

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
22. Jahrgang · Heft 8  
August 2004

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München  
Prof. Dr. med. 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. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,  
Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg  
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  
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts

## Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Petro E. Petrides, München

**Anagrelid zur Behandlung der primären Thrombozythämie** 225

Pharmakologie und klinische Anwendung

Wolfram Keup, Pöcking bei Starnberg

**Zolpidem und Zopiclon** 236

Missbrauchs-Verschleppung von Benzodiazepin-Derivaten vermeiden

## Übersicht

Hans Christoph Diener, Essen

**Kopfschmerzen** 239

Was gibt es 2004 Neues?

## Consensus

**Behandlung der Candidose** 246

Zusammenfassung der aktuellen Leitlinien der  
Infectious Diseases Society of America (IDSA)

## Informationsforum Arzneimitteltherapie

**Klinische Studien** 250

Klinische Praxis: Antikoagulation zur Vorbeugung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern  
Koronardilatation: Abciximab zusätzlich zu ASS und Clopidogrel

**Interaktionen** 252

Arzneimittelinteraktionen: Häufigkeit in retrospektiven Analysen stark von  
Erhebungsmethode abhängig

**Therapiehinweise** 253

Invasive Mykosen: Caspofungin bei Intensivpatienten  
Gastrales MALT-Lymphom: Optimale Therapieplanung erfordert Staging  
Malignes Lymphom, Pankreas, Magen-Karzinom: Neue Indikationen für Oxaliplatin?  
Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten: Leitlinien zur Therapie  
des akuten Koronarsyndroms

**Impressum** 256

# Anagrelid zur Behandlung der primären Thrombozythämie

## Pharmakologie und klinische Anwendung

Petro E. Petrides, München

Seit dem ersten Bericht über seine Wirksamkeit im Jahre 1988 hat sich Anagrelid als Substanz zur Behandlung primärer Thrombozythämien etabliert. Anagrelid wirkt selektiv auf Megakaryozyten und führt bei über 80 % der Patienten zu einer Normalisierung der Thrombozyten-Werte. Eine Reihe nicht kontrollierter klinischer Studien hat die Wirksamkeit belegt und zur Zulassung der Substanz in den USA und verschiedenen Ländern der EU geführt. Anagrelid senkt nicht nur die Thrombozyten, sondern reduziert auch thromboembolische Komplikationen. Bei einschleichender Dosierung wird die Substanz gut toleriert, bei Langzeitanwendung (länger als acht Jahre) ist sie nicht leukämieerregend. Vorsicht ist beim Einsatz von Anagrelid bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren geboten. Wie sicher und effektiv Anagrelid im Vergleich mit Hydroxyharnstoff ist, wird gegenwärtig in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, in der beide Substanzen direkt miteinander verglichen werden, ermittelt (ANAHYDRET-Studie).

*Arzneimitteltherapie 2004;22:225-35.*

### 1. Einführung

Vor einem Jahrzehnt wurde bereits in der Arzneimitteltherapie auf erste therapeutische Erfahrungen mit der Substanz Anagrelid hingewiesen (**Abb. 1**) [73]. Nachdem dem Wirkstoff ursprünglich aufgrund von In-vitro-Untersuchungen eine antiaggregierende Wirkung auf Thrombozyten zugeschrieben worden war, zeigten Versuche am Menschen, dass er unter In-vivo-Bedingungen nur bei sehr hoher Dosierung einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion hat, in niedrigen Dosen aber einen schnellen Abfall der Thrombozytenzahl im Blut verursacht. Dies war Anlass für die Durchführung einer Reihe klinischer Studien, die zur Zulassung des Präparats in den USA und Kanada unter dem Namen Agrylin<sup>®</sup>, in der Schweiz unter dem Namen Xagrid<sup>®</sup> und in Österreich

und anderen Staaten der EU unter der Bezeichnung Thromboreductin<sup>®</sup> geführt haben. Die Präparate sind pharmakodynamisch äquivalent [6]. In Deutschland ist Anagrelid (noch) nicht zugelassen. Da aber in Deutschland inzwischen über 1 000 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen mit Anagrelid behandelt werden, soll in dieser aktuellen Übersicht der derzeitige Stand des Wissens dargestellt werden.

### 2. Pharmakologie

#### 2.1. Wirkungsmechanismus von Anagrelid

##### 2.1.1. Thrombozyten-antiaggregierende Eigenschaften bei Versuchstieren und beim Menschen

Erstmalig wurde im Jahr 1979 in Tierversuchen eine antiaggregierende Wirkung von Anagrelid beobachtet: Unter In-vitro-Bedingungen hemmt die Substanz dosisabhängig die ADP- oder Kollagen-induzierte Aggregation von Thrombozyten in thrombozytenreichem Plasma [35]. Dieselbe Wirkung war auch beim Menschen nachweisbar, was in der Folge von anderen Autoren

bestätigt wurde [23]. Unter diesen Versuchsbedingungen wird die Aktivität von Anagrelid selbst und/oder Anagrelid-Metaboliten getestet, die theoretisch unter dem Einfluss von Enzymen des Plasmas oder der Thrombozyten entstehen könnten. Biologisch aktive Metaboliten, die im Darm oder durch den Leberstoffwechsel entstehen, werden in diesem System nicht erfasst. Die Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kommt über eine Hemmung einer Typ-III-Phosphodiesterase mit konsekutivem cyclo-AMP-Anstieg zustande, welches die Proteinkinase A aktiviert und damit die für die Plättchenaggregation erforderlichen Ca-Flüsse blockiert [40, 100, 107, 113]. Ähnliche Wirkungen auf die Plättchenaggregation fanden sich auch bei aggregometrischen Messungen nach der oralen Einnahme einer täglichen Gesamtdosis von 6 und 8 mg bei Freiwilligen [26]. Anagrelid hemmt auch die Freisetzung von Arachidon-

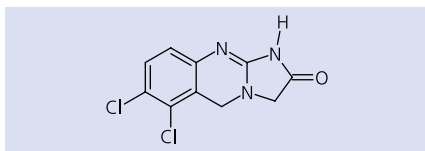


Abb. 1. Strukturformel von Anagrelid

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Petro E. Petrides,  
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie,  
Zweibrückenstr. 2, 80331 München,  
E-Mail: petrides@onkologiemuenchen.de

säure-Metaboliten aus menschlichen Thrombozyten nach Stimulation mit Thrombin [24].

Am Gesamtblut oder plättchenreichen Plasma von Patienten mit myeloproliferativen Syndromen führt Anagrelid dagegen nicht zu einer Veränderung der spontanen oder induzierten Plättchenaggregation [7]. Darüber hinaus soll auch die In-vivo-Thrombozytenfunktion nicht beeinträchtigt sein, da die Blutungszeit durch eine Behandlung mit Anagrelid (4–6 mg/Tag, untersucht nach 4–10 Tagen Therapie) nicht verändert wird [7].

Bei Ratten führt die Gabe von Anagrelid in einem Koronarstenosemodell zu einer Prävention von Myokardinfarkten [27].

### 2.1.2. Thrombozyten senkende Eigenschaften beim Menschen

Beim Menschen, nicht aber bei Versuchstieren, verursacht Anagrelid eine Thrombozytopenie [5, 12, 89, 114]. Auch in der Zellkultur ist die Wirkung Spezies-spezifisch: die Substanz hemmt die Reifung und damit Größe und Ploidie von Megakaryozyten [45, 58, 108]. Der eigentliche molekulare Mechanismus ist noch nicht bekannt (siehe unten).

In einer Doppelblindstudie mit gesunden Versuchspersonen wurde neben dem Thrombozytenabfall eine leichte Verkürzung der Thrombozytenüberlebensdauer (von 8,4 auf 7,8 Tage) beobachtet; Einflüsse auf Quick-Wert, PTT, Blutungszeit, Hämoglobin, Retikulozyten, Leukozyten oder Differenzialblutbild wurden nicht gesehen [5].

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Anagrelid kommt es etwa vier bis acht Tage nach Absetzen zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten mit überschießender Reaktion (Rebound-Thrombozytose).

### 2.1.3. In-vivo-Wirkungen von Anagrelid bei Patienten mit Thrombozythämien

Bellucci et al. [9] beobachteten, dass bei drei unter Anagrelid-Therapie untersuchten Patienten mit primärer Thrombozythämie (PT) das Plättchenvolumen anstieg. Ein solcher Effekt wird nicht

unter Behandlung mit Hydroxyharnstoff oder Interferon-alfa beobachtet. Das in den Plättchen der Patienten erhöhte Membranprotein Glykoprotein IV (CD36) persistierte nach Normalisierung der Plättchenwerte (Abnahme auf 327 000/μl bzw. 492 000/μl oder 334 000/μl). Auch das Fehlen einer Aggregation auf Gabe von Adrenalin und der Nachweis einer abnormen Thrombospondinbande waren nach Anagrelid-Therapie nicht aufgehoben. Daraus schlossen die Autoren, dass Anagrelid zwar die Thrombozytenzahl effektiv senkt, dass aber funktionelle oder biochemische Veränderungen nicht beeinflusst werden, was ein residuelles Thromboserisiko unter Anagrelid-Behandlung erklären könnte.

Lev et al. [57] untersuchten bei 16 Patienten mit PT die Plasmakonzentrationen von TGFβ, PDGF und bFGF vor Therapie und nach Normalisierung der Thrombozytenwerte. Die Plasmaspiegel aller drei Zytokine waren bei allen Patienten erhöht. Nach Normalisierung der Thrombozytenpiegel blieben die Plasmaspiegel von TGFβ und bFGF erhöht, was für eine Beteiligung dieser Zytokine an der Entstehung der PT spricht. Die Konzentrationen dieser Mediatoren in den Thrombozyten waren entweder normal (TGFβ), erhöht (bFGF) oder auch erniedrigt (PDGF).

Laguna et al. [54] analysierten die Plasmaspiegel von Thromboxan B<sub>2</sub> und PDGF bei 17 PT-Patienten: die Thromboxanspiegel waren erhöht und normalisierten sich unter Therapie. Die PGDF-Spiegel waren dagegen erniedrigt, durch die Therapie aber nicht weiter beeinträchtigt.

Tomer [118, 119] untersuchte die In-vivo-Megakaryozytopoese bei zehn Patienten mit PT vor und unter Therapie mit Anagrelid. Unter Verwendung der Flusszytometrie wurde die Megakaryozytopoese an aspiriertem Knochenmark quantifiziert. Unter der Therapie nahm die Zahl der Megakaryozyten (identifiziert über den Linienmarker CD41 [GPIIb]) im Knochenmark ab, ebenso ihr Durchmesser von 46 auf 40 μm, ihr Volumen von 48 auf 34 x 10<sup>3</sup> μm<sup>3</sup>, ihre Ploidie von 32N (mit einzelnen 64- und

128N-Formen) auf die normale 16N-Ploidie. Damit wurde die Megakaryozytenmasse insgesamt um 66 % reduziert, was mit dem Abfall des Thrombozytenpiegels korrelierte. Diese Ergebnisse bestätigten die an der Zellkultur erhobenen Befunde, nach denen Anagrelid den Thrombozytenpiegel durch Hemmung der Megakaryozytenhyperproliferation und -differenzierung hemmt.

Thiele et al. [116, 117] untersuchten bei zehn Patienten mit idiopathischer Myelofibrose (IMF) und fünf Patienten mit PT immunhistochemisch und morphometrisch die Megakaryozytopoese (identifiziert über den Differenzierungsmarker CD61a). Danach war die Reduktion der Megakaryozytopoese durch Anagrelid auf eine spezifische Arretierung in der Entwicklung der Megakaryozytopoese zurückzuführen. Beobachtet wurde eine signifikante Linksverschiebung mit vermehrtem Auftreten von diploiden 2N-Promegakaryoblasten und Megakaryoblasten (Abb. 2). Die Gesamtzahl aller CD61a-positiven Megakaryozyten war nicht verändert. Ein Einfluss von Anagrelid auf die Faserbildung bei der PT oder IMF war nicht nachzuweisen.

Yoon et al. [129] untersuchten in einer prospektiven Studie bei Patienten mit IMF mögliche Knochenmarksveränderungen unter Anagrelid-Behandlung durch sequenzielle Biopsien: sie beobachteten einen Anstieg der Megakaryozytenzahl (identifiziert über den Nachweis des sog. UEA-1-Antigens) und eine Linksverschiebung. Die Konzentration von PDGF und TGFβ wurde nicht beeinflusst, was möglicherweise auch den fehlenden (hemmenden) Einfluss auf die Markfibrose erklärt (Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahren).

### 2.1.4. Nichthämatologische Wirkungen

Im Tierexperiment entfaltet Anagrelid außerdem eine positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkung [48]. Beim Menschen kann die Einleitung einer Behandlung mit Anagrelid zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führen, welcher unter der Erhaltungstherapie wieder auf

den Ausgangswert ansteigt [103]. Ein Teil der Nebenwirkungen von Anagrelid ist auf diese Wirkungen zurückzuführen (s. u.).

## 2.2. Pharmakokinetik

### 2.2.1. Bioverfügbarkeit und Eliminationsdauer

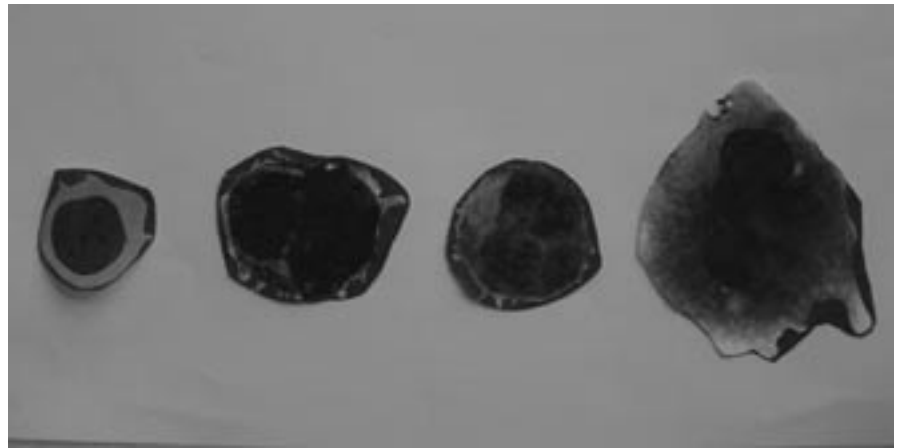
Die orale Zufuhr einer radioaktiven (100  $\mu$ Ci der  $^{14}$ C-markierten Substanz) Testdosis von 1 mg führt bei nüchternen gesunden Freiwilligen zu einem raschen Anstieg des Anagrelid-Plasmaspiegels mit einem Gipfel nach einer Stunde (3 ng/ml), einem relativ schnellen Abfall innerhalb von sechs bis acht Stunden und einem langsamen Abfall auf etwa 10 % des Maximalwerts innerhalb von 24 Stunden [38, 79]. Diese Beobachtung war Grundlage der ursprünglichen Empfehlung, die Tagesdosis auf drei Einzelgaben zu verteilen. Die geschätzte terminale Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa drei Tage.

Eine Nahrungsaufnahme verlangsamt die Resorption von Anagrelid mit einer konsekutiven Verlängerung der Plasmahalbwertszeit. Die klinische Erfahrung mit Anagrelid in therapeutischen Dosen bei Patienten zeigt aber, dass die Wirksamkeit durch Nahrungszufuhr nicht beeinflusst wird.

### 2.2.2. Metabolismus und Ausscheidung

Die Ausscheidung der Radioaktivität erfolgt vorwiegend renal, das heißt innerhalb von sechs Tagen werden etwa 75 % der Radioaktivität in den Urin und etwa 10 % aus der Leber über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Mindestens vier verschiedene Metaboliten (2 „Major“ Metaboliten mit 44 bzw. 24 % und zwei „Minor“ mit 7 bzw. 2 %) sind im Urin mit der Umkehrphasen-HPLC nachweisbar (allerdings sind in der Originalarbeit keine Chromatogramme gezeigt), Anagrelid selbst macht nur noch etwa 1 % der in den Urin ausgeschiedenen Aktivität aus [38].

Vergleicht man diese Verteilung der Urin-Metaboliten mit der bei Hunden, Affen und Ratten, so ergeben sich gravierende Unterschiede: während die Gesamtaktivität beim Affen ähnlich ist



**Abb. 2.** Der Promegakaryoblast ist der erste morphologisch erkennbare Megakaryozyten-Vorläufer im Knochenmark. Megakaryoblasten haben einen Durchmesser von 15 bis 50  $\mu$ m mit großen ovalen Kernen (mit 2 Chromosomensätzen = 4N) und einem basophilen Zytoplasma ohne Granula. Promegakaryozyten sind 20 bis 80  $\mu$ m im Durchmesser und besitzen sich entwickelnde Granula. Megakaryozyten sind bis 150  $\mu$ m groß, machen eine Endomitose durch und werden durch repetitive DNS-Replikation ohne Zellteilung polyploid. Die meisten Megakaryozyten weisen 8 Chromosomensätze (= 16N) auf. Zytokine wie Interleukin 3 und Thrombopoietin (TPO) sind an der Entwicklung des Megakaryozyten beteiligt.

(64 %), ist sie bei Hunden und Ratten wesentlich niedriger (35 bzw. 42 %). Darüber hinaus ist die quantitative Verteilung von Spezies zu Spezies sehr verschieden, was die fehlende Plättchen-reduzierende Aktivität bei Tieren erklären könnte [32]. Es ist bisher noch unbekannt, ob einzelne der Metaboliten noch biologische Aktivität besitzen.

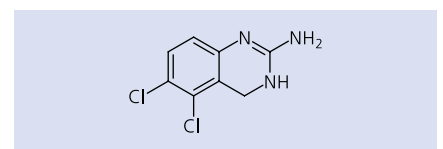
Lane et al. [55] haben einen als FL603 bezeichneten wasserlöslichen Metaboliten isoliert, der die Imidazol-Seitenkette nicht mehr aufweist und im Gegensatz zur Muttersubstanz gut wasserlöslich sein soll (**Abb. 3**). Die Arbeit enthält allerdings keinerlei Angaben darüber, ob der Metabolit einer der Substanzen im Urin entspricht (s. o.) und wie er isoliert wurde.

Die intraperitoneale Injektion von FL603 bei Balbc-Mäuse führt zu einem dosisabhängigen Abfall der zirkulierenden Thrombozytenspiegel. Wenn der Metabolit bei Mäusen wirkt, sollte er bei diesen normalerweise nicht gebildet werden. Unter In-vitro-Bedingungen inhibiert der Metabolit die Megakaryozytenreplikation und -reifung (mit 50fach höherer Potenz als Anagrelid), ohne die ADP-induzierte Plättchenaggregation zu beeinflussen.

Von Erusalimski et al. [29, 30] wird der Wirkungsmechanismus von Anagrelid

über einen humanspezifischen Metaboliten jedoch in Frage gestellt. Sie konnten die Aktivität der Substanz auf Megakaryozyten und bei Mäusen nicht bestätigen und wiesen FL603 auch bei Ratten, Hunden und Kaninchen in signifikanten Mengen nach. Sie favorisieren daher die von McCarty aufgestellte Hypothese, nach der die Speziespezifität von Anagrelid auf den c-mpl-Rezeptor zurückzuführen ist, der beispielsweise bei Menschen und Mäusen nur 10 % Homologie aufweist. In In-vitro-Experimenten hemmt Anagrelid die Thrombopoietin(TPO)-stimulierte Proliferation von Megakaryoblasten, die mit dem humanen c-mpl-Rezeptor, aber nicht in denen, die mit dem Mäuse-Gen transfiziert waren [60]. Von Rafil und Lane [92] wird diese Argumentation in einer direkten Antwort in Abrede gestellt.

