäure 2,5 mg, Vitamin B₆ 50 mg und Vitamin B₁₂ 1 mg in einer Tablette (n=2758).

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität, Myo-

kardinfarkt und Schlaganfall am Ende der Therapie. Als weitere Endpunkte wurden weitere kardiovaskuläre Ereignisse und die Häufigkeit von Krebserkrankungen ausgewertet.

Patienten

Die 5522 Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt, 28 % waren Frauen. Die demographischen Daten der beiden Gruppen waren gut vergleichbar. Viele Patienten wurden zusätzlich mit Acetylsalicylsäure, Betablockern, ACE-Hemmern, Lipidsenkern und anderen kardiovaskulär wirkenden Pharmaka behandelt, wobei der Prozentsatz im Verlauf der fünfjährigen Studiendauer stieg.

Ergebnisse

Der Plasma-Homocystein-Spiegel sank in der Vitamin-Gruppe signifikant von 12,2 µmol/l auf 9,7 µmol/l, während er in der Plazebo-Gruppe von 12,2 µmol/l

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte der HOPE-2-Studie (RR = Risikoreduktion, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall)

	Vitamine (n = 2758)	Plazebo (n = 2764)	RR (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Letalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall	519 (18,8%)	547 (19,8%)	0,95 (0,84–1,07)	0,41
Kardiovaskuläre Letalität	276 (10,0%)	291 (10,5%)	0,96 (0,81–1,12)	0,59
Myokardinfarkt	341 (12,4%)	349 (12,6%)	0,98 (0,85–1,14)	0,82
Schlaganfall	111 (4,0%)	147 (5,3%)	0,75 (0,59–0,97)	0,03
Gesamtsterblichkeit	470 (17,0%)	475 (17,2%)	0,99 (0,88–1,13)	0,94
Kardiovaskuläre Letalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und Revaskularisierung	900 (32,6%)	890 (32,2%)	1,03 (0,94–1,13)	0,57
Instabile Angina pectoris (hospitalisiert)	268 (9,7%)	219 (7,9%)	1,24 (1,04–1,49)	0,02
Herzinsuffizienz (hospitalisiert)	202 (7,3%)	174 (6,3%)	1,18 (0,96–1,44)	0,12
Revaskularisierung	458 (16,6%)	422 (15,3%)	1,10 (0,96–1,26)	0,16
Krebserkrankungen	358 (13,0%)	340 (12,3%)	1,06 (0,91–1,23)	0,47
Krebs als Todesursache	94 (3,4%)	95 (3,4%)	0,99 (0,74–1,33)	0,94

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

auf 12,9 µmol/l stieg. **Tabelle 1** zeigt die primären und sekundären Endpunkte der Studie.

Die Behandlung mit Folsäure plus B-Vitaminen hatte also keinen Effekt auf den primären und die sekundären Endpunkte der Studie, auch in verschiedenen vordefinierten Subgruppen fanden sich keine Unterschiede. Lediglich die Zahl der Schlaganfälle ging in der Verumgruppe zurück, dagegen litten mehr Patienten an instabiler Angina pectoris.

Fazit

Mit der HOPE-2-Studie liegen nun nach der Norvit- (Norwegian vitamin trial) und der VISP-Studie (Vitamin intervention for stroke prevention) die Ergeb-

nisse der dritten prospektiven, randomisierten Untersuchung vor, in der kein klinischer Effekt durch die Senkung der Homocystein-Spiegel mit Folsäure und B-Vitaminen bei Risikopatienten gezeigt werden konnte. Aber es wäre zu einfach, damit die Homocystein-Theorie für ungültig zu erklären. Zu einfach ist möglicherweise auch die Schlussfolgerung, dass Folsäure als Homocystein-Senker das atherosklerotische Risiko vermindert. Dieser Therapieansatz wird offensichtlich dem komplizierten metabolischen Netzwerk von Oxidations- und Methylierungsreaktionen nicht gerecht.

Deshalb muss nach anderen Methoden zur Senkung der Homocystein-Spiegel gesucht werden, denkbar wäre eine Ver-

stärkung des Homocystein-Metabolismus zu Cystein in der Leber und/oder eine Verstärkung der Ausscheidung.

Quellen

Lonn E. Homocysteine lowering in high risk chronic stable vascular disease. The heart outcome prevention evaluation (HOPE) 2 trial. ACC.06, Atlanta, 15. März 2006.
 The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006;354:1567–77.
 Loscalzo J. Homocysteine trials – clear outcomes for complex reasons. N Eng J Med 2006;354:1629–32.

Reach-Register

Häufig kardiovaskuläre Ereignisse bei atherothrombotischer Erkrankung

Trotz modernen Therapiemöglichkeiten ist die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen hoch. Dies zeigen die Ein-Jahres-Daten des Reach-Registers.

Das Reach-Register (Reduction of atherothrombosis for continued health) ist eine internationale Datenbank, in der die Häufigkeit atherothrombotischer Erkrankungen und mit der Atherothrombose verknüpfte Risikofaktoren in der Praxis erfasst werden. Zudem werden Patientencharakteristika erfasst und die Verfahren, wie die Erkrankungen in verschiedenen Ländern diagnostiziert und behandelt werden. Man möchte mit Hilfe dieser Daten erfahren, wie hoch das Langzeitrisiko dieser Patienten insgesamt und in den einzelnen Subgruppen ist.

Das Reach-Register wird von Sanofi-Aventis und Bristol-MyersSquibb finanziell unterstützt.