Da Anagrelid und seine Metaboliten mit HPLC-Methoden identifiziert [38] und mit gaschromatographischen/



**Abb. 3.** Struktur des Anagrelid-Metaboliten FL603

Tab. 1. Klinische Anagrelid-Studien von 1988 bis 2001

| Autoren  | Titel der Arbeit   | Quelle                                       |
|--|--|--|
| Silverstein MN, Pettit RM, Solberg LA, et al.    | Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis   | N Engl J Med 1988;318:1292 [103]             |
| Anagrelide study group                           | Anagrelide, a therapy for thrombocytotic states  | Am J Med 1992;92:69 [2]                      |
| Petitt R, Silverstein M, Petrone M               | Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other MPDs   | Sem Hematol 1997;34:51 [72]                  |
| Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Ascari E      | Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders | Hematologica 1992;77:40 [7]                  |
| Mazzuconi MG, DeSanctis V, Christolini A, et al. | Therapy with anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia  | Hematologica 1992;77:315 [59]                |
| Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM               | Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythemia  | Eur J Hematol 1998;61:71 [81]                |
| Trapp OM, Beykirch MK, Petrides PE               | Anagrelide for treatment of patients with CML and a high platelet count  | Blood Cells Mol Dis 1998;24:9 [121]          |
| Burkhard R, Adam H, Widmer L, Honegger HP        | Anagrelid zur Kontrolle der myelo-proliferativen Thrombozythämie   | Schweiz Med Wschr 1998;125:1808 [20]         |
| Mills AK, Taylor KM, Wright S, Bunce I, et al.   | Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythemia                        | Austr NZ J Med 1999;29:29 [63]               |
| Laguna MS, Kornblihtt LI, Marta RF, Molinas FC   | Effectiveness of anagrelide in the treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia                  | Clin App Thrombos Hemostasis 2000;6:157 [53] |
| Knutsen H, Hysing J                              | Anagrelide ve primær trombocytemi  | Tidsskr Nor Lageforen 2001;212:1478 [50]     |

massenspektrometrischen Analysen identifiziert werden können [49], ist es unbefriedigend, dass bisher Muttersubstanz und Derivate für ein besseres Verständnis wichtiger Fragestellungen noch nicht bestimmt worden sind. Zu diesen Fragestellungen zählen eine primäre Resistenz gegenüber dem Medikament, individuelle Dosiserfordernisse, die Verstoffwechslung des Medikaments oder auch die Frage, welche Nebenwirkungen auf welche Metaboliten zurückzuführen sein könnten.

### 2.2.3. Elimination bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Da die Verstoffwechslung von Anagrelid in der Leber und die Ausscheidung primär über die Nieren erfolgt, könnten Erkrankungen dieser Organe die Ausscheidung verzögern. Patienten mit Störungen der Nieren- oder Leberfunktion sollten daher sorgfältig auf Anzeichen einer möglicherweise auftretenden Überdosierung beobachtet werden und die Dosis von Anagrelid gegebenenfalls vermindert werden.

### 2.2.4. Elimination bei älteren Patienten

Möglicherweise ist die Ausscheidung bei älteren Patienten vermindert und die Halbwertszeit verlängert. Ältere Patienten sollten deshalb sorgfältig auf An-

zeichen einer möglicherweise auftretenden Überdosierung beobachtet werden.

## 2.3. Toxikologische Eigenschaften

### 2.3.1. Toxizität im Tierexperiment

Im Tierexperiment waren maximal verabreichte Dosen nicht letal, bei den Nagetieren führten sie zu erhöhter motorischer Aktivität, erhöhter Herzfrequenz und erniedrigtem Blutdruck, bei Affen zu weichem Stuhl und verringerter Nahrungszufuhr [32].

### 2.3.2. Mutagenes Potenzial/ Reproduktionstoxizität

Anagrelid ist nicht mutagen im Ames-Test, im menschlichen Lymphozyten-Chromosomen-Aberrationstest [32] oder in Mäuse-Lymphomzellen [6]. Ein leukämogener Effekt von Anagrelid wurde bisher nicht beobachtet. Teratologische Studien sind bei Ratten und Kaninchen durchgeführt worden. Bei weiblichen Ratten beeinträchtigt Anagrelid die Implantation und die Entwicklung der Schwangerschaft.

### 2.3.3. Plazentagängigkeit

Aufgrund seiner niedrigen relativen Molekülmasse muss mit einer diaplazentaren Passage von Anagrelid gerechnet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Anagrelid Kontrazeptiva verwenden.

Das Medikament sollte auch nicht von stillenden Müttern eingenommen werden.

## 3. Klinische Anwendungen

**Tabelle 1** zeigt die neun klinischen Studien mit Anagrelid, die in angesehenen Zeitschriften von 1988 bis 2001 veröffentlicht worden sind. Bei allen handelt es sich um nicht kontrollierte, nicht vergleichende Studien, die in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, Deutschland, Italien, Schweiz, Australien, Norwegen und Argentinien durchgeführt worden sind [84]. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Studien diskutiert.

### 3.2. Der initiale Silverstein-Report

Ende der 80er Jahre berichtete Silverstein über die Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie bei 20 Patienten mit Thrombozytenwerten von über 900 000/ $\mu$ l (**Tab. 2**) [103]. In dieser Studie wurde eine hohe Induktionsdosis von Anagrelid verabreicht (8 mg/Tag). Ein hämatologisches Ansprechen war als ein Abfall des Thrombozytenwerts auf weniger als 50 % des Ausgangswerts definiert: nur zwei Patienten mit PT sprachen nicht an (2/17 = 11 %), das heißt, sogar mit Tagesdosen von 10 mg wurden keine normalen Thrombozytenwerte erreicht.

Typischerweise fiel der Thrombozytenwert etwa ab dem 5. Tag und lag innerhalb von zwei Wochen im Normbereich, wenn die Patienten als Responder galten. Die Erhaltungsdosis betrug 1 bis 4 mg/Tag.

Nebenwirkungen wurden bei sechs Respondern beobachtet, das heißt Übelkeit, Blähungen oder Kopfschmerzen während der Induktionsphase. Diese Symptome verschwanden, wenn die Anagrelid-Dosis auf die Erhaltungsdosis reduziert wurde. Da Anagrelid bei einer Tagesdosis von 20 mg bei normalen Freiwilligen einen Blutdruckabfall hervorruft [48], wurde der Blutdruck sorgfältig beobachtet: Während der Induktionsphase fielen der diastolische und systolische Blutdruck um etwa einen Durchschnittswert von 5 mmHg. Bei einer Erhaltungsdosis von bis zu 4 mg pro Tag stieg der Blutdruck bei allen Patienten wieder in den Normbereich. Diese kleine Studie zeigte auch bereits, dass bestimmte Individuen primär auf Anagrelid refraktär sind.

### 3.2. Die Ergebnisse der Anagrelid-Studiengruppe

Ausgehend von diesen ermutigenden Daten wurde eine größere Studiengruppe gebildet, von der 333 Patienten eingeschlossen wurden; weitere 244 Patienten wurden auf so genannter Compassionate-use-Basis behandelt (Tab. 2). Die Daten für beide Patientengruppen wurden gepoolt und als Erfahrungsbericht publiziert [2]. Von diesen Patienten waren 504 (87 %) zuvor unzureichend mit anderen Modalitäten behandelt worden. In einer Dosierung von 2 bis 4 mg pro Tag führte Anagrelid zu einem Abfall des Thrombozytenwerts auf mindestens 50 % oder weniger als 600 000/µl für mindestens 28 Tage bei 396 von 424 (93 %) auswertbaren Patienten. Die longitudinale Evaluierung der Plättchenzahlen zeigte für alle Responder einen anhaltenden Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten. Zur gleichen Zeit wurden ein Anstieg der Leukozytenwerte und ein Abfall der Hämoglobinwerte beobachtet. 95 % sprachen auf eine Dosis von 4 mg pro Tag oder weniger an. Die mittlere Dauer der Therapie betrug

Tab. 2. Überblick über die klinischen Studien (Zahl der Patienten, Geschlecht, Altersverteilung, Art der chronisch myeloproliferativen Erkrankung; PT = primäre Thrombozythämie, PV = Polycythaemia vera, CML = chronisch-myeloische Leukämie)

| Studie           | Gesamt [n] | Weiblich/männlich | Mittleres Alter [Jahre] | PT  | PV  | CML | Andere |
|------------------|------------|-------------------|-------------------------|-----|-----|-----|--------|
| USA-I            | 20         | 13/7              | 55 (25–83)              | 17  | 2   | 1   | 0      |
| USA-II (I+II)    | 577        | 339/238           | 61                      | 335 | 68  | 114 | 60     |
| USA-III (II+III) | 942        | 556/386           | 58                      | 546 | 113 | 179 | 108    |
| Italien I        | 8          | 4/4               | 60                      | 5   | 0   | 2   | 1      |
| Italien II       | 20         | 12/8              | 33                      | 20  | 0   | 0   | 0      |
| Deutschland I    | 48         | 27/21             | 54                      | 48  | 0   | 0   | 0      |
| Deutschland II   | 12         | 5/7               | 58                      | 0   | 0   | 12  | 0      |
| Schweiz          | 6          | 3/3               | 48                      | 2   | 3   | 1   | 0      |
| Australien       | 16         | 12/4              | 58                      | 16  | 0   | 0   | 0      |
| Argentinien      | 17         | 12/5              | 34                      | 17  | 0   | 0   | 0      |
| Norwegen         | 10         | 6/4               | < 60                    | 10  | 0   | 0   | 0      |
| Gesamt           | 1 079      | 637/442           |                         | 664 | 116 | 194 | 109    |

5,6 Monate bis zu einem Maximum von 61 Monaten. Die Erhaltungsdosis betrug 1,7 bis 2,8 mg pro Tag.

### 3.3. Die 942-Patienten-Analyse der Mayo-Klinik

Im Jahr 1997 wurde durch die Mayo-Gruppe eine Aktualisierung dieser Studie veröffentlicht, die 942 Patienten mit myeloproliferativer Thrombozythämie einschloss (Tab. 2). Diese Patienten waren mindestens vier Jahre behandelt worden [72].

Die Ansprechraten waren geringer als in der vorhergehenden Analyse, was die Autoren auf mehr als 200 Patienten zurückführten, die durch Ärzte mit geringerer Erfahrung mit diesem Medikament behandelt worden waren. Die Ansprechraten in der Mayoklinik waren höher, sie betragen 85 % bei Polycythaemia vera (PV), 94 % bei PT und 95 % in der übrigen Gruppe.

### 3.4. Die erste italienische Studie (Pavia)

Im Jahre 1992 berichtete die Gruppe von Balduini aus Pavia über acht Patienten, die mit Anagrelid behandelt worden waren (Tab. 2) [7]. Bei fünf der acht Patienten führte Anagrelid zu einer anhaltenden Reduktion der Thrombozytenspiegel auf unter 500 000/µl. Vier Patienten wiesen einen Hämoglobinabfall von mehr als 1 g/dl innerhalb von 45 Tagen Therapie auf, bei einem Patienten wurde ein Abfall von 4,4 g/dl nach

vier Monaten Therapie beobachtet, nach Absetzen von Anagrelid stieg der Wert wieder in den Normbereich (Ursachen unklar). Andere Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (bei fünf Patienten), Palpitationen/Tachykardien (vier Patienten), Übelkeit (zwei Patienten) und Diarrhö (drei Patienten).

### 3.5. Die zweite italienische Studie (Rom)

Ebenfalls im Jahr 1992 berichteten Mazzuconi et al. [59] über ihre Erfahrungen (Tab. 2). Anagrelid wurde mit einer niedrigen Induktionsdosis von 1 mg pro Tag verabreicht und die Dosis um 0,5 mg pro Woche erhöht, bis ein hämatologisches Ansprechen erreicht war. Die Thrombozytenwerte wurden während der Induktions- und Erhaltungphase bestimmt. Ziel der Studie war, die individuelle Verträglichkeit von Anagrelid zu ermitteln und die minimale tolerierte Dosis mit therapeutischer Effektivität herauszufinden. Fünf Patienten zeigten PT-assoziierte Symptome wie Kopfschmerzen (2), Skotome (1), Parästhesien (1) oder Raynaud-ähnliche Beschwerden (1). Anagrelid führte zu einer anhaltenden Reduktion der Thrombozytenwerte unter 500 000/µl bei 13 der 19 auswertbaren Patienten (68 %). Die mittlere Zeit bis zum hämatologischen Ansprechen betrug fünf Monate (1 bis 24 Monate), was überrascht und nicht allein auf die sehr niedrig gewählte Induktionsdosis zurückzuführen

sein dürfte. Drei Patienten (16 %) zeigten einen stabilen Thrombozytenabfall unter 600 000/ $\mu$ l mit einer mittleren täglichen Dosis von 2,3 mg (1,5–3 mg) und wurden als partielle Responder angesehen. Die anderen drei Patienten (16 %) wurden als Non-Responder klassifiziert. Das mittlere Follow-up betrug 16 Monate (4–30 Monate), die mittlere Erhaltungsdosis 2,4 mg pro Tag. Nebenwirkungen wie Tachykardie (4), gastrointestinale Beschwerden (3) und Knöchelödem (1) wurden bei 8 der 20 Patienten beobachtet. Die Nebenwirkungen traten relativ spät während der Therapie auf, was auf das eskalierende Dosisschema zurückgeführt wurde. Bei sechs Patienten wurden die Nebenwirkungen als WHO III–IV angesehen.

### 3.6. Die deutschen Daten

#### 3.6.1. Die deutsche PT-Serie

Im Jahr 1998 berichteten Petrides et al. [81] über 48 Patienten mit PT. Dies stellt immer noch die größte europäische Studie an einer homogenen Kohorte von Patienten mit PT dar. Je ein Drittel der Patienten war entweder bisher noch nicht behandelt oder hatte eine Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff allein oder eine sequenzielle Behandlungen mit verschiedenen Medikamenten erhalten. Etwa 50 % erhielten zusätzlich eine niedrig dosierte Acetylsalicylsäure-Therapie (100 mg/Tag). 41 der 48 Patienten hatten Symptome mikrovaskulärer, thromboembolischer oder hämorrhagischer Komplikationen.

42 von 48 (87 %) der PT-Patienten waren komplette hämatologische Responder (<600 000/ $\mu$ l), die übrigen sechs entweder partielle Responder (bei zwei Patienten stiegen die Thrombozytenwerte nach Erreichen eines Nadirs von 753 000/ $\mu$ l wieder) oder primär refraktär. Dies zeigt eine Heterogenität der Erkrankung auf der molekularen Ebene oder einen patientenspezifischen Stoffwechsel des Medikaments an.

21 Patienten waren zur Zeit der Veröffentlichung für eine Zeit von zwölf oder mehr Monaten behandelt. Die längste Behandlungsperiode waren 72 Monate bei einem jungen Mädchen, das einen Abbruch der Behandlung nach diesem

Zeitraum wünschte, und 84 Monate bei einer älteren Dame, die zur Zeit der Veröffentlichung 80 Jahre alt war. Die mittlere Anagrelid-Erhaltungsdosis bei den Patienten, die komplette Responder waren und für mehr als zwölf Monate behandelt worden waren, war 2,5 mg pro Tag.

40 % (20 von 48) der Patienten entwickelten Nebenwirkungen, die oft durch die vasodilatatorischen Eigenschaften von Anagrelid verursacht waren. Nebenwirkungen schlossen ein: Kopfschmerzen (am häufigsten), Tachykardien, Palpitationen, Flüssigkeitsretention (nur bei den Patienten, die 12 oder 10 mg pro Tag einnahmen), Bauchschmerzen, Hämoglobinabfall, Übelkeit, Herzinsuffizienz oder Diarrhö. Letzteres Symptom ist möglicherweise auf die Lactoseformulierung zurückzuführen. Die überwiegende Zahl der Nebenwirkungen war leichter Natur und verschwand innerhalb von vier Wochen. Nur bei 5/48 Patienten persistierten sie, so dass die Therapie abgebrochen werden musste. 14 Patienten brachen die Therapie aus anderen Gründen ab. Die Transformation in eine AML trat bei einem Patienten auf, der fünf verschiedene zytoreduktive Medikamente vor der Anagrelid-Therapie erhalten hatte. Eine Aktualisierung der Daten wurde 1999 in Kurzform veröffentlicht [82], eine weitere wurde im Jahre 2004 abgeschlossen und als Veröffentlichung vorgesehen [101]. Eine detailliertere Analyse der Patienten findet sich auch in der Dissertation von Trapp [120].

#### 3.6.2. Die deutschen CML-Daten

Im Jahr 1998 berichteten Trapp et al. [121] auch über zwölf Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML), bei denen eine Thrombozythämie aufgetreten war (Tab. 2). Alle Patienten waren mit Hydroxyharnstoff vorbehandelt worden. Der mittlere Thrombozytenwert vor der Initiation der Anagrelid-Behandlung betrug 2 Mio./ $\mu$ l. Sieben von zwölf Patienten waren symptomatisch aufgrund der erhöhten Thrombozytenwerte. Eine Reduktion des Thrombozytenwerts wurde bei allen Patienten beobachtet. Nebenwirkungen

wurden nur bei drei Patienten gesehen (Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitation oder Flüssigkeitsretention).

### 3.7. Berichte der Schweizer Gruppe

1998 berichtete eine Schweizer Arbeitsgruppe aus Zürich über ihre Langzeiterfahrung bei sechs Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen [20]. Die mittlere Therapiedauer betrug 54 Monate mit einem Gesamtansprechen von 100 % (Tab. 2). Die mittlere Dauer der Behandlung war 54 Monate (17–75 Monate) mit einer mittleren täglichen Induktionsdosis von 2 mg pro Tag. Die mittlere Erhaltungsdosis von Anagrelid betrug 2,75 mg pro Tag (2–4 mg). Fünf von sechs Patienten waren komplette Responder. Weder Änderungen der Hämoglobin- noch der Leukozytenwerte wurden beobachtet. Bei vier von fünf symptomatischen Patienten verschwanden die Symptome.

### 3.8. Die australischen Daten

Miles et al. [63] in Brisbane berichteten über 17 Patienten mit PT. Alle Patienten waren vorbehandelt worden. Sieben Patienten wiesen eine komplette hämatologische Remission in drei Monaten auf, indem sie eine Thrombozytenzahl von weniger als 400 000/ $\mu$ l entwickelten. 14 Patienten (88 %) wiesen eine partielle Antwort auf, indem sie einen Thrombozyten Spiegel von mehr als 400 000/ $\mu$ l erreichten. Es fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Hämoglobin- oder Leukozytenwerte.

### 3.9. Die argentinischen Daten

Im Jahre 2000 berichtete eine Gruppe aus Argentinien [54] über 17 Patienten mit neu diagnostizierter PT. Zehn Patienten hatten Symptome, acht waren symptomatisch zu Beginn der Anagrelid-Therapie. Die klinischen Manifestationen – wie Zirkulationsstörungen und Blutungskomplikationen – verschwanden während der Anagrelid-induzierten Remission bei allen symptomatischen Patienten. In der Remission wurde die gleichzeitig untersuchte spontane Thrombozytenaggregation nur noch bei einem Patienten beobachtet. Der Unterschied zwischen dem Prozentsatz spon-

taner Thrombozytenaggregation von 35 % vor und 5 % unter der Anagrelid-Behandlung war signifikant ( $p = 0,02$ ). Bei drei Patienten mit PT traten Symptome wieder auf, wenn der Thrombozytenwert auf über 600 000/ $\mu\text{l}$  stieg.