Das Reach-Register wurde im Dezember 2003 begonnen. 5473 Ärzte in 44 Ländern haben Daten von mehr als 67000 Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen erfasst. Aufgenommen werden Patienten im Mindestalter

von 45 Jahren, die folgende Kriterien erfüllen:

- Dokumentierte zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall) und/oder
- Dokumentierte Koronarerkrankung (Angina pectoris, Herzinfarkt, nach Stent, Bypass-Operation) und/oder
- Dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder
- Mindestens drei der folgenden Risikofaktoren
 - Männer über 65, Frauen über 70 Jahre
 - Raucher mit mehr als 15 Zigaretten/Tag
 - Diabetes mellitus
 - Hypercholesterolämie
 - Diabetische Nephropathie
 - Hypertonie
 - Asymptomatische Carotisstenose
 - Mindestens eine Plaque in der Arteria carotis

Die Basisdaten des Registers wurden im Januar 2006 im JAMA [JAMA

Tab. 1. Patienten, die nach 1 Jahr Beobachtungszeit im Reach-Register ausgewertet werden konnten

Diabetiker	44,1 %
Hypertoniker	81,5 %
Hypercholesterolämie	72,1 %
Übergewicht (BMI 25–30)	40,0 %
Adipositas (BMI >30)	29,9 %
Frühere Raucher	41,7 %
Aktuelle Raucher	15,2 %

2006;295:180–9] publiziert: Von den 67888 Patienten waren zu Beginn der Erfassung knapp 50% auf Betablocker und ACE-Hemmer eingestellt, 78,6% nahmen eine antithrombotische Therapie und 75,2% Lipidsenker.

Nach einem Jahr standen die Daten von 63129 Patienten weltweit zur Auswertung zur Verfügung (**Tab. 1**). Das Durchschnittsalter lag bei 68,9 Jahren, 64% waren Männer,

Die Auswertung der Daten (**Tab. 2**) zeigt, dass die Ereignisrate bei diesen Patienten trotz moderner Therapie hoch ist:

- Pro Jahr treten 3,5% schwere Ereignisse (kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) auf.
- Einer von 8 Patienten muss pro Jahr wegen kardiovaskulärer Erkrankungen hospitalisiert werden.

Die Zahl schwerer Ereignisse steigt mit der Zahl der verschiedenen Krankheits-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lokalisationen beim einzelnen Patienten stark, und zwar von 1,5 % mit einer Krankheitslokalisation (z. B. Angina pectoris) auf 7,1 % bei Patienten mit koronarer, zerebrovaskulärer und peripherer atherothrombotischer Erkrankung. Die Zahl der Interventionen ist hoch, so werden bei den Koronarpatienten 5 % perkutane Interventionen oder Bypass-Operationen durchgeführt und bei den Patienten mit peripherer Erkrankung sind in über 10 % Interventionen erforderlich. Die Amputationsrate liegt bei 1,3 % in einem Jahr. Wenig überraschend: Die jährliche Ereignisrate wird unter anderem durch das Alter, das Geschlecht und lokale Gegebenheiten beeinflusst.

IDEA

Taillenumfang und BMI sind unabhängige Risikofaktoren

Die IDEA-Studie (International day for the evaluation of abdominal obesity), die eine Zufallsstichprobe mit 170 000 Personen von 6 000 Allgemeinpraktikern in 63 Ländern einbezog, zeigt die weltweit hohe Prävalenz der abdominalen Adipositas. Ein hoher Taillenumfang ist unabhängig vom Körpermassenindex (BMI) und unabhängig vom Alter mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung verbunden.

Die abdominale Adipositas gilt als sehr risikoträchtig, weil das Bauchfett ein wichtiger Produzent verschiedener Zytokine und metabolisch schädlicher Substanzen ist. Sie ist häufig Grundlage des metabolischen Syndroms, das durch Übergewicht, Fettstoffwechsel- und Kohlenhydratstoffwechsel-Störungen charakterisiert ist.

In der IDEA-Studie, einer internationalen epidemiologischen Querschnittsstudie in 63 Ländern in 5 Kontinenten sollte die Prävalenz der abdominalen Adipositas, gemessen am Taillenumfang, in einer unselektierten Population konsekutiver Patienten ermittelt werden, die eine Zufallsstichprobe von Allgemeinärzten an zwei vorab festgelegten halben Tagen aufsuchten. Die Erhebung wurde von Sanofi-Aventis finanziert.

Von 168 159 Patienten lagen vollständige Daten vor. Die Prävalenz von star-

Tab. 2. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse nach 1 Jahr Beobachtungszeit im Reach-Register

	Gesamt (n=63 129)	Symptomatisch (n=51 685)	Risikofaktoren (n=11 444)
Kardiovaskulär bedingter Tod	1,5 %	1,7 %	0,6 %
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	1,2 %	1,2 %	0,8 %
Nicht tödlicher Schlaganfall	1,6 %	1,8 %	0,8 %

Die Daten des Reach-Registers zeigen, dass die Atherothrombose als Erkrankung des ganzen Menschen betrachtet werden muss, es ist nicht sinnvoll, nur auf das Herz, das ZNS oder die Beine zu sehen. Leidet ein Patient an KHK, ist immer auch an eine zerebrovaskuläre und/oder eine periphere Erkrankung und umgekehrt zu denken. Je vielfältiger ein Patient betroffen ist, umso höher

ist sein Risiko, ein schweres zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden, und umso intensiver muss er betreut und therapiert werden.