### 3.10. Die norwegischen Daten

Knutsen und Heysing [50] berichteten über zehn Patienten unter 60 Jahren mit primärer Thrombozythämie, von denen neun vorbehandelt waren. Sieben entwickelten eine komplette Remission (CR), ein Patient eine partielle Remission (PR), bei zwei Patienten musste die Behandlung abgebrochen werden. Bei den kompletten Respondern (unter 500 000/ $\mu\text{l}$ ) traten keine vaskulären Komplikationen auf.

### 3.11. Bisher nicht publizierte klinische Studien

#### 3.11.1. Die AOP-02-007-Studie (multinational)

In der bisher größten Phase-II-GCP-Studie mit Anagrelid wurden in Österreich, Polen und Tschechien 97 Patienten mit Thrombozythämie nach GCP-Richtlinien behandelt. Die Intention-to-treat-Analyse ergab eine Ansprechrate (CR + PR) von 87 %, wobei bei etwa 90 % der Patienten eine Tagesdosis von 0,5 bis 3,0 mg ausreichte. Der Anteil an Patienten mit einer Plättchenzahl von  $< 600\,000/\mu\text{l}$  erhöhte sich unter Anagrelid von 30 % zu Therapiebeginn auf 77 % nach sechs Monaten. Es konnte auch eine Reduktion der klinischen Komplikationen durch Senkung der Plättchenzahl mit Anagrelid dokumentiert werden: Der Anteil der Patienten mit schweren klinischen Komplikationen (z. B. Myokardinfarkt) sank von 5,2 % im Zeitraum sechs Monate vor Therapie auf 2,1 % im Zeitraum sechs Monate nach Therapiebeginn mit Anagrelid ( $p < 0,001$ ). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhö und Palpitationen. Neun Patienten brachen die Studie vorzeitig ab: drei Patienten verstarben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), zwei Patienten wegen Rücknahme der Einverständniserklärung, zwei

Patienten wegen Nebenwirkungen, einer wegen Protokollverletzung und einer wegen mangelnder Compliance [41, 111].

#### 3.11.2. Die MRC-PT1-Studie (Großbritannien)

In dieser vom englischen MRC (Medical Research Council) inaugurierten Studie erhalten *Niedrigrisiko*-Patienten ( $\leq 40$  Jahre + Thrombozyten  $600\,000\text{--}999\,000/\mu\text{l}$  + weder thrombohämorrhagischen Komplikationen noch Erythromelalgie) Acetylsalicylsäure (75 mg/Tag), Patienten mit *mittlerem Risiko* (40–59 Jahre + Thrombozyten  $600\,000\text{--}999\,000/\mu\text{l}$  + weder thrombohämorrhagischen Komplikationen noch Erythromelalgie) entweder Acetylsalicylsäure (75 mg/Tag) oder Hydroxyharnstoff plus Acetylsalicylsäure und *Hochrisiko*-Patienten (entweder  $> 60$  Jahre oder Thrombozytenwerte  $> 1$  Mio./ $\mu\text{l}$  oder thrombohämorrhagische Komplikationen oder Erythromelalgie) entweder Acetylsalicylsäure plus Hydroxyharnstoff oder Acetylsalicylsäure plus Anagrelid [43]. Eine Vorbehandlung mit einem anderen zytoreduktiven Medikament stellt kein Ausschlusskriterium dar; eine Knochenmarkpunktion zur Diagnosesicherung war offenbar nicht obligat. (Einzelheiten unter [www.ctsu.ox.ac.uk/projects/pt1/](http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/pt1/)). Ergebnisse dieser Studie werden in Kürze erwartet.

#### 3.11.3. Die ANAHYDRET-Studie (international)

In diese multinationale (9 EU-Staaten), Plazebo-kontrollierte, randomisierte Hersteller-inaugurierte Phase-III-Studie (AOP 03-007) werden nur *unbehandelte* Patienten aufgenommen (Rekrutierungsziel 230 Patienten). In der Studie wird Anagrelid (Thromboreductin®) mit Hydroxyharnstoff bei Hochrisiko-Patienten mit ET ( $\geq 60$  Jahre oder Thrombozyten  $> 1$  Mio./ $\mu\text{l}$  oder Anstieg der Thrombozyten um  $> 300\,000/\mu\text{l}$  in 3 Monaten, thromboembolischen Komplikationen oder vaskulären Risikofaktoren) verglichen. Die Studienware wird für zwölf Monate gestellt, seit Herbst 2002 sind mehr als 120 Patienten auf-

genommen, mit Zwischenergebnissen ist Ende 2004 zu rechnen (Einzelheiten unter [www.anahydret.at](http://www.anahydret.at)).

## 4. Wirksamkeit (Zusammenfassung)

### 4.1. Klinische, hämatologische und hämostaseologische Effektivität

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie eines Patienten mit Thrombozythämie umfasst drei Aspekte:

- die *klinische* Effektivität, das heißt die Abnahme Thrombozythämie-bedingter Symptome, wie beispielsweise Erythromelalgie, Parästhesien, Blutungsneigung, oder transitorisch-hämischer Attacken wie Sehstörungen (*klinische* Antwort),
- die Reduktion der Thrombozyten möglichst in den Normbereich (*hämatologische* Antwort) und
- die Primär- oder Sekundärprävention thromboembolischer Komplikationen (*hämostaseologische* Antwort).

Auf die Reduktion von Symptomen wurde nicht in allen Studien eingegangen. In der USA-Studie [104] wurde die zeitabhängige Abnahme der Symptome analysiert: ihre Zahl sank kontinuierlich von 0,66/Patient vor Einleitung der Therapie auf 0,07 nach 30 Monaten Behandlung. In der deutschen CML-Studie wurden alle Patienten asymptomatisch. Die Schweizer Hämatologen berichteten eine Verbesserung Thrombozythämie-assoziiierter Symptome bei vier von fünf Patienten. In der australischen Studie wiesen 50 % der symptomatischen Patienten eine Abnahme der Symptome auf, in der argentinischen Studie verschwanden bei allen Patienten mikrovaskuläre Störungen und Blutungen durch die Anagrelid-induzierte Remission, bei drei Patienten traten sie bei einer Dosisreduktion mit konsekutivem Thrombozytenanstieg wieder auf.

**Tabelle 3** zeigt die *hämatologischen* Ansprechraten in den publizierten Studien, wobei allerdings unterschiedliche Ansprechkriterien, das heißt Thrombozytenwerte verwendet wurden.

Zum hämostaseologischen Ansprechen belegen mehrere Studien, dass mit einem Abfall der Thrombozytenwerte



Tab. 3. Hämatologische Ansprechraten in den publizierten klinischen Studien (CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, TV = Therapieversager; \* Abbruch wegen Unverträglichkeit)

| Studie               | Gesamt [n] | w/m     | Auswertbar   | CR  | PR | TV  |
|----------------------|------------|---------|--|-----|----|-----|
| USA-I                | 20         | 13/7    | 20 (17PT, 2PV, 1 CML)                                | 18  |    | 2   |
| USA-II               | 577        | 339/238 | 424  | 396 |    | 28  |
| USA-III (inkl. I+II) | 942        | 556/386 | 942 (113PV, 546PT, 179 CML, 108 nicht klassifiziert) | 665 | 85 | 192 |
| Italien I            | 8          | 4/4     | 8 (5PT, 2CML, 1OMF)                                  | 5   |    | 3   |
| Italien II           | 20         | 12/8    | 19 (alle PT)   | 13  | 3  | 3   |
| Deutschland I        | 48         | 27/21   | 48 (alle PT)   | 42  | 3  | 3   |
| Deutschland II       | 12         | 5/7     | 12 (CML)   | 12  |    |     |
| Schweiz              | 6          | 3/3     | 6 (2PT, 3 PV, 1 CML)                                 | 5   | 1  |     |
| Australien           | 17         | 12/4    | 16 (alle PT)   | 14  |    | 2   |
| Argentinien          | 17         | 12/5    | 17 (alle PT)   | 17  |    |     |
| Norwegen             | 10         | 6/4     | 10 (alle PT)   | 7   | 1  | 2*  |
| Gesamt               | 1 079      | 637/442 | 1 078  | 780 | 93 | 203 |

ein Schutz vor thromboembolischen Komplikationen einhergeht. Die USA-Studie zeigt eine Abnahme thromboembolischer Komplikationen unter Anagrelid-Therapie [104], ebenso die deutschen und norwegischen Daten [50, 81].

Auf der anderen Seite existieren auch Hinweise dafür, dass eine Reduktion des Thrombozytenwerts keinen absoluten Schutz vor Thromboembolien bedeutet [56, 97].

Das mag daran liegen, dass das Ausmaß der Absenkung des Thrombozytenwerts entscheidend ist (600 000 oder 400 000/ $\mu$ l) und dass auch bei normalisierten Plättchenwerten der aberrante funktionell gestörte Thrombozytenklon weiterhin vorhanden sein kann. Berichte aus Israel haben gezeigt, dass bereits bei geringgradig erhöhten Thrombozytenwerten thromboembolische Komplikationen auftreten können [93]. Darüber hinaus könnten auch gleichzeitig bestehende nicht-thrombozythäre thrombophile Faktoren (APC-Resistenz, Prothrombungen-Polymorphismus) [86] an der Entstehung thromboembolischer Komplikationen beteiligt sein.

#### 4.2. Primäre und sekundäre Resistenz

Etwa 15 % aller Patienten sind primär refraktär auf die Behandlung mit Anagrelid, das heißt sie sprechen auch auf eine kontinuierliche Dosiserhöhung nicht mit einem entsprechenden

Thrombozytenabfall an. Dies spricht dafür, dass der Entstehung von Thrombozythämien unterschiedliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen [67] oder der Anagrelid-Stoffwechsel individuell unterschiedlich ist. Eine sekundäre Resistenz ist bisher nicht beobachtet worden.

### 5. Nebenwirkungen (Zusammenfassung)

#### 5.1. Nicht mutagene klinische Nebenwirkungen

Alle klinischen Studien widmeten sich der Frage der Sicherheit des Arzneimittels. Die Nebenwirkungen sind im wesentlichen auf die positiv inotropen und vasodilatatorischen Effekte (möglicherweise vermittelt über Phosphodiesterase III in glatten Muskelzellen) der Substanz zurückzuführen. Kurzdauernde Nebenwirkungen gehen normalerweise innerhalb von vier Wochen zurück, langdauernde Nebenwirkungen persistieren darüber hinaus. Sie schließen Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardien, Benommenheit oder Ödeme ein (Tab. 4).

Die Einnahme des Lactose-haltigen Medikaments kann bei empfindlichen Individuen mit Lactose-Intoleranz zu Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Flatuleszenz führen.

Seltene ernsthafte Nebenwirkungen sind Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz,

AV-Block oder Vorhofflimmern. Eine kardiologische Untersuchung und sorgfältige Überwachung muss deshalb bei allen Probanden mit vermuteten Herzproblemen oder einem biologischen Alter von mehr als 60 Jahren erfolgen [83]. Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Anagrelid nicht eingesetzt werden.

Myokardinfarkte unter Anagrelid-Behandlung könnten auf die inotrope Wirkung des Medikaments bei empfindlichen Personen zurückzuführen sein; alternativ mehrten sich Hinweise dafür, dass sogar die Normalisierung der Thrombozytenwerte nicht notwendigerweise mit einer Elimination des aberranten Klons verbunden sein muss. Laguna et al. [54] beobachteten, dass bei einem Patienten trotz durch Anagrelid normalisierter Plättchenwerte die Spontan-Aggregationsaktivität persistierte.

Table 5 zeigt die Nebenwirkungen, die in den nicht amerikanischen Studien beobachtet wurden.

Klinische Beobachtungen über mehr als ein Jahrzehnt haben gezeigt, dass die Nebenwirkungsrate mit zunehmender Erfahrung der Therapeuten mit dem Umgang des Medikaments abnimmt. So ist die Einleitung der Therapie mit einer geringeren Anfangsdosis (1 mg/Tag) mit einer deutlich besseren Verträglichkeit verbunden.

Neben den im Rahmen von Studien dokumentierten Nebenwirkungen liegen einzelne kasuistische Berichte vor: Ruiz et al. [96] berichten von einer Hautreaktion, wobei der Patient allerdings mit Hydroxyharnstoff vorbehandelt war. Wirth et al. [127] hatten dagegen das Verschwinden einer Ulzeration bei primärer Thrombozythämie unter Anagrelid-Behandlung beobachtet.

Tab. 4. Häufigste klinische Nebenwirkungen von an der Mayo-Klinik behandelten Patienten [72]

| Nebenwirkung  | Häufigkeit [%] |
|---------------|----------------|
| Kopfschmerzen | 27             |
| Diarrhö       | 20             |
| Ödeme         | 16             |
| Palpitationen | 14             |

Tab. 5. Klinische Nebenwirkungen in den Nicht-USA-Studien

| Studie         | Patienten [n] | Nebenwirkungen  |
|----------------|---------------|---|
| Italien I      | 8             | Kopfschmerz (5), Palpitation (4), Übelkeit (2), Diarrhö (3) |
| Italien II     | 20            | 8/20: Tachykardie, Gastrointestinal-Trakt, Ödeme            |
| Deutschland I  | 48            | 12/48 kurzdauernd, 8/48 langdauernd                         |
| Deutschland II | 12            | 3/12: Kopfschmerz, Palpitation, Tachykardie, Ödeme          |
| Schweiz        | 6             | 4/6: Kopfschmerzen, Palpitation, Diarrhö                    |
| Australien     | 16            | Kopfschmerzen, Palpitationen, Bauchschmerzen, Husten        |
| Argentinien    | 17            | Einige (keine genaue Angaben)                               |
| Norwegen       | 10            | Diarrhö und Palpitationen                                   |

Weiterhin werden im Rahmen von Einzelfallbeschreibungen die Kardiomyopathie bei einem Patienten mit PV [47], die erektile Dysfunktion [17] und eine Hypersensitivitäts-Pneumonitis [94] auf die Einnahme von Anagrelid zurückgeführt.

**5.2. Kardiale Toxizität**

Obwohl Tachykardien und Zeichen der Herzbelastung beobachtet werden, konnte bei 942 Patienten mit und ohne Herzerkrankungen keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beobachtet werden [88, 102, 104, 105]. Dennoch ist im Einzelfall schwer zu entscheiden, ob eine Herzinsuffizienz durch Anagrelid bedingt ist oder nicht. Wir bestimmen deshalb in einer Pilotstudie bei Patienten unter Anagrelid-Therapie die Konzentration von BNP (B-type natriuretic peptide), das als Indikator für eine linksventrikuläre Dysfunktion gilt. Bei Verdacht auf eine Anagrelid-induzierte Herzfunktionsstörung muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

**5.3. Mutagene Nebenwirkungen**

Keine der bisher publizierten Studien zeigt bei den Individuen, die ausschließlich mit Anagrelid behandelt werden, eine erhöhte Leukämie- oder Tumorraten. Von der Einnahme während der Schwangerschaft ist abzuraten, da das Mittel plazentagängig ist.

**6. Langzeitbeobachtungen**

Da die Thrombozythämien mit steigender Lebenserwartung Langzeitbehandlungen erfordern, ist die Erhebung von Langzeitanalysen enorm wichtig.

Storen und Tefferi [112] berichteten über 35 junge Patientinnen (17–48 Jahre), die Dosen von 1 bis 10 mg/Tag erhielten. Die mittlere Erhaltungsdosis betrug 2,5 mg/Tag. 94 % sprachen auf die Therapie an (74 % CR, 20 % PR). Von den Respondern nahmen 27 (82 %) für durchschnittlich 10,8 Jahre (7–15,5) Anagrelid ein. Von diesen wiesen 66 % eine komplette und 34 % eine partielle Remission auf. Acht Patienten (24 %) entwickelten als Langzeitnebenwirkung einen Hämoglobinabfall von mehr als 3 g/dl. Die Ursache der Anämie blieb ungeklärt. 20 % der Patienten hatten insgesamt zehn thromboembolische und ebenso viele hämorrhagische Komplikationen. Alle Komplikationen traten bei Thrombozytenwerten von mehr als 400 000/µl auf. Dies spricht dafür, dass eine komplette Normalisierung des Thrombozytenpiegels für die maximale Prävention von Komplikationen erforderlich ist.

Petrides et al. [82] berichteten, dass von 22 Patienten Daten erhoben werden konnten, von denen noch 17 unter Therapie waren. Eine Patientin hatte Anagrelid über 8,5 Jahre erhalten, die anderen zwischen 23 und 67 Monaten (Mittel 33 Monate). Keiner dieser Patienten berichtete über Nebenwirkungen. Gründe für einen Therapieabbruch waren Arrhythmien (nach 34 Monaten Therapie), Blutungsneigung, Lungenembolie (nach 19 Monaten) oder Myokardinfarkt (nach 11 Monaten) trotz normalisierter Thrombozytenwerte. Kein Patient entwickelte eine Leukämie.

Siegel und Petrides [101] führten diese Analyse über weitere vier Jahre fort: die am längsten behandelte Patientin nimmt inzwischen fast 14 Jahre Anagrelid ein.

Kornblitt et al. [51] berichten über Langzeit-Erfahrungen bei 54 Patienten (34 Monate im Median, 2–100). Bei 40 % der Patienten fand sich eine leichte bis mäßige Anämie. Acht Patienten hatten mikrovaskuläre Komplikationen mit Thrombozytenwerten über 400 000/µl und sieben bei normalen Werten. Ein Patient entwickelte eine Myelofibrose. Fünf Patienten starben aufgrund von nicht mit der PT assoziierten Erkrankungen.

Birgegard et al. [16] berichteten über 60 Patienten (42 PT, 17 PV, 1 IMF; w/m 35/25; medianes Alter 54 (25–75), Beobachtungszeitraum 2 Jahre): Therapieindikation waren entweder Thrombozytenwerte über 600 000/µl und das Vorhandensein von Symptomen oder Werte über 1 Mio./µl. 21 Patienten waren vorbehandelt. 40 Patienten (67 %) hatten eine CR (ET 76 %/PV 41 %), vier eine PR und 16 waren Therapieversager. Zusätzlich brachen 14 weitere die Therapie ab, davon 10 wegen Nebenwirkungen bei sehr guter Wirksamkeit. Mit Hilfe eines Fragebogens (10-Punkte-Skala) wurden Patienten und behandelnde Ärzte über die Zufriedenheit mit dem Medikament befragt: Die Punkte lagen bei Patienten wie Ärzten zwischen 7,6 nach drei und 9 Punkten nach 24 Monaten.

Rosenbaum et al. [95] berichteten über 60 Patienten (42 PT, 6 PV, 5 IMF, 5 nicht klassifiziert, 1 MDS, 1 CML; Alter 58 Jahre [20 bis 93]) über eine mediane Beobachtungszeit von 88 Wochen (5–272). 76 % der Patienten waren vorbehandelt. 38 % der Patienten berichteten über Nebenwirkungen, bei zwölf Patienten wurde die Therapie abgebrochen (davon bei sechs wegen Rhythmusstörungen). Weder thromboembolische Komplikationen noch Leukämien wurden beobachtet.

Fruchtman et al. [36] präsentierten eine Analyse von Daten der US-Zulassungsstudie: 3 660 Patienten (PT 2 251 = 61,5 %, nicht-PT 1 409 = 32,3 %), von denen 81 % vorbehandelt waren und 45 % Symptome aufwiesen, wurden analysiert. Von diesen konnte bei 1 618 (davon 934 PT) die Wirksamkeit evaluiert werden: 79 % der PT-Patien-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ten sprachen auf die Therapie an (CR und PR). Bei 47 der 2 251 PT-Patienten trat eine Transformation auf (2,1 %), fast alle waren vorbehandelt; die mediane Zeit von der Diagnose der PT bis zur Manifestation des MDS oder der akuten Leukämie betrug 3,6 Jahre (mediane Dauer der Vortherapie 2,9 Jahre; mediane Dauer der Anagrelid-Therapie 0,6 Jahre). Das maximale Follow-up betrug 7,1 Jahre. Von den PV-Patienten entwickelten 2,8 % eine Transformation (mediane Zeit von der Diagnose bis zur Transformation 12,9 Jahre; mediane Dauer der Vortherapie 10,7 Jahre, maximale Dauer der Anagrelid-Therapie 3,9 Jahre). Das maximale Follow-up bei den PV-Patienten betrug sieben Jahre. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass die Langzeit-Behandlung mit Anagrelid nicht mit einem leukämogenen Risiko verbunden ist.

## 7. Praktische Hinweise

### 7.1. Dosierungsempfehlungen

Im Allgemeinen wird die Therapie mit einer Tagesdosierung von 1 mg eingeleitet (auf zwei Dosen verteilt) und alle 7 Tage um 0,5 mg erhöht, wenn die Thrombozytenzahl nicht ausreichend sinkt. Mehrjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass mit dieser niedrigeren Anfangsdosierung eine bessere Adaptation des Organismus an die inotropen/vasodilatatorischen Wirkungen und damit bessere Verträglichkeit verbunden ist. Therapieziel ist die konstante Einstellung der Thrombozyten auf Werte zwischen 150 000 und 450 000/ $\mu$ l mit der niedrigsten Anagrelid-Dosierung. Bei einzelnen Individuen lässt sich eine bessere Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit auch mit einer Verteilung der Dosis auf drei Gaben erreichen. Eine längerfristige Tagesdosierung von 5,0 mg soll nach unseren Erfahrungen nicht überschritten werden, da die Nebenwirkungen (aber nicht notwendigerweise die Wirkung) unter Anagrelid-Therapie mit steigender Dosis zunehmen. Wenn Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Anagrelid (aus Mangel an Alternativen) behandelt wer-

den, ist eine vorsichtiger Dosierung erforderlich (Beginn mit 0,5 mg/Tag).

Von McCune wurde von einem zu schnellen Abfall der Thrombozyten mit Anagrelid berichtet [61, 62], dies wurde von Pettitt [71] in Abrede gestellt.

Bei einer Umstellung von beispielsweise Hydroxyharnstoff auf Anagrelid soll die Vorbehandlung weitergeführt werden, bis die Thrombozyten eine fallende Tendenz zeigen. Erst dann wird mit einer schrittweisen Reduktion des Erstmedikaments begonnen.

Bei Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen möglicherweise auf eine Lactose-Intoleranz zurückgehen, kann ein Versuch mit Laluk<sup>®</sup> erfolgen. Nach Absetzen von Anagrelid kommt es innerhalb von zwei Wochen zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten.

### 7.2. Kombination mit anderen Thrombozyten beeinflussenden Therapien

Viele Patienten mit Thrombozythämien erhalten Acetylsalicylsäure (ASS) als Primärtherapie. Da mit einer Absenkung oder Normalisierung der aberrante Klon nicht notwendigerweise eliminiert wird, ist unklar, ob die ASS-Therapie bei Anagrelid-Ansprechern weitergeführt werden soll. Wir haben empfohlen [81], bei Normalisierung der Thrombozytenwerte ASS abzusetzen. Dafür spricht auch, dass bei einzelnen Patienten mit der Kombination von Anagrelid und ASS eine vermehrte Blutungsneigung beobachtet wird [111].

Tsimberidou et al. [122] untersuchten die Praktikabilität einer Kombinationstherapie von Imatinibmesilat (Glivec<sup>®</sup>) und Anagrelid bei Patienten mit Philadelphia-positiver CML (18), IMF (1), PT (2) und RAEB (hervorgegangen aus cMPD) und persistierender Thrombozythämie. Die Kombination beider Stoffe wurde gut vertragen und führte bei 89 % zu einem hämatologischen Ansprechen.

Voskaridou et al. [124] behandelten einen Patienten mit gleichzeitiger Thalassämia major und CML mit Hydroxyharnstoff und Anagrelid. Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und führte zu einer Normalisie-

rung der Granulozyten- und Thrombozytenwerte.

Yoon [128] berichtet über die erfolgreiche Behandlung einer PT-Patientin mit einer Kombination aus Interferon alfa und Anagrelid.

Einzelne Anwender kombinieren Anagrelid auch mit Hydroxyharnstoff.

### 7.3. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bisher nicht bekannt geworden. Wegen der inotropen Wirkung sollte Anagrelid nicht zusammen mit Kaffee eingenommen werden. Die Beobachtung, dass Anagrelid in hohen Dosen einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation haben kann, rät zur Vorsicht – vor allem bei Kombination mit anderen antiaggregierend wirkenden Substanzen wie ASS [111] oder Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>). Heparin (z. B. zusätzlich perioperativ) sollte ebenfalls vorsichtig eingesetzt werden [32].

### 7.4. Behandlung von Kindern und älteren Menschen mit Anagrelid

Die primäre Thrombozythämie kommt auch bei Kindern, wenn auch selten vor [28]. Mehrere Publikationen belegen den erfolgreichen Einsatz von Anagrelid bei Kindern: Chintagumpala et al. [21, 22] berichten über einen 11-Jährigen mit PT, Hermann et al. [44] über ein 8-jähriges Mädchen, Lackner et al. [52] über drei Kinder. Scherer et al. [98] beschrieben die Behandlung eines 5-Jährigen mit symptomatischer PT: es trat eine Normalisierung der Thrombozytenpiegel, aber gleichzeitig eine relativ früh einsetzende Anämie auf. Für die Anagrelid-Therapie besteht keine Altersbeschränkung. Von der Behandlung von über 90-Jährigen wurde berichtet [72].

## 8. Vergleich von Anagrelid mit Hydroxyharnstoff und Interferon alfa

Anagrelid und Hydroxyharnstoff besitzen unterschiedliche Wirkungsmechanismen und Tolerabilitätsprofile [46]:

Während Hydroxyharnstoff auf eine hämatopoietische Stammzelle wirkt und damit nicht nur die Bildung von Thrombozyten, sondern auch die von Granulozyten und Erythrozyten hemmt, wirkt Anagrelid primär auf Megakaryozyten. Deshalb können bei einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff auch Granulozytopenien und Anämien auftreten. Allerdings sind bei Langzeitanwendung mit Anagrelid auch Anämien beschrieben, ohne dass der Mechanismus der Entstehung bekannt ist.

Der Einfluss von Hydroxyharnstoff ist möglicherweise für die Entstehung von Thrombosen von Bedeutung, da Wechselwirkungen von Thrombozyten mit Granulozyten für die Entstehung von Thrombosen diskutiert werden [31]. Die Fähigkeit von Hydroxyharnstoff, thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen zu senken, wurde in einer Studie belegt [25, 33]. Allerdings waren die Ergebnisse Gegenstand intensiver Diskussionen [123].

Hydroxyharnstoff verursacht eine Reihe von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Hautveränderungen [18], Pneumonitis [99] oder Hauttumoren [13]. Unter der Therapie kann es auch zu Fluktuationen der Thrombozyten kommen [11]. Kontrovers wird seine mögliche leukämogene Wirkung beurteilt [8, 34, 37, 65, 66, 90, 106, 110, 125, 126].

Mit hoher Wahrscheinlichkeit erhöht der sequenzielle Einsatz von Busulfan und Hydroxyharnstoff das Leukämierisiko; ob dies auch für die alleinige An-

wendung von Hydroxyharnstoff gilt, ist noch ungewiss.

Interferon alfa (Intron A<sup>®</sup>, Roferon<sup>®</sup>) ist effektiv bei der Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen [91], hat sich aber für die breite Anwendung wegen seines Nebenwirkungsprofils nicht durchsetzen können. Die Verträglichkeit von PEG-Interferon alfa-2b scheint dagegen nach einer Pilotstudie besser zu sein [1].

### 9. Kosten der Therapie mit Anagrelid

In Deutschland ist Anagrelid noch nicht zugelassen, sodass es nur nach Import gemäß § 73 Abs. 3 verwendet werden kann. Die Haftung liegt beim verordnenden Arzt. Die 100er-Packung (0,5 mg) Agrylin<sup>®</sup> kostet 827,- €, die entsprechende Packung Thromboreductin<sup>®</sup> 623,- € (Import über Meduna, Hannover). Bei einer täglichen Dosis von 2 mg/Tag kostet das Präparat pro Monat 1 000,- € (Agrylin<sup>®</sup>) oder 750,- € (Thromboreductin<sup>®</sup>). Die Therapiekosten liegen damit unter denen von Interferon alfa (z. B. Intron A<sup>®</sup> bei einer Dosierung von täglich 3 Mio. E/Woche 1 350,- €/Monat) und über denen von Hydroxyharnstoff (Litalir<sup>®</sup> bzw. Syrea<sup>®</sup> bei einer Tagesdosis von 2 000 mg 240,- €/Monat).

### 10. Fazit

Eine Reihe in verschiedenen Ländern durchgeführter klinischer Studien und Übersichten [4, 14, 15, 19, 39, 68, 69,

72–74, 76–79, 104, 105, 109, 115] hat belegt, dass Anagrelid eine wesentliche Bereicherung zur Therapie von Thrombozythämien darstellt.

Besteht eine Indikation zu einer zytorreduktiven Therapie (an dieser Stelle werden die Kriterien dafür nicht diskutiert), eignet sich die Substanz, da sie effektiv ist, das heißt bei der Mehrzahl der Patienten die Thrombozyten senkt, bei einschleichender Dosierung gut verträglich ist und bei einer Langzeitanwendung keine Leukämie hervorruft. Langzeitbeobachtungen belegen, dass ihr Einsatz klinische Symptome und thromboembolische Komplikationen reduziert, aber einen Hämoglobinabfall verursachen kann. Vorsicht ist geboten beim Einsatz des Medikaments bei Individuen mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Zu wenig ist über den Stoffwechsel der Substanz im menschlichen Organismus und die Struktur und biologische Aktivität der verschiedenen Metaboliten bekannt. Hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Wie effektiv und sicher Anagrelid im Vergleich mit Hydroxyharnstoff ist, kann nur in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleicht, ermittelt werden. Entsprechende Untersuchungen sind im Gang (ANAHY-DRET-Studie).

### Literatur

Im Internet unter [www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT) > Inhalt > Jahrgang 2004 > Heft 8

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

# Zolpidem und Zopiclon

## Missbrauchs-Verschleppung von Benzodiazepin-Derivaten vermeiden

Wolfram Keup, Pöcking bei Starnberg

**Zopiclon ist seit November 1991, Zolpidem seit 1992 auf dem deutschen Markt. Nach fünf Jahren Markterprobung ergaben die Missbrauchs-Zahlen des Frühwarnsystems Sucht (FWS) für die neuen Substanzen im Vergleich mit den Benzodiazepin-Hypnotika günstige Daten [3]. Wegen der niedrigen Missbraucher-Zahlen der neuen Präparate, an sich ein positiver Tatbestand, war das Verhältnis in manchen Punkten noch nicht sicher zu beurteilen.**

*Arzneimitteltherapie 2004;22:236-8.*

Tranquilizer aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate sind heute unentbehrlich – es ist fraglich, ob das auch für die Benzodiazepin-Hypnotika gilt. Die Suche nach ausreichend untoxischen und suchtfreien oder doch suchtarmlen Hypnotika ist alt, von der Alraune und dem Schlafmohn über die Barbiturate oder Bromureide zu neuen Hypnotika. Trotz wesentlicher Verbesserungen ist das Problem prinzipiell noch ungelöst. Ein suchtfreies, ausreichend effizientes Hypnotikum fehlt auch weiterhin. Erst vor wenigen Jahren (1992) erfolgte die praktische Erprobung von in der Wirkung den Benzodiazepin-Derivaten nahe stehenden Verbindungen. Es stellen sich mehrere Fragen:

- Sind sie in ihrer Wirkung vergleichbar mit den Benzodiazepin-Derivaten?
- Ist ihre Toxizität geringer?
- Ist ihr Missbrauchs-/Suchtpotenzial geringer?

Das WHO *Expert Committee on Drug Dependence* hat im Juni 1998 unter anderem auch Zolpidem für eine Untersuchung auf Suchtphänomene erwogen und bei voneinander abweichenden Meldungen über Missbrauch aus verschiedenen Ländern eine kritische Untersuchung empfohlen [6]. Es folgte die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht. In Deutschland stehen die neuen Präparate von Beginn an (1992) unter Verschreibungspflicht; sie sind in dieser

Beziehung mit den Benzodiazepin-Derivaten gleichgestellt. Die Wirkung dieser Maßnahme wurde bis Ende 2000 von uns nachuntersucht.

### Methoden

Im *Frühwarnsystem* (FWS) zur Erfassung der Missbrauchsmuster wird jährlich eine Zufallstichprobe von 700 bis 900 Probanden mit Suchtproblemen aller Art exzessiv auf die Konsum-Charakteristika aller je von ihnen missbrauchten Substanzen hin untersucht und ihre Zusammenhänge untereinander ermittelt. Das System lief von 1976 bis Ende 2000. Es hat 14702 Suchtkranke aller Art (Alkohol, Medikamente, illegale Drogen) erfasst [2, 5].

Die von uns publizierten Daten über die neuen Hypnotika reichten bis 11/1997 [3]. Im damaligen Bericht wurde betont, dass bei Patienten mit Missbrauch eines Benzodiazepin-Derivats kein Umsetzen auf eines der neuen Hypnotika erfolgen sollte, weil sonst eine Übertragung des Missbrauchs auf das Nachfolge-Medikament sehr wahrscheinlich ist. Die Arzneimittelkommission hat diese Warnung tatkräftig unterstützt [1].

### Ergebnisse

Fünf Jahre nach Erscheinen auf dem Pharmamarkt reichen gewöhnlich für eine erste Einschätzung des Suchtpo-

tenzials neuer Präparate aus. Unsere erste Mitteilung nach FWS-Daten, fünf Jahre nach Markteinführung der neuen Präparate-Gruppe, berichtete über 31 Missbrauchsfälle im Frühwarnsystem (FWS). Inzwischen sind uns weitere Fälle bekannt geworden. Wegen der kleinen Zahl für Zolpidem und Zopiclon fassen wir zur Auswertung alle 58 Missbrauchsfälle der Gruppe bei den meisten Fragestellungen zusammen. Mit insgesamt 36 Missbrauchern von Zolpidem (Stilnox<sup>®</sup> und Bikalm<sup>®</sup>) sind die Aussagen für diese Substanz allein relevant. Das Präparat Zaleplon (Sonata<sup>®</sup>), eingeführt 2000, ist bis Ende 2000 dem FWS nicht als missbraucht gemeldet worden.

Unsere erste Mitteilung berichtete über Missbrauch von Stilnox<sup>®</sup> in 18 Fällen, von Bikalm<sup>®</sup> in drei und von Ximovan<sup>®</sup> in zehn Fällen [3]. Bis Ende 2000 sind uns im Rahmen des FWS 27 weitere Missbrauchsfälle der Gruppe gemeldet worden (17 über Stilnox<sup>®</sup>, 1 über Bikalm<sup>®</sup> und 9 über Ximovan<sup>®</sup>). Das erhöht die Gesamtzahl auf 58 Fälle: 35 über Stilnox<sup>®</sup>, 4 über Bikalm<sup>®</sup> und 19 für Ximovan<sup>®</sup>. Die fortgesetzt niedrige Fallzahl suggeriert bereits ein relativ niedriges Missbrauchspotenzial. Es sind jedoch weitere Kriterien zu berücksichtigen.

Prof. Dr. med. Wolfram Keup, Feldafinger Str. 25a, 82343 Pöcking b. Starnberg

Im Zeitraum 1997 bis 2000 hat sich die Anzahl der verschriebenen DDD der neueren Hypnotika unterschiedlich verhalten [4]: Stilnox® ist von Verschreibungs-Rang 71 (1998) auf Rang 45 (2001) gestiegen, dagegen Bikalm® von 204 auf Rang 296, und Ximovan® von Rang 90 auf Rang 255 gefallen. In der Roten Liste 2003 stehen 15 Generika-Präparate für Zolpidem, 19 für Zopiclon als etwas billigere Konkurrenz bereit.

### Berechnung der Missbrauchsfälle pro 10000 DDD

Zum Vergleich erfasst wurden 288 Missbraucher des FWS mit Missbrauch von mindestens einem von 12 Benzodiazepin-Hypnotika mit dafür vollständigen Daten (ohne Flunitrazepam, wegen der besonderen Rolle von Rohypnol® bei Drogenabhängigen, und ohne vom Markt genommene Benzodiazepin-Derivate). Sie wurden mit den DDD des Jahres 2000 [4] nach dem von uns früher benutzten Vorgehen [3] gegenübergestellt. Für Hypnotika aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate ergaben sich 37,1 Missbraucher pro 10000 DDD, für die neuen Benzodiazepin-Derivat-ähnlichen Hypnotika 12,5 Missbraucher, also nur rund ein Drittel; allerdings ein mäßiger Anstieg gegenüber unserer ersten Mitteilung (aus methodischen Gründen nicht direkt vergleichbar). Gleichzeitig hatten sich die verschriebenen DDD bei den 12 Benzodiazepin-Derivaten um 49,6 %, bei Zolpidem und Zopiclon zusammen (ohne Nachahmer-Präparate) um 32,3 % verringert.

Bei Substanzen mit hohem Missbrauchspotenzial besteht in der Regel eine hohe Bindekraft, die es dem Missbraucher erschwert, aus diesem besonderen Missbrauch auszusteigen. Die Zahl der Aussteiger bleibt daher niedrig. Bei allen drei neuen Präparaten waren zusammen zwölf (21,4 %) vor der Beobachtung noch im gleichen Jahr wieder ausgestiegen; bei Zolpidem allein waren es elf (32,4 %) von 34 Missbrauchern. Das spricht keineswegs für eine starke Bindekraft. Für Bikalm® und Ximovan® haben wir für verlässliche Aussagen zu kleine Zahlen ( $n = 4$ ;  $n = 18$ ). Die kleinen Zahlen, die niedrige Bindekraft,

mit relativ häufigem Wechsel weg vom neuen Präparat, sprechen alle gegen ein hohes Missbrauchspotenzial.

### Beliebtheit

Die Probanden des FWS werden bei der Befragung gebeten, die relative Beliebtheit (global: Wirkungen, Nebenwirkungen, Beschaffbarkeit, Preis) aller selbst erfahrenen Substanzen/Präparate zu bestimmen. Die so erhaltenen Mittelwerte eines Präparats ermöglichen einen Vergleich mit anderen Präparaten, ein wichtiger Bestandteil zur Einschätzung des Missbrauchspotenzials für den Menschen. Die neuen Hypnotika werden von 62,5 % der Probanden auf einen der ersten drei Plätze gesetzt, oft nach Alkohol und Nicotin. – Bezogen auf alle erfahrenen Präparate sind die neuen Hypnotika mit 56,5 % etwas beliebter als die Benzodiazepin-Hypnotika mit im Mittel 51,2 % relativer Beliebtheit; ein deutlicher, aber doch relativ geringer Unterschied.