Quelle

Steg PG. One-year cardiovascular event rates in a global contemporary registry > 68000 outpatients with atherothrombosis: the reduction of atherothrombosis for continued health (Reach) registry results. ACC.06, Atlanta, 12. März 2006.

len, und zwar INSPIRE ME (International study of prediction of intraabdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intraabdominal adiposity) und INSPIRE ME/IAA (INSPIRE ME intraabdominal adiposity). In INSPIRE ME sollen weitere epidemiologische Zusammenhänge zwischen kardiometabolischen Risikofaktoren und kardiovaskulären Ereignissen sowie Diabetes mellitus Typ 2 untersucht werden. In der zweiten Studie sollen prospektiv neu auftretende kardiovaskuläre Ereignisse oder Typ-2-Diabetes-Erkrankungen erfasst werden und ihr Zusammenhang mit intraabdominaler Adipositas (gemessen mit CT-Scan) untersucht werden.

Quellen

Hafner S. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The international day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA) survey. AAC.06, Atlanta, 14. März 2006.

Pressekonferenz IDEA. Atlanta, 14. März 2006.

kem Übergewicht (BMI > 30) in den verschiedenen Regionen war sehr unterschiedlich, während ein BMI zwischen 25 und 30 in allen Regionen mit einer Häufigkeit von etwa 30 % beobachtet wurde. Die Analyse der Ergebnisse zeigte, dass der Taillenumfang selbst ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, und zwar unabhängig vom BMI und vom Alter. Nahm der Taillenumfang um 14 cm bei Männern und um 14,9 cm bei Frauen zu, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung von 21 % auf 40 %.

Die Daten der IDEA-Studie bestätigen die weite Verbreitung der viszeralen Adipositas und erhärten damit die Befunde der Interheart-Studie.

Die IDEA-Studie ist der erste Teil eines epidemiologischen Programms, in dem noch zwei weitere Studien folgen sol-

Klinische Studien

Kosten-Nutzen-Analyse bei akutem Koronarsyndrom

Kombination von Clopidogrel plus ASS verlängert Leben bei vertretbaren Kosten

Bei Hochrisikopatienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt erhöht sich durch Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS) die QALY-Zeit (Quality-adjusted life year) um einen Monat im Vergleich zu nur mit ASS behandelten Patienten. Die zusätzlichen Kosten bewegen sich mit 15400 US-Dollar per QALY in vergleichbarem Rahmen wie unter anderen Therapieoptionen für diese Hochrisikopatienten.

Die CURE-Studie (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events) ergab eine Überlegenheit einer kombinierten Gabe des Plättchen-Hemmers Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) plus Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe in der Prävention des kombinierten Endpunkts Mykardinfarkt, Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt. In einer gesundheitsökonomischen Studie sollte nun die *Kosten-effektivität* der Kombinationstherapie bei diesen Hochrisikopatienten untersucht werden.

In einem Markov-Modell wurden unter anderem basierend auf den Ergebnissen der CURE-Studie und dem zu erwartenden Verlauf der Erkrankung eine einjährige Behandlung mit Clopidogrel plus ASS (75 mg/d + 325 mg/d) gefolgt von einer ASS-Monotherapie und eine von Beginn an durchgeführte Monotherapie mit 325 mg/d ASS simuliert und für beide Behandlungsregime eine Kosten-Nutzen-Analyse für die gesamte Lebenszeit des Modellpatienten erstellt. Patienten, die ausschließlich mit ASS behandelt wurden, lebten nach dem Ereignis durchschnittlich 9,51 QALYs

(Quality-adjusted life years) und verursachten Kosten von 127700 US-Dollar. Die zusätzliche Gabe von Clopidogrel erhöhte die Lebenserwartung um etwa einen Monat auf 9,61 QALYs bei Kosten von 129300 US-Dollar. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für Clopidogrel plus ASS verglichen mit ASS allein betrug 15400 US-Dollar pro QALY. Die Ein-Jahres-Analyse erwies sich in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen als robust.

Inwieweit sich die Ergebnisse auf eine länger als ein Jahr durchgeführte Kombinationstherapie ausdehnen lassen, hängt von einer Veränderung des Risikos für die Patienten sowie einer möglicherweise ansteigenden Blutungsrate ab. Dazu liegen bisher keine Daten vor.

Diskussion und Fazit

Eine über ein Jahr durchgeführte Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS verlängert die qualitätsadjustierte Lebenszeit des Patienten um einen Monat bei Kosten von 15400 US-Dollar für jedes Jahr (QALY) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie. Die vorliegende Kosten-Nutzen-Analyse kommt zu vergleichbaren Ergebnissen wie beispielsweise für eine Behandlung

mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren bei Stent-Implantation für eine ähnliche Gruppe von Risikopatienten. Bei einer Verlängerung der Kombinationsbehandlung über zwei Jahre hinaus sinkt die Kosteneffektivität. Dies gilt zumindest für den „statistischen Normpatienten“, bei dem das Risiko für ein erneutes Koronareignis über einen längeren Zeitraum abnimmt und bei dem die Schutzwirkung durch Clopidogrel durch das erhöhte Blutungsrisiko im Verlauf der Zeit aufgehoben wird. Die erhöhten Kosten einer Kombinationsbehandlung waren nur zum geringen Teil auf die Ausgaben für die Medikamente selbst zurückzuführen. Einen erheblichen Kostenanteil bei den kombiniert behandelten Patienten hatte die medizinische Betreuung während der verlängerten Lebenszeit, dazu kamen Ausgaben für die Behandlung von möglichen Blutungen.

Die in dieser Studie gefundene Kosteneffektivität kann nicht auf andere Herzpatienten mit einem niedrigeren Risiko übertragen werden. Hier haben bereits andere Studien keine Unterschiede bei der Kosten-Nutzen-Analyse einer Kombinations-therapie im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie zeigen können.

Quelle

Schleinitz MD, et al. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Antimykotika

Empirische Therapie bei Kindern mit febriler Neutropenie

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) ist bei Kindern mit persistierender febriler Neutropenie mindestens so gut wirksam wie liposomales Amphotericin B bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. Dies ergab eine retrospektive Studie mit 26 Kindern im Durchschnittsalter von knapp fünf Jahren.

Das Echinocandin Caspofungin ist für die empirische Therapie bei Erwachsenen mit febriler Neutropenie zugelassen, Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern mit febriler Neutropenie lagen bislang nicht vor. In einer retrospektiven Untersuchung wurden Daten von Kindern analysiert, die an einem Blutkrebs erkrankt und entweder mit liposomalem Amphotericin B oder Caspofungin behandelt worden waren. 13 der 26 Patienten litten an akuter lymphoblastischer, fünf an akuter myeloblastischer Leukämie. Die Körpertemperatur lag im Median bei 38 °C. Die Neutropenie dauerte in der Gesamtgruppe 6 Tage, in der Amphotericin-B-Gruppe 10 und in der Caspofungin-Gruppe 5 Tage. Als komplettes Ansprechen galt eine Beseitigung aller Erkrankungszeichen und Symptome. Als wirksam galt die Behandlung dann, wenn folgende Punkte erfüllt waren:

- Fiebersenkung während der Neutropenie
- Keine Infektion während oder sieben Tage nach Behandlung
- Beseitigung der Pilzinfektion nachgewiesen
- Kein Absetzen der Therapie wegen Unverträglichkeiten oder Therapieversagen

Wie **Tabelle 1** zeigt, dauerte die Neutropenie in der Amphotericin-B-Gruppe länger als in der Caspofungin-Gruppe, auch die Dauer der Antibiotika-Therapie war unterschiedlich. Die Dauer der antimykotischen Therapie und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus waren in der Caspofungin-Gruppe ebenfalls kürzer.

Die Wirksamkeit war in beiden Gruppen ähnlich, 12 von 13 Patienten erfüllten jeweils alle vier Kriterien. In der

Amphotericin-B-Gruppe wurde die Behandlung bei einem Kind nach vier Tagen abgebrochen, in der Caspofungin-Gruppe wurde die Therapie bei einem Kind auf Voriconazol umgestellt. Die Verträglichkeit war in der Caspofungin-Gruppe besser, nur ein Kind hatte eine Hypokaliämie, während es in der Am-

photericin-B-Gruppe sieben Kinder waren, zusätzlich wurde dort noch bei zwei Kindern eine Hyponatriämie registriert.

Fazit: Diese erste Studie zur Wirksamkeit von Caspofungin bei Kindern zeigt, dass das Echinocandin mindestens so wirksam ist wie liposomales Amphotericin B, die Verträglichkeit scheint besser zu sein. Die Ergebnisse sollten in prospektiv angelegten, größeren Untersuchungen bestätigt werden.

Quelle

Khayat N, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy in children with persistently febrile neutropenia. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Tab. 1. Caspofungin vs. liposomales Amphotericin B bei Kindern mit persistierender febriler Neutropenie

	Gesamt (n = 26)	Amphotericin B (n = 13)	Caspofungin (n = 13)
Alter [Jahre]	5 (0,3–14)	4 (0,4–14)	5 (0,3–14)
Körpertemperatur [°C], Median	38 (36–40)	38 (36–40)	38 (37–40)
Neutropeniedauer [Tage]	6 (2–25)	10 (2–22)	5 (2–25)
Antibiotische Therapie			
Patienten [n]	24 (92 %)	11 (85 %)	13 (100 %)
Dauer [Tage]	66 (2–28)	8 (4–28)	4 (2–13)
Antimykotische Therapie			
Dauer [Tage]	9 (2–28)	12 (5–28)	9 (2–15)
Hospitalisierung [Tage]	20 (9–59)	28 (11–59)	19 (9–47)

Schmerztherapie

Oxcarbazepin bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie wirksam

Oxcarbazepin ist bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wirksam. So eine Placebo-kontrollierte Studie. Direkte Vergleichsstudien mit anderen wirksamen Arzneimitteln gibt es bisher nicht.

Etwa 20 bis 25 % aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine diabetische Polyneuropathie, die sehr häufig mit neuropathischen Schmerzen einhergeht. Belegt in der Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie sind trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin (Lyrica®) sowie retardierte Opioide. Oxcarbazepin (z. B. Tri-

leptal®) ist eine Modifikation von Carbamazepin und hat bei der Behandlung der Epilepsie ein etwas besseres Nebenwirkungsprofil als Carbamazepin.