Die Zahl der Abhängigen von den neuen Präparaten unter ihren Missbrauchern war dagegen relativ hoch: 90,6 % bei Zolpidem und 88,9 % bei Zopiclon. Das erklärt sich jedoch zu einem bedeutenden Anteil durch vorangehenden abhängigen Missbrauch von Benzodiazepin-Hypnotika: Bei 30,9 % gab es keinen vorangegangenen Benzodiazepin-Missbrauch, bei 9,1 % lag er vor, wurde aber zu Beginn des Missbrauchs der neuen Präparate aufgegeben, und bei 58,2 % wurde der Benzodiazepin-Missbrauch neben dem neu hinzukommenden von Zolpidem/Zopiclon fortgesetzt. Dies lässt überwiegend auf ärztlich induzierte Abhängigkeit schließen.

### Suchtübertragung

Auf eine (keinesfalls seltene) Übertragung des Missbrauchs eines älteren Präparats auf ein analog wirkendes neueres Präparat weisen wir nach FWS-Ergebnissen als „Sucht-Verschleppung“ seit Jahren hin [2].

Für den verschreibenden Arzt ergibt sich hier der Schluss, Patienten, die abhängig sind von einem Benzodiazepin-

pin-Derivat, auf keinen Fall – etwa mit der Hoffnung auf ein geringeres Missbrauchspotenzial und seltenere Abhängigkeit – von den älteren Präparaten auf ähnlich wirkende neuere umzusetzen: Sie übertragen in der Regel die bestehende Abhängigkeit auf die neuen Arzneimittel. Dadurch wird der Missbrauchs-Messwert der neuen Präparate künstlich erhöht, das Präparat erscheint belasteter, als es wirklich ist. Das gilt auch für die Zolpidem/Zopiclon-Gruppe. Bei 29,3 % der Probanden fand sich ein direkter Übergang von vorangehendem abhängigen Missbrauch eines Benzodiazepin-Derivats auf einen Missbrauch der neuen Präparate. Dies betrifft sowohl Benzodiazepin-Tranquilizer wie Benzodiazepin-Hypnotika, die letzteren jedoch neunmal seltener. Selten erfolgte der Übergang von einem Nicht-Benzodiazepin-Derivat auf eins der neuen Präparate (1 gesicherter, 2 mögliche Fälle). Aber auch abhängiger Missbrauch der neueren Präparate ohne vorangehenden Missbrauch eines Benzodiazepin-Derivats kommt vor (18 Fälle).

Bei acht der Probanden kam es nicht zu einer Ausbreitung der Sucht auf andere Medikamente, es blieb bei ihnen bei Monotoxikomanie; nur bei einem Patienten entstand eine „Sucht-Karriere“ (Zolpidem als „Karriere-Starter“). Weitere Kriterien für die Bewertung des Missbrauchspotenzials im FWS, wie Probierer-Rate, Dauer des Missbrauchs, Aufgabe vor Beobachtung, intravenöse Applikation unter anderem sind wegen zu kleiner Missbraucher-Zahlen bei den neuen Präparaten auch weiterhin nicht sicher einzuschätzen.

### Zusammenfassung

Das Missbrauchspotenzial von Zolpidem und Zopiclon lässt sich, verglichen mit dem von Benzodiazepin-Hypnotika, nach FWS-Daten wie folgt charakterisieren:

- Nach unseren Beobachtungen, wie nach der Literatur, kommen bei Zolpidem und Zopiclon alle Zeichen der Abhängigkeit wie bei den Benzodiazepin-Hypnotika vor: Nicht abhängiger Missbrauch bis voll ent-

wickelte, körperliche und/oder psychische Abhängigkeit; Dosissteigerung bei Toleranzentstehung; Übergang zu stärker wirkenden Sedativa/Hypnotika; Entzugssymptome nach abruptem Absetzen; Entzugssymptome bei Neugeborenen abhängiger Mütter. Bei qualitativen Symptomen des Missbrauchs sind sie ebenbürtig. Die Bindekraft an die neuen Präparate erscheint jedoch geringer als bei den Benzodiazepin-Derivaten.

- Die Hypnotika aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate zeigen, nach sorgfältigem Ausschluss von möglichen Fehlern, nach FWS-Daten dreimal häufiger Missbrauchszeichen als Zolpidem und Zopiclon. Dieser Unterschied hat sich seit unserer ersten Untersuchung nur geringfügig verändert.
- Zolpidem und Zopiclon weisen untereinander kaum Unterschiede in ihrem Missbrauchspotenzial auf. Ih-

re Missbrauchs-Charakteristika sind denen der Hypnotika aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate qualitativ zwar ähnlich, jedoch mit quantitativen Unterschieden.

- In über einem Drittel der Fälle war der Missbrauch durch unmittelbar vorangehenden abhängigen Missbrauch von Hypnotika aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate ausgelöst. In solchen Fällen sollten die neuen Präparate *keinesfalls verschrieben* werden! Es droht Missbrauchs-Induktion. – Wenn die Vermeidung der Missbrauchs-Verschleppung durch Achtsamkeit der verschreibenden Ärzte gelingt, ist es möglich, die Zahl der Abhängigkeitsfälle von Zolpidem und Zopiclon noch erheblich herabzusetzen.
- Diese Missbrauchs-Übertragung auf die neuen Präparate erfolgt nicht nur von Hypnotika aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate, sondern auch von Tranquilizern aus der

Gruppe der Benzodiazepine. Trotz der frühzeitigen Warnung vor dieser Möglichkeit hat sich an der Häufigkeit ihres Auftretens bisher leider nichts verbessert.

#### Literatur

1. AkdÄ (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft). Keine Verordnung von Zolpidem bei bekannter Benzodiazepinabhängigkeit. Dtsch Arztebl 1999;96:B-500.
2. Keup W. Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen. Frühwarnsystem-Daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1990. Freiburg i. Br.: Lambertus-Verlag, 1993.
3. Keup W. Zolpidem und Zopiclon. Geringeres Missbrauchspotential im Vergleich zu Benzodiazepin-Derivaten. Arzneimitteltherapie 1998;16:246–54 und Psychopharmakotherapie 1998;4:134–42.
4. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001.
5. WHO. The substance abuse warning system (SAWS, Prof. Keup, FRG). MNH/PAD/84.13, 1984:177 (Annexes).
6. WHO. Zolpidem. WHO Expert Committee on Drug Dependence. 31st Report. World Health Organization, Geneva, 1999:17–8.

## AMT – Bücherforum

### Diuretika

**Physiologie, Pharmakologie und klinische Anwendungen. Von Hartmut Oßwald, Volker Vallon, Gerd Luippold und Christoph H. Gleiter. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. Medizinisch-pharmakologisches Kompendium, Band 3. 184 Seiten, zahlreiche Abbildungen und Tabellen. Kart. 32,- €.**

18 Jahre nach Veröffentlichung des ersten medizinisch-pharmakologischen Kompendiums, das dem Thema „Diuretika“ gewidmet war, liegt aktuell ein völlig neues dieser Substanzgruppe gewidmetes Buch aus der gleichen Reihe vor. Das Opus der auf diesem Gebiet etablierten und vielfach ausgewiesenen Autoren des Tübinger Pharmakologischen Instituts schließt eine große Lücke, da sich das Wissen um mehrere Aspekte diuretischer Therapie in

dem genannten Zeitintervall um wichtige Details erweitert hat. So sind mittlerweile die eigentlichen Zielgrößen diuretischer Therapie, Substanzgruppen-abhängige unterschiedliche tubuläre Transportprozesse, detailliert aufgeklärt, die entsprechenden Gene kodiert, und mittlerweile lassen sich sogar seltene klinische Krankheitsbilder, zum Beispiel das Bartter- und das Gitelman-Syndrom, auf Fehlfunktionen dieser Transportprozesse zurückführen. Den Autoren ist es gelungen, diese anspruchsvollen Zusammenhänge in einer didaktisch gelungenen Form darzustellen.

Auch an anderer Stelle sind die neuen Entwicklungen, die zum Teil auch klinisch bedeutsam sind und unseren täglichen Umgang mit Diuretika verändert haben, aufgenommen worden. Dies betrifft natürlich die Darstellung der „Diuretika-Resistenz“ und das Konzept der „sequenziellen Nephronblockade“, also der Kombinationstherapie mit diuretisch wirksamen Substanzen. Neuere Substanzen in Entwick-

lung, beispielsweise die als „Aquaretika“ wirksamen Vasopressin-Antagonisten, werden in ihrer Funktionsweise und ihren möglichen klinischen Indikationen dargestellt und diskutiert.

Erfreulich ist außerdem die ausführliche Darstellung der Phytopharmaka, die einerseits den wissenschaftlichen Hintergrund und die Studienlage wiedergibt, dann aber auch die praktische Anwendung solcher Strategien erleichtert, zum Beispiel durch praktische Anleitungen zur Handhabung solcher Therapie.

Die komplexe Interaktion von Kochsalzzufuhr, renaler NaCl-Exkretion und Hypertonie wird auf der Basis der aktuellen Studienlage nochmals sehr detailliert und sachverständig referiert und damit die Rationale einer Therapie der Hypertonie mit Diuretika erläutert.

Das Buch ist auch über den deutschen Sprachraum hinaus derzeit konkurrenzlos.

Prof. Dr. Rainer Düsing,  
Bonn

# Kopfschmerzen

## Was gibt es 2004 Neues?

Hans Christoph Diener, Essen\*

**Neue wissenschaftliche Daten und Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Genetik von Kopfschmerzkrankungen haben zur Etablierung neuer Tiermodelle und zur Entwicklung neuer Substanzen zur Therapie und Prophylaxe geführt. In dieser Übersicht sind neue Erkenntnisse und Studien zu Kopfschmerzen und ihrer Therapie zusammengefasst.**

*Arzneimitteltherapie 2004;22:239-45.*

Die vielen Kopfschmerzentitäten waren typisch für das Gebiet der Neurologie, indem sie eine intellektuelle Herausforderung in der Diagnose darstellten, es aber wenig therapeutische Möglichkeiten gab. Dies hat sich in den letzten 20 Jahren dramatisch verändert. Neue wissenschaftliche Daten und Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Genetik von Kopfschmerzkrankungen haben zur Etablierung neuer Tiermodelle und zur Entwicklung neuer Substanzen zur Therapie und Prophylaxe geführt. Im Folgenden sind neue Erkenntnisse und Studien zu Kopfschmerzen aus der zweiten Jahreshälfte 2003 und der ersten Jahreshälfte 2004 zusammengefasst.

### Diagnose von Kopfschmerzen

1988 publizierte die Internationale Kopfschmerzgesellschaft die erste internationale *Klassifikation der Kopfschmerzkrankungen* [1]. Damit bestand zum ersten Mal eine Möglichkeit, Kopfschmerzen nach operationalen Kriterien einzuordnen. Dies war insbesondere wichtig, um für Therapiestudien homogene Patientenpopulationen zu erreichen. Anfang 2004 wurde die neueste Version der Klassifikation der Kopfschmerzen publiziert [2]. Neu ist hier die Entität der *chronischen Migräne*, dies bedeutet Migräneattacken an mehr als 15 Tagen im Monat. Allerdings muss ein Kopfschmerz durch zu häufige

*ge Einnahme von Migränemitteln ausgeschlossen sein.*

Der Cluster-Kopfschmerz, die chronisch paroxysmale Hemikranie und das SUNCT-Syndrom (kurzdauernde unilaterale neuralgieforme Kopfschmerzattacken mit konjunkivaler Injektion und Tränen) wurden in die Untergruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAKS) aufgenommen. Andere neue Kopfschmerzentitäten sind der *Schlafkopfschmerz* (hypnic headache), der neu aufgetretene *tägliche persistierende Kopfschmerz* und die *Hemicrania continua*. Der atypische Gesichtsschmerz wird jetzt *persistierender idiopathischer Gesichtsschmerz* genannt. Auch die Kriterien für den medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz wurden überarbeitet [2].

### Migräne

#### Genetik, Epidemiologie, Pathophysiologie

Epidemiologische [3] und Zwillingsstudien [4] zeigen eindeutig, dass es sich bei der Migräne, insbesondere bei der Migräne mit Aura, um eine Erbkrankheit handelt. Aus den epidemiologischen Studien war aber klar, dass mehrere Genloci involviert sein müssen. Eine seltene Subform der Migräne ist die familiär-hemiplegische Migräne (FHM), eine dominant vererbte Erkrankung, bei der die betroffenen Familien-

mitglieder im Rahmen ihrer Migräneaura schwere und zum Teil über Tage anhaltende Hemiparesen aufweisen können oder sogar einen Bewusstseinsverlust zeigen. 1993 und 1996 identifizierten eine französische und eine holländische Arbeitsgruppe einen Genlocus auf dem *Chromosom 19* als Ursache der familiär-hemiplegischen Migräne [5, 6]. 2003 wurde ein weiterer Genlocus für die familiär-hemiplegische Migräne auf dem *Chromosom 1q23* gefunden [7]. Dieses Gen kodiert eine Natrium-Kalium-Pumpe, die sich überwiegend auf Astrozyten befindet. Der Genlocus auf dem Chromosom 19 exprimiert einen neuronalen P/Q-Calciumkanal [8]. Beide Gendefekte könnten eine erhöhte kortikale Erregbarkeit und damit eine vermehrte Neigung zu einer kortikalen *spreading depression* als Ursache einer Migräneaura sein [9]. Punktmutationen auf dem Chromosom 1q23 können auch die Kombination einer hemiplegischen Migräne mit einer Epilepsie verursachen

---

*Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Kompetenznetzes Kopfschmerz (01EM0117)*

---

*\* Diese Übersicht erscheint in leicht modifizierter Version in den Zeitschriften Aktuelle Neurologie und Arzneimitteltherapie*

---

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstr 55, 45122 Essen, E-Mail: h.diener@uni-essen.de.*



Tab. 1. Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

| Arzneimittel (Handelspräparat)                                 | Dosierung                   | Nebenwirkungen                                   | Kontraindikationen   |
|--|-----------------------------|--|--|
| Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®)<br>ASS-Lysinat (Aspisol®)  | 1 000 mg<br>1 000 mg i. v.  | Magenschmerzen, Übelkeit,<br>Gerinnungsstörungen | Magen-Darm-Ulzera, Asthma, Blutungsneigung, Schwangerschaft Monat 1–3                      |
| Ibuprofen (z. B. Aktren®)                                      | 200–600 mg                  | Wie Acetylsalicylsäure, Ödeme                    | Wie Acetylsalicylsäure (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes |
| Naproxen (z. B. Proxen®)                                       | 500–1 000 mg                | Wie Ibuprofen                                    | Wie Ibuprofen  |
| Diclofenac-K (Voltaren® Migräne)                               | 50–100 mg                   | Wie Ibuprofen                                    | Wie Ibuprofen  |
| Metamizol (z. B. Novalgin®)                                    | 1 000 mg                    | Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen      | Erkrankungen des hämatopoetischen Systems  |
| Paracetamol (z. B. ben-u-ron®)                                 | 1 000 mg                    | Leberschäden                                     | Leberschäden, Niereninsuffizienz   |
| Acetylsalicylsäure plus Paracetamol plus Coffein (Thomapyrin®) | 2 x 250 mg + 200 mg + 50 mg | Siehe Acetylsalicylsäure und Paracetamol         | Siehe Acetylsalicylsäure und Paracetamol   |

[10]. Beides sind demnach so genannte *Kanalkrankheiten*. Eine andere sehr seltene Variante der Migräne, bei der es zu einer lang anhaltenden Aura verbunden mit einer lymphozytären Pleozytose im Liquor kommt, ist durch die vorhandenen Genloci der hemiplegischen Migräne nicht verursacht [11].

Die *Prävalenz* der Migräne in der Bevölkerung beträgt etwa 8 % für Männer und 12 bis 14 % für Frauen. Eine Arbeitsgruppe hat jetzt in einer prospektiven Studie gezeigt, was klinisch bekannt war, nämlich dass die Migränehäufigkeit zu *Beginn der Menopause* zunimmt, um dann bei eingetretener Menopause langsam abzunehmen [12]. Bei *Kindern und Jugendlichen* ist die Migräne seltener, etwa 4 bis 5 % aller Kinder und Jugendlichen leiden unter einer Migräne [13]. Hier ist das Geschlechterverhältnis 1 : 1. Interessant ist die Beobachtung, dass die Migräne bei *Kindern häufiger unter der Woche* während der Schule eintritt, während sie bei *Erwachsenen* häufiger am *Wochenende* auftritt [14]. Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass *Kopfschmerzexperten* deutlich häufiger selbst unter Migräne leiden als die Bevölkerung. So ist die Migränehäufigkeit bei männlichen Kopfschmerzspezialisten 60 % und bei weiblichen Kopfschmerzspezialisten 74 % [15].

Die Migräne galt bisher als eine lästige, aber medizinisch relativ harmlose Erkrankung. Eine Arbeitsgruppe aus Holland hat in einer populationsbezogenen Studie bei Patienten mit Migräne mit und ohne Aura und gesunden Kontrollen routinemäßig kernspinto-

mographische Aufnahmen des Gehirns durchgeführt. Dabei fanden die Autoren signifikant mehr klinisch stumme *Hirnininfarkte* und *Veränderungen der weißen Substanz* bei Migränepatienten mit Aura als bei Kontrollen, insbesondere bei Patienten mit sehr lang dauernder Migräneanamnese und häufigen Attacken [16]. Am häufigsten fanden sich die klinisch stummen Infarkte im Kleinhirn. Dies könnte auch erklären, warum bei Migränepatienten häufiger als bei Kontrollen subklinische vestibulo-zerebelläre Störungen beobachtet werden [17]. Die Migräne ist tatsächlich ein *Risikofaktor für Schlaganfälle* bei jungen Frauen [18]. Dies gilt allerdings nur für zerebrale Ischämien, nicht für Blutungen [19, 20]. Das Risiko ist aber nur erhöht bei Frauen, die unter einer *Migräne mit Aura* leiden und *zusätzliche vaskuläre Risikofaktoren* haben wie Hypertonie, Rauchen oder Einnahme oraler hormonelle Kontrazeptiva [20]. Das Risiko ist weiterhin erhöht bei Frauen mit lang dauernder Migräne und hoher Attackenfrequenz [21]. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass die absolute Zahl der Schlaganfälle, die durch Migräneattacken ausgelöst werden, gering ist. Sie beträgt etwa 15 pro 100 000 Frauen pro Jahr.

Es gibt eine Vielzahl von Komorbiditäten zwischen Migräne und anderen Krankheiten, am bekanntesten ist die Komorbidität mit der *endogenen Depression* [22–25], *Angsterkrankungen* [26], *Panikattacken* und dem *Colon irritabile* [27]. Seit neuestem wurde auch eine Komorbidität zwischen dem *offenen Foramen ovale, Schlaganfällen*

und Migräne berichtet [28, 29]. Einige Autoren haben sogar einen ursächlichen Zusammenhang postuliert, nachdem sie Patienten beobachtet hatten, bei denen nach interventionellem Verschluss des Foramen ovale eine Besserung der Migräne auftrat. Die Autoren hatten allerdings übersehen, dass alle Patienten mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, einer Substanz, von der bekannt ist, dass sie migräneprophylaktisch wirkt [30].

Es gibt keine Komorbidität zwischen Epilepsie und Migräne [27, 31, 32]. Es gibt allerdings Patienten, die unter beiden Krankheiten leiden. Dann kann sowohl ein epileptischer Anfall zu einer Migräneattacke führen als auch umgekehrt eine Migräneaura in einen epileptischen Anfall übergehen.