In eine multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen seit mindestens sechs Monaten eine diabetische Polyneuropathie mit neuropathischen Schmerzen bestand und die auf einer

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

visuellen Analogskala zwischen 0 und 100 eine Schmerzintensität von > 50 angaben. Die Initialdosis von Oxcarbazepin betrug 300 mg pro Tag und die Substanz wurde dann über einen Zeitraum von vier Wochen langsam auf eine Enddosis von 1 800 mg täglich aufdosiert. 146 Patienten wurden randomisiert, davon 69 in die Oxcarbazepin-Gruppe und 77 in die Plazebo-Gruppe. Der primäre Zielparameter war eine Veränderung der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala nach 16 Wochen Behandlungsdauer. Die Messung der Schmerzintensität erfolgte über elektronische Tagebücher.

Patienten, die mit Oxcarbazepin behandelt wurden, hatten eine signifikant größere Schmerzreduktion auf der visuellen Analogskala als Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden (-24,3 Punkte vs. -14,7 Punkte, $p=0,01$). Responder, das heißt Patienten mit einer Schmerzreduktion um mehr als 50 % waren 35,2 % in der Oxcarbazepin-Gruppe und 18 % in der Plazebo-Gruppe ($p=0,05$). Daraus ergibt sich eine Number needed

to treat von 6,0. Typische Nebenwirkungen von Oxcarbazepin in der Titrationsphase waren:

- Schwindel (45 %)
- Kopfschmerzen (25 %)
- Übelkeit (23 %)
- Benommenheit (12 %)
- Müdigkeit (12 %)
- Tremor (4 %)

In der Verum-Gruppe brachen 19 Patienten, in der Plazebo-Gruppe 6 Patienten die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Kommentar

Diese multizentrische, Plazebo-kontrollierte randomisierte Studie belegt, dass Oxcarbazepin in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wirksam ist. Die Studie zeichnet sich durch eine realistische Beobachtungsphase von 12 Wochen aus und benutzte wegen der Nebenwirkungen von Oxcarbazepin eine Titrationsphase. In dieser Studie fanden sich dieselben Nebenwirkungen von Oxcar-

bazepin, wie sie aus der Epilepsiebehandlung bekannt sind. 4 % der Patienten entwickelten eine Hypo-natriämie, so dass beim Einsatz dieser Substanz regelmäßige Elektrolytkontrollen notwendig sind. Leider gibt es bisher keine direkten Vergleichsstudien mit den einzelnen Antikonvulsiva, wie Gabapentin, Pregabalin und Lamotrigin mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin in der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Solche direkten Vergleichsstudien wären dringend notwendig, um anhand von Wirksamkeit und Nebenwirkungen den Stellenwert der einzelnen Substanzen in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen festlegen zu können.

Quelle

Dogra S, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Europ J Pain* 2005;9:543-54.

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

Neu in der AMT: Tabellen zu Arzneimitteln in der klinischen Entwicklung

In der Rubrik „Referiert & kommentiert: Aus Forschung & Entwicklung“ können Sie sich über Arzneimittel in der klinischen Entwicklung informieren. In Tabellen haben wir jetzt für Sie indikationsbezogen viel versprechende Arzneistoffe zusammengestellt. Die aufgeführten Arzneistoffe zeichnen sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus aus und befinden sich bereits in Phase II oder III der klinischen Entwicklung, sie sind also bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Auf der nächsten Seite finden Sie die erste Tabelle zur Therapie von Diabetes mellitus.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:

<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie von Diabetes mellitus – eine Auswahl viel versprechender Substanzen

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
Muraglitazar (BMS298585), Pargluva®, BMS [1–3]	Insulin-Sensitizer, Beeinflussung des Glucose- und Lipid-Stoffwechsels, PPAR _{α/γ} -Agonist: Prävention, Verzögerung Diabetes mellitus Typ 2, Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetikern und metabolischem Syndrom	Reduktion Insulin-Resistenz durch u. a. Steigerung der Fettsäure-Utilisation in Leber und weißem Fettgewebe, Reduktion „Fettüberladung“ der Muskeln, (Nüchternblutzucker-, LDL-Cholesterol- und Triglycerid-Wert-Senkung, HDL-Cholesterol-Wert-Steigerung)	Orale Gabe; C _{max} nach 1–6 h; t _{1/2} 19–27 h	Gewichtszunahme, Ödeme, vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse?	Phase-III läuft, die FDA verlangt zusätzliche Sicherheitsinformationen (Oktober 2005)	Verbesserung der Insulin-Resistenz = positive Beeinflussung eines zentralen Risikofaktors über Eingriff in Lipid- und Glucose-Stoffwechsel, Zusatznutzen gegenüber PPAR _γ -Agonisten unklar
Sitagliptin (MK-0431), Januvia®, Merck & Co., Inc., New Jersey, USA (in Deutschland: MSD Sharp & Dohme GmbH) [3–6]	Orale Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-IV)-Hemmer: Diabetes mellitus Typ 2	Indirekte Aktivierung des Inkretin-Systems durch Hemmung des Inkretin-Abbaus über DPP-IV; über die Inkretine (z. B. GLP-1) z. B. Stimulation der Insulin-Sekretion des Pankreas bei erhöhten Blutzuckerspiegeln	Orale Gabe	Schnupfen, verstopfte Nase, Hals- und Kopfschmerzen, Diarrhö, Gelenkschmerzen	Phase-III läuft, Zulassungsantrag in USA eingereicht	Innovativ, vielversprechend, Verbesserung/Erhalt Beta-Zellfunktion, keine Gewichtszunahme, geringeres Risiko für Hypoglykämien, keine Übelkeit; geplant ist auch direkte Kombination mit Metformin (MK-431A)
Tesaglitazar (AZ 242), Galida®, AstraZeneca [3, 7]	Insulin-Sensitizer, Beeinflussung des Glucose- und Lipid-Stoffwechsels, PPAR _{α/γ} -Agonist: Prävention, Verzögerung eines Diabetes mellitus Typ 2, Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetikern und metabolischem Syndrom	Reduktion Insulin-Resistenz durch u. a. Steigerung der Fettsäure-Utilisation in Leber und weißem Fettgewebe, Reduktion „Fettüberladung“ der Muskeln, (Nüchternblutzucker-, LDL-Cholesterol- und Triglycerid-Wert-Senkung, HDL-Cholesterol-Wert-Steigerung); aktive Form ist S-Enantiomer	Orale Gabe; C _{max} nach ca. 1 h; lineare Pharmakokinetik; hohe Proteinbindung (fast 100%); t _{1/2} ca. 45 h; vorwiegend renale Elimination, Glucuronidierung	Gewichtszunahme, Ödeme, vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse?	Phase-III läuft	Verbesserung der Insulin-Resistenz = positive Beeinflussung eines zentralen Risikofaktors über Eingriff in Lipid- und Glucose-Stoffwechsel, Zusatznutzen gegenüber PPAR _γ -Agonisten unklar
Vildagliptin (LAF 237), Galvus®, Novartis [3, 8, 9]	Orale Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-IV)-Hemmer: Diabetes mellitus Typ 2	Indirekte Aktivierung des Inkretin-Systems durch Hemmung des Inkretin-Abbaus über DPP-IV, über die Inkretine (z. B. GLP-1) z. B. Stimulation der Insulin-Sekretion des Pankreas bei erhöhten Blutzuckerspiegeln	Orale Gabe	Nasopharyngitis?, Kopfschmerzen?	Phase-III läuft	Innovativ, vielversprechend, Verbesserung/Erhalt Beta-Zellfunktion, keine Gewichtszunahme, geringeres Risiko für Hypoglykämien, keine Übelkeit

Literatur

- Nissen S, et al. JAMA 2005;294:2581–6.
- Cox, SL. Drugs Today (Barc) 2005;41:579–87.
- Heinzl S. Arzneimitteltherapie 2005;23:380–4.
- Kim D, et al. J Med Chem 2005;48:141–51.
- Herman GA, et al. Clin Pharmacol Ther 2005;78:675–88.
- Bergman AJ, et al. Clin Ther 2006;28:55–72.
- Ericsson H, et al. Drug Metab Dispos 2004;32: 923–9.
- Ristic S, et al. Diabetes Obes Metab 2005;7: 692–8.
- Brandt I, et al. Biochem Pharmacol 2005;70: 134–43.

Therapiehinweise

Kleinzelliger Lungenkrebs

Topotecan verlängert Überleben in der Rezidivtherapie

Eine Second-Line-Therapie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) verlängert das Überleben auch bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder schnellem Rezidiv. Eine Phase-III-Studie mit Topotecan im Vergleich zu „Best Supportive Care“ ergab eine Überlebensverlängerung von 14 auf 26 Wochen. Die Zulassung in Europa in dieser Indikation erfolgte im Januar 2006, Hintergründe wurden auf einer von der Firma GlaxoSmithKline veranstalteten Pressekonferenz berichtet.

Die Lebenserwartung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) – etwa 20% der Bronchialkarzinome sind kleinzellig – ist noch kürzer als beim nichtkleinzelligen (NSCLC). Zum Zeitpunkt der Diagnose hat ein noch größerer Anteil der Patienten bereits Fernmetastasen und der Tumor scheint noch aggressiver zu sein. Im metastasierten Stadium ist nur noch eine palliative Therapie möglich, aber eine Chemotherapie kann das Überleben deutlich verlängern (Tab. 1).

Kommt es nach einer initialen Therapie zum Rezidiv, stellt sich die Frage nach einer Second-Line-Therapie. In einer klinischen Studie wurden Patienten mit SCLC, die 45 bis 60 Tage nach einem Ansprechen auf eine erste Chemotherapie ein Rezidiv erlitten, mit oralem Topotecan (Hycamtin®) plus „Best Supportive Care“ (BSC) an fünf aufeinander folgenden Tagen behandelt. Nach 21 Tagen wurde der Zyklus wiederholt. Die Vergleichsgruppe erhielt BSC allein. Die Patienten wurden nach den Kriterien Geschlecht, Allgemeinzustand, progressionsfreie Zeit nach der letzten Chemotherapie und der Existenz von Lebermetastasen stratifiziert, die Lebenserwartung wurde mindestens auf 3 Monate geschätzt. Primärer Endpunkt war die Wirkung auf das Überleben, sekundäre Endpunkte waren tumorbedingte Symptome, Lebensqualität, progressionsfreies Überleben und die Toxizität der Behandlung. Im Mittel wurden

4 (1–13) Behandlungszyklen in der Topotecan-Gruppe durchgeführt.

Die Patienten in der Topotecan-Gruppe lebten signifikant länger (25,9 im Vergleich zu 13,9 Wochen, Tab. 2). Die Überlebensverlängerung konnte auch in den Untergruppen beobachtet werden, so auch in zwei Untergruppen, bei denen bisher eine Chemotherapie als unstritten galt. Zum einen in der Gruppe mit schlechterem Allgemeinzustand (21 versus 8 Wochen, $p=0,0146$) und bei Patienten mit so genanntem therapieresistentem Tumor, das heißt, die Erkrankung ist bereits nach weniger als 60 Tagen nach Beginn der ersten Chemotherapie fortgeschritten (23 versus 13 Wochen, $p=0,0357$).