#### Behandlung der akuten Migräneattacke: Therapieempfehlungen

Mittelschwere Migräneattacken werden mit *Analgetika* oder *nichtsteroidalen Antirheumatika* behandelt (**Tab. 1**). Bei Patienten, bei denen dies nicht ausreichend wirksam ist oder die unter ausgeprägter Übelkeit leiden, können zusätzlich *Antiemetika* wie Metoclopramid oder Domperidon gegeben werden. Wirksam sind Acetylsalicylsäure in Dosierungen zwischen 500 und 1 000 mg, Paracetamol 500 bis 1 000 mg, Ibuprofen in Dosierungen zwischen 200 und 600 mg und Diclofenac in Dosierungen zwischen 50 und 100 mg. Auch Naproxen ist in Dosierungen zwischen 500 und 750 mg ein effektives Migränemittel. Seit kurzem steht Diclofenac-Kalium [33] zur Verfügung, das rascher

Tab. 2. Therapie der akuten Migräneattacke mit Serotonin-Agonisten (5-HT-Agonisten, Triptane; Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung)

| INN (Handelspräparat)   | Dosis  | Nebenwirkungen   | Kontraindikationen   |
|-------------------------|--|--|--|
| Sumatriptan (Imigran®)  | 50–100 mg p. o.<br>25 mg Suppositorien<br>10–20 mg Nasenspray<br><br>6 mg s. c. (Autoinjektor) | Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl,<br><br>Lokalreaktion an der Injektionsstelle | Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren |
| Zolmitriptan (AscoTop®) | 2,5–5 mg p. o.<br>2,5–5 mg Schmelztablette   | Wie Sumatriptan  | Wie Sumatriptan  |
| Naratriptan (Naramig®)  | 2,5 mg p. o.   | Etwas geringer als Sumatriptan   | Wie Sumatriptan  |
| Rizatriptan (Maxalt®)   | 10 mg p. o. oder als Schmelztablette   | Wie Sumatriptan  | Wie Sumatriptan, Dosis 5 mg bei Einnahme von Propranolol   |
| Almotriptan (Almogran®) | 12,5 mg p. o.  | Etwas geringer als Sumatriptan   | Wie Sumatriptan  |
| Eletriptan (Relpax®)    | 20, 40 mg p. o.  | Wie Sumatriptan  | Wie Sumatriptan  |
| Frovatriptan (Allegro®) | 2,5 mg p. o.   | Geringer als Sumatriptan   | Wie Sumatriptan  |

resorbiert wird als das klassische Diclofenac-Natrium. Die neuen COX-2-Hemmer sind nicht besser wirksam als die klassischen Analgetika [34]. Die Kombination von 250 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg Paracetamol plus 50 mg Coffein (2 x 1) ist wirksamer als die Einzelkomponenten oder die Kombination von Acetylsalicylsäure plus Paracetamol.

Mittelschwere bis schwere Migräneattacken sollten mit spezifischen Migränemitteln behandelt werden. Dies sind die Mutterkornalkaloide und die Serotonin-Agonisten („Triptane“). Seit dem 1. Juli 2003 gibt es Ergotamin allerdings nur noch in oraler Form als Ergokranit® akut. Alle anderen Anwendungsformen und Präparate haben die Nachzulassung nicht geschafft. Ergotamin ist weniger wirksam als die Serotonin-Agonisten [35, 36].

Unter den Serotonin-Agonisten ist *Sumatriptan* der Goldstandard. Sumatriptan gibt es in in oraler Form mit 50 und 100 mg, als Nasenspray mit 10 und 20 mg, als Zäpfchen mit 25 mg und zur subkutanen Selbstinjektion mit 6 mg (Tab. 2). Seit neuestem steht auch eine Tablette zur Verfügung, die sich im Magen-Darm-Trakt schneller auflöst und deshalb rascher wirken sollte.

*Zolmitriptan* ist oral in Dosierungen von 2,5 und 5 mg verfügbar und ähnlich gut wirksam wie Sumatriptan. *Zolmitriptan*-Nasenspray in einer Dosierung von 5 mg wird deutlich rascher resorbiert als

die Tablette und führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt [37].

*Naratriptan* (2,5 mg) und *Frovatriptan* (2,5 mg) sind deutlich weniger wirksam als Sumatriptan, haben aber eine längere Wirkungszeit und führen seltener zu wieder auftretenden Kopfschmerzen bei Nachlassen der Wirkung des Serotonin-Agonisten [38, 39].

*Rizatriptan* ist als normale Tablette à 10 mg oder als Schmelztablette erhältlich und wirkt etwas besser als Sumatriptan [40–42].

*Eletriptan* ist auf dem deutschen Markt in Dosierungen von 20 und 40 mg erhältlich. Die 40-mg-Dosis ist besser wirksam als die meisten anderen Serotonin-Agonisten (siehe unten [43–47]). *Almotriptan* ist ähnlich gut wirksam wie Sumatriptan, hat aber von allen Serotonin-Agonisten die wenigsten Nebenwirkungen [48, 49].

#### Neue Studien

Etwa 20 bis 30 % aller Migränepatienten sind so genannte Nonresponder für Serotonin-Agonisten, sie zeigen also keine ausreichende Wirkung [50]. Bei einem Teil dieser Patienten könnte dies genetisch bedingt sein. Burstein et al. [51] haben jetzt aber in einer sehr eleganten Serie von Experimenten nachgewiesen, dass es auch eine andere Möglichkeit gibt, die fehlende Wirksamkeit von Serotonin-Agonisten bei bestimmten Migräneattacken zu erklären. Zur Erklärung ist ein kurzer Ausflug in die

Pathophysiologie der Migräne erforderlich. Zu Beginn einer Attacke kommt es zunächst zu einer Sensibilisierung, also zu einer vermehrten Empfindlichkeit von peripheren schmerzleitenden Fasern des N. trigeminus in den Gefäßwänden. Diese reagieren dann auf die spontane Pulsation der Arterien. Dies erklärt auch den pulsierenden Charakter der Kopfschmerzen. Im Verlauf einer Attacke kommt es dann zusätzlich zu einer zentralen Sensibilisierung von Neuronen im Nucleus caudalis des N. trigeminus [52]. Klinisches Korrelat ist eine so genannte *Allodynie*, eine vermehrte Empfindlichkeit gegenüber Berührung, die als schmerzhaft empfunden wird. In Tierexperimenten konnte Burstein zeigen, dass Serotonin-Agonisten nur dann wirksam sind, wenn eine *periphere Sensibilisierung* eingetreten ist. Wird künstlich eine zentrale Sensibilisierung herbeigeführt, sind Serotonin-Agonisten nicht mehr effektiv [52]. Er setzte diese Beobachtung dann in eine klinische Studie um. Er konnte dabei zeigen, dass etwa 80 bis 90 % aller Patienten auf subkutanes Sumatriptan ansprechen, wenn sie früh behandelt werden und wenn noch keine Allodynie besteht. Die Erfolgsquote sinkt auf 10 bis 15 %, wenn die Migräne spät behandelt wird und wenn eine Allodynie vorhanden ist. Dies könnte ein valides Argument sein, Serotonin-Agonisten *möglichst früh* zu Beginn einer Migräneattacke einzusetzen. Dafür spricht auch eine kürzlich

publizierte Studie mit Almotriptan, die zeigt, dass eine frühe Einnahme zu einer deutlich besseren Wirkung führt als eine späte Einnahme [53].

Eletriptan und Frovatriptan sind die beiden neuesten Serotonin-Agonisten. Demgemäß gibt es auch für Eletriptan die meisten aktuellen Publikationen. In einer direkten Vergleichsstudie von 40 mg Eletriptan und 100 mg Sumatriptan war Eletriptan besser wirksam. So hatten 2 Stunden nach Einnahme 67 % der Patienten eine Besserung der Kopfschmerzen nach 40 mg Eletriptan verglichen mit 59 % bei 100 mg Sumatriptan [54]. In einer anderen Studie wurden Patienten ausgewählt, die bereits Erfahrungen mit Sumatriptan hatten, diese Substanz aber wegen mangelnder Wirksamkeit oder wegen Nebenwirkungen nicht mehr einnehmen wollten. Bei diesen Patienten zeigten sowohl 40 wie 80 mg Eletriptan eine gute Wirkung und eine gute Verträglichkeit [55]. In zwei anderen Vergleichsstudien war Eletriptan auch signifikant besser wirksam als Zolmitriptan und Naratriptan [46, 47]. 40 mg Eletriptan sind auch bei 70 % aller Patienten wirksam, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antirheumatika ansprechen [56].

Insgesamt ist die Verträglichkeit von Eletriptan gut. Eletriptan wird über das CYP3A4-Enzym abgebaut. Auch wenn die Substanz zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die CYP3A4 hemmen, kommt es nicht zu vermehrten Nebenwirkungen. In einer koronarangiographischen Studie wurde das Äquivalent der dreifachen oralen Höchstdosis von 80 mg untersucht. Dabei zeigten die betroffenen Patienten keine vermehrte Vasokonstriktion der Koronararterien im Verhältnis zu Placebo [57].

Interessant ist die Beobachtung, dass es bisher nur wenige Studien gibt, in denen Serotonin-Agonisten mit *Mutterkornalkaloiden* verglichen wurden. In der Vergangenheit zeigte sich bereits die Überlegenheit von Sumatriptan [36] und Eletriptan [35] gegenüber der Kombination von Ergotaminen und Coffeinen [früher als Cafergot® im Handel]. Eine große Studie an 439 Patienten

zeigte jetzt eine eindeutige Überlegenheit von 10 mg Rizatriptan gegenüber der Kombination von 2 mg Ergotamin und 200 mg Coffein [58]. Auch für Rizatriptan gilt, dass Patienten einen Serotonin-Agonisten einer Behandlung mit Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika vorziehen [59].

Eine weitere Möglichkeit warum Patienten auf Serotonin-Agonisten nicht ansprechen, könnte eine *mangelnde Resorption* sein. Dies wurde in einer kleinen amerikanischen Studie untersucht. Patienten, die auf orales Sumatriptan allein nicht ausreichend ansprachen, konnten die Wirksamkeit verdoppeln, wenn sie Sumatriptan mit 10 mg Metoclopramid kombinierten [60].

In der *Notfallsituation* stehen bisher nur Sumatriptan zur subkutanen Injektion [61] und Acetylsalicylsäure zur intravenösen Gabe zur Verfügung [62]. Sumatriptan ist allerdings bei Patienten mit Gefäßerkrankungen kontraindiziert und Acetylsalicylsäure bei ASS-Allergie und beim Asthma bronchiale. Stillman et al. [63] behandelte in einer offenen Studie daher Patienten mit akuten Kopfschmerzen intravenös mit 300 bis 1 200 mg *Valproinsäure*. Etwa 60 % der Patienten sprachen auf die Behandlung an. Wir selbst führten eine kleine randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie durch, in der wir 800 mg Valproinsäure i. v. mit 1 000 mg Acetylsalicylsäure verglichen. Eine Besserung der Kopfschmerzen nach einer Stunde zeigte sich bei 60 % der Patienten nach Valproinsäure und 80 % nach Acetylsalicylsäure. Dieses Ergebnis muss allerdings nochmals in einer größeren Phase-III-Studie repliziert werden.

Interessant ist die Beobachtung, dass in direkten Vergleichsstudien Analgetika in ausreichender Dosierung fast genauso gut wirksam sind wie orale Serotonin-Agonisten. Dabei muss natürlich berücksichtigt werden, dass in der Praxis des Arztes Patienten nur dann vorstellig werden und eine andere Behandlung ihrer Migräne wünschen, wenn sie Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika erfolglos eingesetzt haben. Wir selbst führten zwei große randomisierte Studien durch, in denen wir eine neue gut

lösliche Form von Acetylsalicylsäure, die es nicht nötig macht, zusätzlich Metoclopramid einzunehmen, mit 50 mg Sumatriptan und Placebo verglichen. In einer zweiten Studie wurde noch zusätzlich ein Vergleich mit 400 mg Ibuprofen durchgeführt. In der Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden waren alle drei aktiven Substanzen besser wirksam als Placebo. Zwischen den drei Migräne- und Schmerzmitteln ergab sich kein Unterschied. Für den Parameter „schmerzfrei nach 2 Stunden“ war Sumatriptan allerdings signifikant besser wirksam als Acetylsalicylsäure. Neue Informationen gibt es zur *Sicherheit* der Serotonin-Agonisten. In zwei großen populationsbezogenen Datenbanken mit insgesamt fast 200 000 Patienten mit Migräne und entsprechend vielen Kontrollpersonen ergab sich ein erhöhtes Schlaganfallrisiko für Patienten mit Migräne mit einem relativen Risiko zwischen 1,4 und 1,67 für Migränepatienten. Dieses Risiko wurde allerdings nicht zusätzlich erhöht, wenn die Migräneattacken mit Serotonin-Agonisten behandelt wurden.

### CGRP-Antagonisten

In der Pathophysiologie der Migräne spielt die Freisetzung des Neuropeptids *Calcitonin gene related peptide* (CGRP) eine wichtige Rolle. Dies hatten bereits vor vielen Jahren Goadsby und Edvinsson nachweisen können. Sie fanden, dass im venösen Blut der Vena jugularis die Konzentration von CGRP während Migräneattacken erhöht war [64]. Die Firma Boehringer Ingelheim entwickelte jetzt einen *selektiven CGRP-Antagonisten* (BIBN 4096BS) [65], der in unterschiedlichen intravenösen Dosierungen an 126 Patienten mit Migräne verglichen wurde [66]. Dabei ergab sich bei einer Dosis von 2,5 mg eine Response-Rate von 65,6 %, mit Placebo von 26,8 %. Dieser CGRP-Antagonist hat keine vasokonstriktiven Eigenschaften und könnte, wenn intranasal oder oral verfügbar, für Patienten in Frage kommen, die wegen vaskulärer Erkrankungen keine Serotonin-Agonisten anwenden können.

Tab. 3. Substanzen zur Migräneprophylaxe (Nebenwirkungen gegliedert in H: Häufig; G: Gelegentlich; S: Selten. Kontraindikationen gegliedert in A: Absolut; R: Relativ)

| INN (Handelspräparate)   | Dosis                             | Nebenwirkungen  | Kontraindikationen  |
|--|-----------------------------------|---|---|
| Metoprolol (Beloc-Zok®),<br>Propranolol (Dociton®)<br>Bisoprolol (Concor®) | 50–200 mg<br>40–240 mg<br>5–10 mg | H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie,<br>G: Schlafstörungen, Schwindel<br>S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie,<br>Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz | A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale<br>R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression |
| Flunarizin (Sibelium®, Natil N®)   | 5–10 mg                           | H: Müdigkeit, Gewichtszunahme,<br>G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression<br>S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid                                   | A: Fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression<br>R: M. Parkinson in der Familie  |
| Valproinsäure (z. B. Ergenyl® chrono)                                      | 500–600 mg                        | H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor<br>G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme,<br>S: Leberfunktionsstörungen  | A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch  |
| Topiramaten (Topamax®)   | 50–100 mg                         | H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen,<br>Gewichtsabnahme, Parästhesien<br>G: Geschmacksveränderungen, Psychosen<br>S: Engwinkelglaukom                   | A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom   |

### Die Rolle des Placebos

Eine Reihe von Publikationen hat sich im letzten Jahr auch mit der Rolle von Placebo bei der Behandlung akuter Migräneattacken beschäftigt. Eikermann und Diener [67] konnten zeigen, dass die Wirksamkeitsrate der aktiven Behandlungsgruppe niedriger ist, wenn die Studie Placebo-kontrolliert ist als wenn eine Vergleichssubstanz gegeben wird. Dies zeigt, dass die Erwartung, eine wirksame Substanz zu erhalten, die Wirkungsquote eines Placebos erhöht. Interessant ist auch, dass Placebo eine ganze Reihe von Nebenwirkungen hat [68].

### Migräneprophylaxe

Patienten mit häufigen Migräneattacken sollten diese nicht durch die häufige Einnahme von Migränemitteln behandeln. Wenn Migränemittel zu häufig eingenommen werden, droht eine Zunahme der Migränezunahme und letztendlich ein medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz. Eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist indiziert bei Patienten, bei denen drei und mehr schwere Migräneattacken im Monat eintreten, die zu Fehlzeiten am Arbeitsplatz führen oder die nicht ausreichend mit Akutmedikation behandelt werden können [69].

Etablierte Migränemittel sind die Beta-Rezeptorenblocker *Metoprolol* und *Pro-*

*pranolol* und in gewissem Umfang auch *Bisoprolol* (Tab. 3). Ebenfalls wirksam ist *Flunarizin*, das antidopaminerge, antihistaminerge und antiserotonerge Effekte hat und als Calciumantagonist wirkt. Ebenfalls wirksam, aber in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist das Antikonvulsivum *Valproinsäure*. Zum 1. Juli 2003 haben die Zulassung verloren: Pizotifen, Methysergid und Lisurid.

Beim Internationalen Kopfschmerzkongress in Rom im Jahr 2003 wurden drei große Studien zum Einsatz von *Topiramaten* in der Migräneprophylaxe vorgestellt. Eine dieser Studien ist in der Zwischenzeit publiziert [70]. Zusammengefasst zeigen die Dosisfindungsstudien mit Dosierungen zwischen 50 und 200 mg *Topiramaten*, dass die optimale Dosis 100 mg beträgt. Bei dieser Dosis kann eine Reduktion der Migränehäufigkeit um etwa 50 % erwartet werden. 50 mg sind nicht ausreichend wirksam und 200 mg *Topiramaten* bedingten zu viele Nebenwirkungen. Etwa 15 % aller Patienten brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Am häufigsten geschah dies wegen Missempfindungen, Schwindel, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. In seltenen Fällen kann *Topiramaten* zu ausgeprägten Merkfähigkeitsstörungen und Wortfindungsstörungen führen. Es kann dann nicht weiter gegeben werden. In einer anderen Studie wurden *Topiramaten* 100 und 200 mg mit *Pro-*

*pranolol* 160 mg am Tag verglichen. In dieser Studie waren beide Substanzen gleich wirksam. In einer kleinen offenen Studie wurde die zusätzliche Gabe von *Topiramaten* bei Patienten untersucht, die bereits eine Migräneprophylaxe erhielten, die nicht ausreichend wirksam war. 100 mg *Topiramaten* führte dabei bei 83 % der Patienten zu einer Reduktion der Migränehäufigkeit [71]. In einer weiteren offenen Studie wurde *Topiramaten* bei der chronischen Migräne eingesetzt und führte zu einer Reduktion der Migränetage um 2/3 [72].

Eine norwegische Arbeitsgruppe berichtete über die präventive Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorblockers *Candesartan* bei der Migräne [73]. Es handelte sich dabei um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie an 60 Patienten. Die Patienten nahmen über 12 Wochen entweder 60 mg *Candesartan* oder in der zweiten Behandlungsphase Placebo ein. Für die Auswertung standen 52 Patienten zur Verfügung. Es kam zu einer 26%igen Reduktion der Kopfschmerztage unter *Verum* gegenüber Placebo. Auffällig ist allerdings, dass die Ansprechrate unter Placebo nur 3,5 % betrug und damit deutlich kleiner war als in den meisten anderen Migräneprophylaxestudien.

Neues gibt es auch zum Einsatz von niedrig dosierten *Serotonin-Agonisten* zur Prophylaxe der Menstruationsassoziierten und der menstruellen Migräne. Hier wurden auf dem Internationa-

len Kopfschmerzkongress in Rom zwei Studien vorgestellt. In der ersten Studie wurden 2,5 und 5 mg Frovatriptan über 6 Tage mit Placebo verglichen. Die Studie fand an 503 Frauen statt. Frovatriptan wurde jeweils 2 Tage vor Beginn der Periode eingenommen. Bei der jeweils anderen Phase einer Periode wurde Placebo eingesetzt. Unter der Einnahme von Placebo kam es bei 66 bis 76 % der Frauen zu einer Migräneattacke bei der Periode. Unter Frovatriptan war dies nur bei 38 bis 59 % der Frauen der Fall. In einer zweiten Studie wurde Naratriptan 2 x 1 mg im Vergleich zu Placebo in einem Parallelgruppendesign ebenfalls über 6 Tage bei 633 Frauen mit menstrueller Migräne untersucht. Unter Naratriptan hatten nur 20 % der Frauen eine Migräne, unter Placebo 38 %. Damit haben beide Serotonin-Agonisten eine präventive Wirkung bei der menstruellen Migräne belegt. Die 1-mg-Dosis von Naratriptan ist in Deutschland allerdings kommerziell nicht erhältlich, und beide Substanzen haben noch keine Zulassung für die Behandlung der menstruellen Migräne.