In beiden Gruppen verschlechterte sich die Lebensqualität im Studienverlauf, allerdings in der Topotecan-Gruppe nicht signifikant gegenüber dem Aus-

gangswert und signifikant langsamer als mit „Best Supportive Care“.

Bei etwa 60% der mit Topotecan Behandelten kamen Neutropenien Grad 3 oder 4 vor. Febrile Neutropenien betrafen 6%, eine Sepsis entwickelten 4% der Patienten. 7% der Patienten hatten eine Thrombozytopenie Grad 4, weitere 30% Grad 3.

Die meisten hämatologischen Toxizitäten treten während des ersten Behandlungszyklus auf. Durch eine reduzierte Einstiegsdosierung können sie verringert werden. Die nichthämatologische Toxizität ist bei Topotecan niedrig. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist Durchfall.

Topotecan ist seit Januar 2006 in Europa zugelassen für die Second-Line-Therapie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind. Bisher gab es keine zugelassene Therapie für diese Patienten. In den USA wurde Topotecan bereits 1999 in dieser Indikation zugelassen.

Quelle

Prof. Dr. Michael Thomas, Heidelberg, Prof. Dr. Martin Wolf, Kassel, Prof. Dr. Joachim von Pawel, München-Gauting, Pressekonferenz „Zeit zum Atmen – Hycamtin® zur Rezidivtherapie des SCLC zugelassen“, Frankfurt, 9. Februar 2006, veranstaltet von GlaxoSmithKline.

Bettina Polk, Stuttgart

Tab. 1. Mediane Überlebenszeit bei metastasiertem NSCLC und SCLC mit und ohne Chemotherapie

	Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose	Mediane Überlebenszeit	
		ohne Chemotherapie	mit Chemotherapie
NSCLC	40–50 %	6 Monate	8 Monate
SCLC	60–70 %	6 Wochen	6–11 Monate

Tab. 2. Überlebenszeit nach Rezidiv bei SCLC mit Topotecan im Vergleich zu „Best Supportive Care“ (BSC)

	Topotecan und BSC (n = 71)	BSC (n = 70)
Mediane Überlebenszeit (95%-KI)	25,9 Wochen (18,3–31,6)	13,9 Wochen (11,1–18,6)
6-Monats-Überlebensrate (95%-KI)	48,8 % (37,1–60,5)	25,7 % (15,5–35,9)
Mediane Zeit bis zur Progression (95%-KI)	16,3 Wochen (12,9–20,0)	

Therapie der Lungenembolie

Fibrinolyse bei rechtsventrikulärer Dysfunktion sinnvoll

Nach neueren Untersuchungen dürften auch hämodynamisch stabile Patienten mit echokardiographisch nachgewiesener rechtsventrikulärer Dysfunktion von einer Fibrinolyse bei Lungenembolie profitieren. Die risikoadaptierte Therapieempfehlung sah diese bisher nur bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Reanimationspflichtigkeit vor.

Die venöse Thromboembolie ist keine seltene Erkrankung. Jährlich dürften etwa 1,5 Personen/1 000 Einwohner davon betroffen sein. Es besteht eine hohe Dunkelziffer, zumal eine Lungenembolie nicht selten die erste klinische Manifestation einer tiefen Beinvenenthrombose darstellt. Die Angaben zur Letalität differieren in einem Bereich zwischen 15 und 25 %. Nach den Ergebnissen einer Autopsiestudie dürften 65 % der Todesfälle als Folge einer Lungenembolie innerhalb der ersten Stunde, 80 % innerhalb von 2,5 Stunden eintreten, was die Notwendigkeit einer *frühzeitigen Diagnosestellung* unterstreicht.

Sowohl zur diagnostischen Abklärung als auch zur Therapie empfiehlt sich ein risikoadaptiertes Vorgehen.

Beim *hämodynamisch stabilen Patienten*, insbesondere bei ambulanten Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie, eignet sich ein negativer *D-Dimer-Test* nur zum Ausschluss der Krankheit. Ein positiver D-Dimer-Test beweist keinesfalls das Vorliegen einer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, da der Test auch durch andere Ursachen positiv ausfallen kann, insbesondere postoperativ.

Während bei Patienten mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie ein negativer D-Dimer-Test zum definitiven Ausschluss einer Lungenembolie ausreicht, sollte bei mittlerer oder hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie zusätzlich ebenso wie bei positivem D-Dimer-Test eine *bildgebende Diagnostik*, und zwar zunächst eine Kompressionssonographie der Beinvenen durchgeführt werden. Aber auch eine unauffällige *Beinvenensonographie*

schließt eine Lungenembolie keinesfalls aus, so dass bei klinischem Verdacht zusätzlich eine pulmonale Diagnostik mit Szintigraphie oder Spiral-CT erfolgen sollte.

Bei *instabilen Patienten* (Schock, kardiopulmonale Reanimation) mit Verdacht auf massive Lungenembolie ist die primäre Diagnostik immer die transthorakale Echokardiographie. Ergibt sich ein Normalbefund oder ist keine eindeutige Aussage möglich, so ist ein Spiral-CT oder gegebenenfalls eine Pulmonalisangiographie indiziert. Mit Echokardiographie gelingt in den meisten Fällen der zuverlässige Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion.

In der Pathophysiologie der akuten Lungenembolie ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion das kritische Ereignis, ihr kommt also die entscheidende prognostische Bedeutung zu. Ausgangspunkt ist der Anstieg des Pulmonalarterien-drucks, der wiederum zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast führt. Dies führt zu einer rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion mit der Folge einer Abnahme der rechtsventrikulären Auswurfleistung. Dadurch wird die linksventrikuläre Vorlast und schließlich die linksventrikuläre Auswurfleistung gedrosselt, was sich klinisch als Hypotension oder Schock manifestiert.

Doch auch bei hämodynamisch stabilen Patienten findet sich in etwa 10 bis 15 % echokardiographisch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion. Solche Patienten haben eine deutlich höhere Hospitalsterblichkeit als solche mit normaler rechtsventrikulärer Funktion.

Weitere wichtige Instrumente zur Risikostratifizierung von hämodynamisch

stabilen Patienten mit Lungenembolie sind der *Troponin-Test* und das *pro-BNP*. Diese Parameter sollten primär vor dem echokardiographischen Befund in die Risikostratifizierung aufgenommen werden, denn nur bei Patienten mit erhöhten Troponin- oder BNP-Werten ist eine Echokardiographie indiziert, da nur bei solchen Risiko-Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion gerechnet werden muss.

Bei der Therapie der venösen Thromboembolie werden so vier *Risikogruppen* unterschieden:

- Hämodynamisch stabile Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion
- Hämodynamisch stabile Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion
- Patienten im Schock (systolischer Blutdruck < 100 mm Hg, Puls > 100/min)
- Patienten mit Reanimationspflichtigkeit

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion empfiehlt sich nur eine *Antikoagulation*, die immer mit einem Heparin-Präparat begonnen wird. In entsprechenden vergleichenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei der Sofort-Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose niedermolekulare Heparine dem unfractionierten Heparin zumindest gleichwertig sind. Deshalb empfiehlt sich aus Gründen der Praktikabilität (subkutane Injektion einer gewichtsadaptierten Dosis) und wegen der Tatsache, dass bei Gabe eines niedermolekularen Heparins kein Labormonitoring außer der Thrombozytenkontrolle erforderlich ist, die Gabe eines niedermolekularen Heparins.

Für die *Dauer* der Antikoagulation nach einer venösen Thromboembolie empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- 3 Monate bei erstem Ereignis, bei eindeutigem transientem Risikofaktor (Trauma, Operation).
- 6 bis 12 Monate bei einem idiopathischen Ereignis oder einer „low risk“ Thrombophilie (heterozygote Faktor-V-Mutation, G20210A-Prothrombinmutation).
- Mindestens 12 Monate, am ehesten jedoch Dauer-Antikoagulation bei

„high risk“-Thrombophilie (homozygote Faktor-V-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper, Protein-C- oder -S-Mangel oder kombinierte Thrombophilie)

- Dauer-Antikoagulation bei rezidivierenden Thromboembolien oder aktiver Krebserkrankung.

Bei Patienten im kardiogenen Schock oder bei Reanimationspflichtigkeit besteht immer die dringende Indikation für die medikamentöse Fibrinolyse mit Gewebsplasminogenaktivator (gentechnisch hergestellt, rt-PA). Doch bei solchen Patienten ist die Prognose trotz Lyse schlecht, das heißt, der Anteil der Patienten, die nach einer Fibrinolyse aus der stationären Behandlung entlassen werden können, liegt unter 10%. Eine allerdings nur in Einzelfällen mögliche Alternative ist die Notfall-Embolektomie.

Angesichts der Tatsache, dass auch hämodynamisch stabile Patienten mit

Lungenembolie bei echokardiographisch nachweisbarer Dysfunktion eine schlechte Prognose haben, stellt sich die Frage, ob auch bei dieser Hochrisikogruppe eine Fibrinolyse indiziert ist, zumal in kernspintomographischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Fibrinolyse die Funktion des rechten Ventrikels rasch normalisieren kann. Erste Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dadurch die Prognose signifikant verbessert werden kann. Deshalb wurde jetzt eine große multizentrische randomisierte Studie initiiert (PEITHO-Studie), in der die Wirksamkeit einer Fibrinolyse bei diesen Patienten untersucht werden soll. Eingeschlossen in diese Studie werden Patienten, bei denen eine Lungenembolie mittels Lungenszintigraphie, Spiral-CT oder Pulmonalisangiographie nachgewiesen ist, der systolische Blutdruck bei Aufnahme ≥ 90 mm Hg beträgt, echokardiographisch eine rechtsventri-

kuläre Dysfunktion nachgewiesen und der Troponin-I- oder Troponin-T-Test positiv ist. Als Endpunkte dieser Studie sind Tod, kardiogener Schock, Intubationspflichtigkeit und kardiopulmonale Reanimation definiert.

Bis die Ergebnisse dieser Studie vorliegen, kann die Fibrinolyse bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie und rechtsventrikulärer Dysfunktion zwar als eine sinnvolle, jedoch noch nicht als eine wissenschaftliche eindeutig gesicherte Therapiemaßnahme bewertet werden.

Quelle

Prof. Dr. Stavros Konstantini, Göttingen, „Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie“, Cardio-Refresher 2006, Wiesbaden, 14. Januar 2006.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 95 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwen, Dipl.-Journ. Bettina Polk, Dr. Annermarie Musch

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Ver-

gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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