In einer kleinen offenen Studie an 20 Patienten wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Levetiracetam* in der Migräneprophylaxe untersucht. 60 % der Patienten hatten nach 3 Monaten eine Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit um mindestens 50 %, auch die Schwere der Attacken war reduziert [74]. Dieser Behandlungseffekt muss allerdings erst noch in einer doppelblinden Studie belegt werden.

Bei allen Bemühungen um eine optimale medikamentöse Prophylaxe der Migräne sollte nicht vergessen werden, dass *regelmäßige körperliche Betätigung* im Sinne von Ausdauersportarten eine exzellente Migräne-prophylaktische Wirkung hat [75].

## Spannungskopfschmerz

Beim Spannungskopfschmerz kommt es zu dumpf-drückenden holokranielen Kopfschmerzen mit nur geringen oder keinen vegetativen Begleiterscheinungen. Etwa 60 % der Bevölkerung leidet unter episodischen Spannungs-

kopfschmerzen, 2 bis 3 % unter chronischen Spannungskopfschmerzen. Die einzig bisher etablierte medikamentöse Therapie des chronischen Spannungskopfschmerzes ist eine Behandlung mit *trizyklischen Antidepressiva*, wobei hier *Amitriptylin* am besten untersucht ist [76]. Wahrscheinlich sind auch Muskelrelaxanzien wie *Tizanidin* [77–79] eventuell in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva wirksam. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die modernen selektiven *Serotonin-Wiederaufnahmehemmer* zur Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes nicht wirksam sind [80, 81]. Dies belegt auch eindeutig, dass es sich bei der Wirkung von Amitriptylin beim chronischen Spannungskopfschmerz nicht um die antidepressive Wirkung handelt, sondern um die analgetische Wirkung. Trizyklische Antidepressiva modulieren deszendierende schmerzleitende Systeme. Auch beim chronischen Spannungskopfschmerz sind Ausdauersportarten, Muskelrelaxation nach Jacobson und wie seit neuestem gezeigt Krankengymnastik wirksam [82].

## Trigemino-vaskuläre Kopfschmerzen

Die wichtigste Entität der trigeminoautonomen Kopfschmerzen ist der *Clusterkopfschmerz*. Hier kommt es zu kurzen, immer einseitigen Attacken von Kopf- und Gesichtsschmerz, die 30 Minuten bis 2 Stunden anhalten und ein- bis viermal in 24 Stunden auftreten können. Die Schmerzen, die meist retroorbital und temporal sind werden von Augentränen und Nasenlaufen und einer Ptosis begleitet [83]. Man unterscheidet auch hier den episodischen vom chronischen Clusterkopfschmerz. Beim chronischen Clusterkopfschmerz kommt es an mehr als 15 Tagen im Monat zu Clusterattacken und im Gegensatz zum episodischen Clusterkopfschmerz zu keinen schmerzfreien Intervallen. Etwa 85 % aller Patienten leiden unter einem episodischen Clusterkopfschmerz.

Die bisher einzige zugelassene Behandlungsform des episodischen Cluster-

kopfschmerzes ist die *subkutane Gabe von Sumatriptan* [84, 85]. Orale Serotonin-Agonisten und Analgetika wirken zu langsam und meist auch nicht ausreichend. In einer kürzlich publizierten Placebo-kontrollierten doppelblinden Studie bei 118 Patienten zeigte sich, dass auch 20 mg Sumatriptan-*Nasenspray* wirksam sind [86]. Wir selbst haben gute Erfahrungen mit der intranasalen Gabe von 5 mg Zolmitriptan gemacht. Hier steht allerdings eine Placebo-kontrollierte Studie noch aus.

Patienten, bei denen die Clusterperioden länger als 4 Wochen dauern, und Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz benötigen eine medikamentöse *Prophylaxe*. Leider sind alle Medikamente, die hier eingesetzt werden, nicht zugelassen und werden damit streng genommen „Off-Label“ benutzt. Angesichts der unerträglichen Schmerzintensität ist dies allerdings gerechtfertigt. Am besten wirksam ist *Verapamil* in Dosierungen von 240 bis 480 mg. Ebenfalls wirksam sind *Lithiumsalze*. Das gut wirksame *Methysergid* ist seit dem 1. Juli 2003 nicht mehr verfügbar. Direkt zu Beginn einer Clusterperiode kann auch ein Cortisonstoß mit *Prednison* 100 mg in absteigender Dosierung durchgeführt werden.

Die bisherigen Angaben zu einer Wirksamkeit von *Topiramate* sind widersprüchlich. Lainez et al. [87] berichteten über eine gute Wirksamkeit von Topiramate bei ihren 26 Patienten mit Clusterkopfschmerz, während Leone et al. [88] keine signifikante Wirkung von Topiramate sahen. Interessant ist die Beobachtung, dass bei Patienten, die nicht ausreichend auf Verapamil ansprechen, der Zusatz von 2,5 mg Naratriptan abends zu einer deutlichen Reduktion nächtlicher Clusterattacken führt [89].

May und Mitarbeiter hatten durch bildgebende Verfahren und funktionelle Kernspintomographie nachweisen können, dass es während Clusterperioden zu einer Aktivierung des Hypothalamus kommt [90–92]. Eine italienische Arbeitsgruppe hat bei bisher 13 Patienten mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz *Reizelektroden* in diesem Bereich des Hypothalamus implantiert

und bei allen Patienten eine signifikante Reduktion der Clusterattacken erreicht [93, 94].

## Medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen

Seit langem ist bekannt, dass die zu häufige Einnahme von Schmerzmitteln, Mutterkornalkaloiden oder Serotonin-Agonisten zu einer Zunahme der Kopfschmerzen und letztendlich zu einem Dauerkopfschmerz führen kann [95]. Unsere prospektiv angelegten Langzeitstudien haben gezeigt, dass das Zeitintervall zwischen erster Einnahme und Entwicklung von Dauerkopfschmerzen am kürzesten ist für Serotonin-Agonisten, länger für Mutterkornalkaloide und am längsten für Analgetika [96]. Umgekehrt ist allerdings der Entzug von Serotonin-Agonisten deutlich einfacher als von Mutterkornalkaloiden und Schmerzmitteln [97].

Auch die Kopfschmerzcharakteristik ist bei der Einnahme der unterschiedlichen Medikamentengruppen verschieden. Schmerzmittel, insbesondere analgetische Mischpräparate führen zu einem dumpf-drückenden Dauerkopfschmerz, der dem Spannungskopfschmerz ähnelt. Die Einnahme von Mutterkornalkaloiden führt zu einem dumpf-drückenden Dauerkopfschmerz auf den migräne-ähnliche Kopfschmerzen aufgepfropft sind. Die zu häufige Einnahme von Serotonin-Agonisten führt in der Regel zu einer Zunahme der Migräneattacken bis zu einer täglichen Migräne.

Therapie der Wahl ist der Medikamentenentzug. Die Entzugssymptome können ganz deutlich durch *Prednison* gedämpft werden, wie wir mit einer kleinen Plazebo-kontrollierten Studie an 2 x 20 Patienten zeigen konnten.

Wir identifizierten in der Zwischenzeit auch *Risikofaktoren* für den Übergang von episodischen zu chronischen Kopfschmerzen. Wesentliche Faktoren sind dabei die initiale Häufigkeit der Migräne und die Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung akuter Migräneattacken. Dies belegt nochmals die Bedeutung der *rechtzeitigen Einleitung* einer Migräneprophylaxe.

Tab. 4. Neues bei der Behandlung von Kopfschmerzen: Übersicht

| Diagnose/Bedingung                    | Neue Therapie/Kommentar  |
|---------------------------------------|--|
| Migräneattacke                        | COX-2-Hemmer nicht besser wirksam als NSAR   |
| Migräneattacke                        | ASS/Paracetamol/Coffein-Kombination besser wirksam als ASS oder Paracetamol allein                               |
| Migräneattacke                        | Für den Parameter „Besserung der Kopfschmerzen“ sind Analgetika fast genauso gut wirksam wie Serotonin-Agonisten |
| Migräneattacke:                       | Zolmitriptan: Nasenspray wirkt rascher als Tablette  |
| Migräneattacke: Triptan-Nonresponder  | Serotonin-Agonist geben, bevor sich Allodynie entwickelt   |
| Migräneattacke                        | Eletriptan 40 mg besser wirksam als Sumatriptan, Zolmitriptan und Naratriptan                                    |
| Migräneattacke                        | Serotonin-Agonisten besser wirksam als Ergotamin   |
| Migräneattacke                        | Vaproinsäure i. v. wirksam   |
| Migräneattacke                        | CGRP-Antagonisten wirksam  |
| Migräneprophylaxe                     | Pizotifen, Methysergid und Lisurid sind seit 1. Juli 2003 nicht mehr verfügbar                                   |
| Migräneprophylaxe                     | Topiramamat wirksam  |
| Menstruelle Migräne                   | Frovatriptan und Naratriptan in Kurzzeitprophylaxe wirksam   |
| Clusterkopfschmerz Attacke            | Sumatriptan-Nasenspray wirksam   |
| Idiopathischer stechender Kopfschmerz | Melatonin wirksam  |
| Schlafkopfschmerz                     | Lithiumsalz und Acetazolamid wirksam   |

## Seltene Kopfschmerzen

Beim *idiopathischen stechenden Kopfschmerz* handelt es sich um ein harmloses Krankheitsbild, bei dem die Betroffenen umschriebene, für Sekunden dauernde, stechende Schmerzen haben. Dieses Krankheitsbild tritt sehr viel häufiger bei Migränapatienten auf als bei Patienten ohne idiopathische Kopfschmerzen. Schmerzmittel sind hier nicht hilfreich, da der Wirkungseintritt viel zu spät ist. Rozen [98] hat beschrieben, dass das in den USA erhältliche *Melatonin* in einer Dosis von 12 mg diese Kopfschmerzen zuverlässig unterbindet.

Beim *Schlafkopfschmerz* handelt es sich um ein Krankheitsbild bei älteren Frauen, die immer nachts mit heftigen Kopfschmerzen wach werden, welche beim Umhergehen langsam besser werden [99, 100]. Standardtherapie ist hier die abendliche Gabe von *Lithiumsalzen*. Sibon et al. [101] beschrieben, dass auch *Acetazolamid* bei dieser Kopfschmerzvariante wirksam ist.

Ein diagnostisches Dilemma stellen Patientinnen dar mit progredienten und heftigen Kopfschmerzen ohne Stauungspapillen. Wenn Stauungspapillen vorliegen und die Liquorpunktion

einen erhöhten Liquordruck zeigt, ist die Diagnose eines Pseudotumor cerebri oder einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension einfach. Bei einem Teil der Patientinnen lassen sich allerdings auch ohne Stauungspapillen ein erhöhter Liquordruck und ein erhöhtes Liquoreiweiß nachweisen. Eine dann durchgeführte Angiographie oder Kernspinaangiographie zeigt nicht selten entweder eine blande Sinusvenenthrombose oder eine Stenose des Sinus transversus. Eine englische Arbeitsgruppe berichtete über insgesamt 12 Patientinnen mit erhöhtem Hirndruck und Kopfschmerzen, bei denen eine Stenteinlage innerhalb der Stenose des Sinus transversus zu einer signifikanten Besserung der Kopfschmerzen und des Hirndrucks führte [102].

## Schlussfolgerungen

Wie in den vorhergegangenen Jahren hat sich auch in den Jahren 2003 und 2004 viel in der Akuttherapie und Prophylaxe von Kopfschmerzen getan (Tab. 4).

### Literatur

Im Internet unter [www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT) > Inhalt > Jahrgang 2004 > Heft 8

# Behandlung der Candidose

## Zusammenfassung der aktuellen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Die zunehmende Verbreitung von *Candida non-albicans*-Spezies, die teilweise gegenüber herkömmlichen Antimykotika nicht mehr voll sensibel sind, und die Entwicklung neuartiger Antimykotika haben die Infectious Diseases Society of America veranlasst, neue Empfehlungen zur Behandlung der Candidose zu erarbeiten. Publiziert wurde die aktuelle IDSA-Leitlinie in *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:161-89, im Internet kann sie abgerufen werden unter [www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v38n2/32301/32301.html](http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v38n2/32301/32301.html).

*Arzneimitteltherapie* 2004;22:246-9.

Mykosen durch *Candida*-Spezies sind nicht nur besonders häufig, sie umfassen auch ein breites Spektrum ganz unterschiedlicher Infektionen, die von weniger schweren mukokutanen Candidosen bis hin zu lebensbedrohlichen invasiven Mykosen reichen und nahezu jedes Organ betreffen können. Im Rahmen der vorliegenden Zusammenfassung werden vor allem die Therapiemaßnahmen bei Candidämie und invasiven Candidosen dargestellt.

Wie bei den Leitlinien der IDSA üblich, wird der Grad der Empfehlungen nach der Evidenz der zugrunde liegenden Daten, entsprechend dem Beurteilungssystem des America-United States Public Health bewertet. Dabei werden Empfehlungen, die auf den Ergebnissen von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie beruhen, mit A-I (für den Einsatz) oder E-I (gegen den Einsatz) bewertet. Bei einer weni-

ger guten Datenlage werden die Empfehlungen mit B-II oder B-III (für den Einsatz) oder D-II oder D-III (gegen den Einsatz) beurteilt und bei schlechter Datenlage mit C-III.

### Stellenwert der mikrobiologischen Diagnostik

Während oropharyngeale und kutane Candidosen weiterhin am häufigsten durch *Candida albicans* verursacht werden und normalerweise auf alle wichtigen Antimykotika ansprechen, werden bei invasiven Candidosen zunehmend Non-*albicans*-Stämme isoliert. Diese Entwicklung ist insofern problematisch, als dadurch zugleich vermehrt mit Azol-resistenten Stämmen gerechnet werden muss. Auf *Amphotericin B* sprechen die meisten dieser *Candida*-Isolate an, allerdings muss das Polyen bei einigen Stämmen von *Candida glabrata* und

*Candida krusei* in der maximal tolerierbaren Dosierung gegeben werden. Bei *Candida lusitanae* ist sogar bereits ein beträchtlicher Teil der Stämme resistent gegenüber Amphotericin B.

### Empfindlichkeitstestung

Bei Patienten mit Candidosen durch Non-*albicans*-Spezies, die zuvor bereits mit Azol-Antimykotika behandelt wurden, aber auch bei Versagen einer empirischen Initialtherapie kann eine Empfindlichkeitstestung hilfreich sein. Bei Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration mit der NCCLS-M27-A(2)-Methode werden für Fluconazol, Itraconazol und Flucytosin die in **Tab. 1** angegebenen Breakpoints vorgeschlagen.

Dabei bedeutet die neue Kategorie „Empfindlichkeit – Dosis-/Freigabe-abhängig“ (S-DD), dass ein Behandlungserfolg nur bei maximaler Dosierung und optimaler Bioverfügbarkeit erwartet werden kann.

Bei Fluconazol deuten die derzeit vorliegenden Daten darauf hin, dass bei Patienten mit S-DD-Isolaten eine Dosierung von täglich 12 mg/kg erfolgreich ist. Bei Itraconazol, das nach oraler Applikation unterschiedlich gut resorbiert wird, lassen Blutspiegel von

**Tab. 1. Bei Einsatz der NCCLS-M27-A-Methode vorgeschlagene Breakpoints für *Candida*-Spezies mit Ausnahme von *Candida krusei*-Isolaten, die als primär resistent gegenüber Fluconazol angesehen werden.**

| Antimykotikum | MHK-Bereich [mg/l] |                  |           |
|---------------|--------------------|------------------|-----------|
|               | Empfindlich        | Intermediär      | Resistent |
| Fluconazol    | ≤ 8                | 16–32 (S-DD)*    | > 32      |
| Itraconazol   | ≤ 0,125            | 0,25–0,5 (S-DD)* | > 0,5     |
| Flucytosin    | ≤ 4                | 8–16             | > 16      |

\* Empfindlichkeit – Dosis-/Freigabe-abhängig – siehe Text

mindestens 0,5 µg/ml (HPLC-Bestimmung) einen Therapieerfolg erwarten. Für Amphotericin B liegen bisher keine zuverlässigen Breakpoints vor. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass Amphotericin-B-resistente Stämme mit der NCCLS-M27-A2-Methode nicht eindeutig identifiziert werden können. Durch verschiedene Modifikationen kann der Nachweis zwar verbessert werden, diese Verfahren sind aber noch nicht so gut validiert, dass sie für Routineuntersuchungen in Frage kämen. Unabhängig von den analytischen Problemen im Einzelfall gelten derzeit *Candida albicans*, *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* als weitgehend sensibel gegenüber Amphotericin B. Besonders bei *Candida lusitanae* sind dagegen viele Stämme resistent, und bei *Candida glabrata* und *Candida krusei* zeigt ein nicht unerheblicher Teil der Isolate eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Amphotericin B. Besonders bei abwehrgeschwächten Patienten sind hier Dosierungen von täglich mindestens 1 mg/kg erforderlich. Obwohl Empfindlichkeitstestungen bei Antimykotika bisher nicht zur täglichen Routine gehören, können sie doch in vielen Fällen zur Optimierung der Therapie beitragen. Dabei können sie nicht nur Hinweise auf mögliche Ursachen eines klinischen Therapieversagens geben; oft können sie auch die Entscheidung erleichtern, ob ein Patient von einer nur parenteral applizierbaren Substanz, wie Amphotericin B oder Caspofungin, auf ein auch oral applizierbares Azol-Antimykotikum umgestellt und damit prinzipiell ambulant behandelt werden kann.

### Candidämie und akute hämatogen disseminierte Candidose

Als Antimykotika der ersten Wahl nennt die IDSA-Leitlinie *Amphotericin B* (i. v.), *Fluconazol* (i. v. oder oral) und *Caspofungin* (i. v.), als Alternative die Kombination von Fluconazol und Amphotericin B. Grundlage dieser Empfehlungen sind die Ergebnisse überwie-

gend großer randomisierter Studien, in denen

- Fluconazol (400 mg/Tag) und Amphotericin B (0,5–0,6 mg/kg pro Tag) ähnlich effektiv waren,
- Caspofungin (initial 70 mg/Tag, gefolgt von 50 mg/Tag) ebenso wirksam war wie Amphotericin B (0,6–1,0 mg/kg pro Tag), das aber weniger gut verträglich war,
- die Kombination von Fluconazol (800 mg/Tag) plus Amphotericin B (ca. 0,7 mg/kg pro Tag während der ersten 5 bis 6 Tage) tendenziell besser wirksam war als Fluconazol (800 mg/Tag) allein.

Als wichtige nicht-medikamentöse Maßnahme wird zunächst die Entfernung des zentralen Venenkatheters empfohlen (B-II). Am besten belegt ist der Erfolg dieser Maßnahme für *nicht-neutropenische* Patienten; hier liegen Daten für Erwachsene und Neugeborene vor, bei denen die Entfernung des zentralen Venenkatheters mit einer geringeren Mortalität korreliert war. Bei *neutropenischen* Patienten ist dagegen vermutlich auch der Darm eine wichtige Infektionsquelle.

Bei der Auswahl eines für die Initialtherapie geeigneten Antimykotikums (Caspofungin, Fluconazol, Amphotericin-B-Formulierungen oder Fluconazol + Amphotericin B) sollten vor allem folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Klinischer Status des Patienten
- Kenntnis des Arztes über die Candida-Spezies und/oder die Empfindlichkeit des Isolats
- Toxizität des Antimykotikums
- Mögliche Organdysfunktionen, die die Clearance des Antimykotikums beeinflussen können
- Mögliche antimykotische Vorbehandlungen des individuellen Patienten.

Die Evidenz einer Initialtherapie mit dem Echinocandin-Antimykotikum Caspofungin (1. Tag 70 mg, dann 50 mg/Tag) wird bei Erwachsenen mit A-I bewertet. Mit diesem höchsten Evidenzgrad (A-I) wird auch Fluconazol ( $\geq 6$  mg/kg pro Tag) eingestuft, sofern es sich um klinisch stabile Patienten ohne kürzlich erfolgte Vorbehandlung mit Azolen handelt. Bei klinisch instabilen

Patienten mit nicht spezifiziertem Isolat wird dagegen teilweise Amphotericin B ( $\geq 0,7$  mg/kg pro Tag) aufgrund seines breiteren Aktivitätsspektrums bevorzugt. Bei Lipidformulierungen von Amphotericin B wird eine Dosierung von täglich mindestens 3 mg/kg pro Tag empfohlen (C-III). Als Alternative wird die Kombination von Fluconazol (800 mg/Tag) und Amphotericin B (0,7 mg/kg pro Tag für die ersten 5 bis 6 Tage) ebenfalls mit dem höchsten Evidenzgrad (A-I) bewertet.

Nach Isolierung der relevanten Candida-Spezies kann das Antimykotikum gezielter ausgewählt werden. Bei Mykosen durch *Candida albicans*, *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* sind nach den vorliegenden Daten sowohl Amphotericin B (0,6 mg/kg pro Tag) als auch Fluconazol (6 mg/kg pro Tag) oder Caspofungin (70 mg/Tag, gefolgt von 50 mg/Tag) erfolgreich (A-I). Bei Mykosen durch *Candida glabrata* oder *Candida krusei* wird dagegen allein Caspofungin mit A-I bewertet, die Evidenz von Amphotericin B ( $\geq 0,7$  mg/kg pro Tag) speziell bei Candidämien durch *Candida glabrata* wird mit B-III bewertet. Bei Infektionen durch *Candida lusitanae*, die oft gegenüber Amphotericin B resistent sind, wird Fluconazol (6 mg/kg pro Tag) empfohlen (B-III). Auch Voriconazol und Caspofungin sind hier wahrscheinlich wirksam, allerdings sind die derzeit vorliegenden Daten nicht eindeutig (C-III).

Bei Candidämie wird empfohlen, die antimykotische Therapie über den letzten positiven Nachweis in der Blutkultur und Besserung der Symptomatik hinaus für zwei Wochen fortzuführen (A-III). Als Ursachen einer trotz antimykotischer Therapie persistierenden Candidämie kommen beispielsweise ein infizierter intravaskulärer Katheter, eine ausgeprägte Immunsuppression oder eine Resistenz in Frage.

Um eine Candida-Endophthalmitis ausschließen zu können, sollten alle Patienten mit Candidämie mindestens einmal sorgfältig ophthalmologisch untersucht werden (A-II).



## Lang andauerndes Fieber bei neutropenischen Patienten, die antibakteriell behandelt werden

Neutropenische Patienten mit unklarem Fieber, das trotz einer geeigneten antibakteriellen Therapie über 4 bis 7 Tage persistiert, sollten *empirisch* antimykotisch behandelt werden. Traditionell wird Amphotericin B (0,5–0,7 mg/kg pro Tag) bevorzugt (A-II). Liposomales Amphotericin B (median 3 mg/kg pro Tag) zeigt eine ähnlich gute klinische Aktivität wie konventionelles Amphotericin B (0,5–0,7 mg/kg pro Tag) (A-II), ist aber besser verträglich und geht mit einer geringeren Rate an dokumentierten Ausbrüchen von Pilzinfektionen einher (A-I).

Itraconazol beeinflusst die Inzidenz an dokumentierten Pilzinfektionen und die Letalität nicht besser als Amphotericin B, ist aber besser verträglich (A-I). Voriconazol ist liposomalem Amphotericin B überlegen, wenn es um die Prävention von Duchbruch-Mykosen bei Hochrisiko-Patienten geht (A-I), zeigte aber teilweise eine insgesamt etwas schwächere Aktivität als liposomales Amphotericin B. Der Einsatz von Voriconazol sollte daher auf Patienten mit allogener Knochenmarktransplantation und solche mit Rezidiv einer Leukämie begrenzt werden. Fluconazol wird als erfolgreiche Alternative bei Patienten empfohlen (A-I), die ein geringes Risiko für oder keine Zeichen bzw. Symptome einer invasiven Aspergillose zeigen, ein geringes Risiko für eine Infektion mit Azol-resistenten Candida-Spezies und keine Azole zur Prophylaxe erhalten haben.

## Chronisch disseminierte Candidose

Unter Berücksichtigung der bei chronisch disseminierter Candidose erforderlichen Langzeittherapie sollten bevorzugt nicht-toxische und Compliance-freundliche Substanzen eingesetzt werden. Bei klinisch stabilen Patienten wird Fluconazol (6 mg/kg pro Tag) empfohlen (B-III). Bei akut kranken Patienten oder solchen mit refrak-

tärer Candidose kann Amphotericin B (0,6–0,7 mg/kg pro Tag) oder eine Lipidformulierung (3–5 mg/kg pro Tag) gegeben werden. Einem kürzlich publizierten Fallbericht zufolge ist in dieser Situation möglicherweise auch Caspofungin wirksam.

Die Therapie dauert normalerweise mehrere Monate. Vor allem bei fortgesetzter Chemotherapie oder Immunsuppression müssen die Patienten so lange antimykotisch behandelt werden, bis die Läsionen kalzifiziert oder verschwunden sind. Andernfalls muss mit einem Rückfall gerechnet werden.

## Disseminierte kutane Candidose des Neugeborenen

Anders als gesunde Säuglinge mit primär kutaner Candidose, die topisch behandelt werden können, sind Frühgeborene und untergewichtige Säuglinge durch eine Candidämie oder viszerale Dissemination gefährdet und benötigen daher eine systemische Therapie.

Bei insgesamt begrenzter Datenlage wird an erster Stelle Amphotericin B (0,5–1,0 mg/kg pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 10–25 mg/kg) empfohlen (B-III), alternativ Fluconazol (B-III), das allerdings bei Neugeborenen schwierig zu dosieren ist.

## Renale Candidose

Durch eine renale Candidose gefährdet sind vor allem immungeschwächte Patienten mit liegenden Dauerkathetern, Patienten mit einer kürzlich erfolgten Antibiotikatherapie sowie Patienten im fortgeschrittenen Alter. Die klinische Relevanz einer alleinigen Candidurie ist insofern unklar, als der Nachweis von Candida im Urin bei den meisten Patienten nur eine Kolonisation anzeigt. Trotzdem können die Erreger allein durch Entfernen des Katheters bei ungefähr 40 % der Patienten eradiziert werden (B-III). Eine asymptomatische Candidämie erfordert keine medikamentöse Therapie.

Da eine Candidämie aber auch der einzige mikrobiologische Hinweis auf eine disseminierte Candidose sein kann,

wird vor allem bei symptomatischen und neutropenischen Patienten sowie bei Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht und Nierentransplantierten eine antimykotische Therapie empfohlen (B-III). Neben Fluconazol (200 mg/Tag für 7–14 Tage) war Amphotericin B in unterschiedlichen Dosierungen (0,3–1,0 mg/kg pro Tag für 1–7 Tage) wirksam (B-II). Bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen kann orales Flucytosin (25 mg/kg 4-mal täglich) von Vorteil sein, sofern die renale Candidose auf *Non-albicans*-Spezies zurückgeht (C-III). Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass bei einer Flucytosin-Monotherapie oft schnell resistente Stämme selektioniert werden.

## Candida-Pneumonie und laryngeale Candidose

Candida-Läsionen in der Lunge können durch Aspiration von entsprechend kontaminiertem oropharyngealem Material ausgelöst werden (primäre Candida-Pneumonie) oder – neben weiteren Läsionen – Folge einer hämatogen disseminierten Candidose sein (sekundäre Candida-Pneumonie). Für eine exakte Diagnose ist eine histopathologische Untersuchung erforderlich, zumal der mikrobiologische Nachweis von Candida in den Atemwegen wesentlich häufiger auf eine gutartige Kolonisation zurückgeht und eine inadäquate Therapie zur Selektion resistenter Stämme führen kann.

Bei Verdacht auf eine laryngeale Candidose, die Atemwegsobstruktion und Atemstillstand auslösen kann, ist dagegen eine schnelle klinische Diagnose und umgehende antimykotische Therapie erforderlich.

Die meisten Patienten mit primärer Candida-Pneumonie und laryngealer Candidose wurden mit Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kg pro Tag) behandelt (B-III). Patienten mit sekundärer Candida-Pneumonie sollten wie unter „Candidämie und akute hämatogen disseminierte Candidose“ beschrieben, behandelt werden. Bei leichten Fällen einer laryngealen Candidose wird Fluconazol als geeignete Alternative empfohlen (B-III).

### **Candida-Osteomyelitis (einschließlich -Mediastinitis) und Candida-Arthritis**

Aufgrund der ausgeprägten Morbidität dieser Candida-Mykosen ist eine aggressive chirurgische und medikamentöse Therapie erforderlich. Bei Candida-Osteomyelitis wird nach chirurgischem Débridement eine Initialtherapie mit Amphotericin B über 2 bis 3 Wochen, gefolgt von Fluconazol über insgesamt 6 bis 12 Monate, empfohlen (B-III).

Zur Behandlung einer Candida-Mediastinitis liegen nur wenige Daten vor. Danach wird ein chirurgisches Débridement, gefolgt von einer mehrmonatigen Therapie mit entweder Amphotericin B oder Fluconazol, empfohlen (C-III).

Bei nativer Candida-Arthritis ist zunächst eine adäquate Drainage wichtig. Amphotericin B und Fluconazol sind wirksam, wobei die Behandlung offensichtlich ebenso lange durchgeführt werden muss wie bei Candida-Osteomyelitis (C-III).

### **Candida-Mykosen im Gallengangssystem und Peritoneum**

Candida-Infektionen des Peritoneums werden bei Patienten mit Peritonealdialyse, aber auch im Zusammenhang mit chirurgischen oder traumatischen Verletzungen der Darmwand beobachtet. Gefährdet sind außerdem Patienten, die kürzlich eine Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie erhalten haben oder an entzündlichen Erkrankungen leiden.

Bei einer Candida-Mykose des Gallengangssystems sollte die funktionelle Drainage wieder hergestellt und eine Therapie mit Amphotericin B oder Fluconazol eingeleitet werden (C-III). Beide Antimykotika erreichen hier therapeutische Konzentrationen und müssen daher nicht lokal instilliert werden.

Bei Katheter-assoziiertes Peritonitis sollte der Katheter entfernt und Amphotericin B oder Fluconazol systemisch appliziert werden (B-III). Von einer intraperitonealen Amphotericin-B-Applikation sollte abgesehen werden, da es hierdurch zu einer schmerzvollen chemischen Peritonitis kommen kann. Bei

Candida-Peritonitis aufgrund von Leckagen sollte nach chirurgischer Intervention mit Drainage Amphotericin B oder Fluconazol gegeben werden (C-III). Die Therapiedauer beträgt im Allgemeinen 2 bis 3 Wochen.

Chirurgische Patienten mit wiederholter gastrointestinaler Perforation, bei denen das Risiko für eine Candida-Peritonitis erhöht ist, profitieren möglicherweise von einer prophylaktischen Gabe eines Antimykotikums (B-I).

### **Endokarditis, Perikarditis, eitrige Phlebitis und Myokarditis durch Candida**

Die ausgeprägte Morbidität und hohe Letalität dieser Mykosen rechtfertigt eine aggressive medikamentöse und chirurgische Therapie, auch wenn bisher nur Daten aus Fallberichten und Fallserien vorliegen.

Bei Infektion der Herzklappen ist meist ein Klappenersatz notwendig, gefolgt von einer antimykotischen Therapie mit Amphotericin B allein oder in Kombination mit Flucytosin bei maximal tolerierter Dosierung (B-III). Die Behandlungsdauer sollte mindestens 6 Wochen betragen, eventuell auch länger (C-III). Aufgrund der hohen Rezidivgefahr sollten die Patienten anschließend mindestens ein Jahr lang sorgfältig überwacht werden.

Für Patienten, bei denen ein Klappenersatz nicht erforderlich ist, kommt eine langfristige (eventuell lebenslange) Fluconazol-Therapie in Frage (C-III).

Patienten mit Candida-Perikarditis profitieren von einem chirurgischen Débridement und/oder Resektion sowie einer längerfristigen Therapie mit Amphotericin B oder Fluconazol (C-III).

Bei eitriger Candida-Thrombophlebitis sollte das betroffene Venensegment chirurgisch entfernt werden und anschließend eine antimykotische Therapie über zwei Wochen durchgeführt werden (B-III). Nach der Venenresektion sollte diese Mykose wie andere Formen einer akuten hämatogen disseminierten Candidose behandelt werden. Dasselbe gilt für eine Candida-Myokarditis, die als Manifestation einer disseminier-

ten Candidose anzusehen und entsprechend zu behandeln ist. Allerdings kann hier ein vollständiger atrioventrikulärer Block auftreten und ein Schrittmacher erforderlich sein.

### **Candida-Meningitis**

Von einer Candida-Meningitis sind häufig Neugeborene betroffen, die zuvor an einer Candidämie erkrankt waren. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität ist eine aggressive Therapie erforderlich.

Die meisten Daten stammen aus Beobachtungsstudien mit Amphotericin B. Das Polyen-Antimykotikum, aber auch Fluconazol wird teilweise mit Flucytosin kombiniert, da dieses die Blut-Hirnschranke überwindet.

Als Initialtherapie wird Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kg pro Tag) plus Flucytosin (25 mg/kg 4-mal täglich) empfohlen (B-III). Zum Einsatz von Fluconazol bei Candida-Meningitis liegen nur wenige Daten vor. Aufgrund der hohen Rezidivgefahr muss die antimykotische Therapie nach der klinischen Heilung mindestens vier Wochen lang fortgesetzt werden.

### **Candida-Endophthalmitis**

Patienten mit Candidämie sind durch eine Candida-Endophthalmitis gefährdet und sollten daher mindestens einmal von einem Augenarzt untersucht werden (A-II). Verzögerungen in der Diagnose und Therapie können zur Erblindung führen.

Der therapeutische Stellenwert einer Vitrektomie ist unklar. Bei der medikamentösen Therapie liegen die meisten klinischen Erfahrungen zu Amphotericin B vor, das oft in Kombination mit Flucytosin eingesetzt wird (B-III). Fluconazol kommt nach neueren Daten besonders für eine Follow-up-Therapie in Frage (B-III). Um eine möglichst gute Penetration in das Auge zu erreichen, sollte die für andere Formen der invasiven Candidose übliche Höchstdosis verabreicht werden. Bis zur vollständigen Heilung oder Stabilisierung ist normalerweise eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Wochen erforderlich.

*Dr. Barbara Bornkessel, Bremen*

# Klinische Studien

## Klinische Praxis

### Antikoagulation zur Vorbeugung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern

**In einer großen Beobachtungsstudie an Patienten mit Vorhofflimmern konnte gezeigt werden, dass durch eine konsequente orale Antikoagulation das Schlaganfallrisiko deutlicher gesenkt werden kann als durch keine Therapie.**

In einer Reihe von prospektiven Placebo-kontrollierten Studien konnte in der *Primärprävention* des Schlaganfalls eindeutig belegt werden, dass eine Antikoagulation einen signifikanten Schutz vor Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern bietet. In einer Studie konnte dies auch für die *Sekundärprävention* belegt werden (EAFT-Studie). Diese Studien haben aber eine insgesamt geringe Patientenzahl und es ist nicht bekannt, ob sich diese Ergebnisse auch in die *Praxis* übertragen lassen.

Amerikanische Autoren führten daher mit Hilfe einer Datenbank eines großen Krankenversicherers eine Studie durch, in der sie Patienten mit Vorhofflimmern in den Jahren 1996 und 1997 erfassten und sie bis Ende 1999 nachverfolgten. In die Studie wurden 11 526 erwachsene Personen mit Vorhofflimmern aufgenommen. 43 % waren Frauen in einem mittleren Alter von 71 Jahren. Anhand der Krankenakten wurden dann ischämische Schlaganfälle, periphere Embolien, Blutungen und Todesursachen bei verstorbenen Patienten erfasst. Innerhalb der Beobachtungszeit kam es zu 397 thromboembolischen Ereignissen, davon 372 Schlaganfälle und 25 periphere Embolien. Die Häufigkeit ischämischer Insulte betrug 141/6 320 bei den Personen, die mit Warfarin antikoaguliert waren, und 231/5 089 bei den Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen. Das absolute Risiko wurde von 4,5 % auf 2,2 % reduziert, das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 60 %. In der Gruppe mit Antikoagu-

lation kam es zu 59 intrakraniellen Blutungen verglichen mit 29 in der Gruppe, die kein Warfarin einnahm. Dies bedeutet eine Verdoppelung des Blutungsrisikos. Gastrointestinale Blutungen und andere schwerwiegende Blutungsereignisse waren nicht unterschiedlich.

Diese große Studie belegt, dass in der klinischen Praxis durch eine Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern exakt dieselbe Risikoreduktion für embolische Ereignisse erreicht werden kann wie in randomisierten Studien. Die Studie hat allerdings auch einige methodische Schwächen. So wurde nicht erfasst, warum Patienten, die keine Antikoagulanzen erhielten, diese nicht einnahmen und ebenfalls wurde nicht

erfasst, wie viele der Patienten neben der Antikoagulation oder ohne Antikoagulation Acetylsalicylsäure einnahmen. Dies liegt daran, dass Acetylsalicylsäure nicht verschreibungspflichtig ist und daher in den Akten des Versicherers nicht erfasst ist. Die Studie zeigte aber auch, dass bei vielen Patienten, die antikoaguliert sind, der INR unter 2,0 liegt und damit keine effektive Antikoagulation stattfindet.

Die Ergebnisse dieser großen Kohortenstudie sind ein Appell, so viele Patienten wie möglich mit Vorhofflimmern, bei denen keine Kontraindikation besteht, oral zu antikoagulieren.

#### Quelle

Go AS, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. How well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA 2003;290:2685-92.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Koronardilatation

### Abciximab zusätzlich zu ASS und Clopidogrel

**Bei Patienten, deren Risiko für ischämische Komplikationen bei interventionellen Eingriffen als niedrig bewertet wird, reicht die Behandlung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel aus. Hochrisikopatienten profitieren von der zusätzlichen Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.**

Die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque oder eine Endothelverletzung ist die pathophysiologische Grundlage des akuten Koronarsyndroms. Eine Plättchenadhäsion oder -aggregation und Aktivierung der Gerinnungskaskade sind die unmittelbaren Folgen. Ein zentraler Schritt bei der Bildung eines

Blutgerinnsels ist die Verbindung von Thrombozyten mit dem Protein *Fibrinogen*. Diese Verbindung erfolgt über den *Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptor* der Thrombozyten.

Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) ist der am längsten bekannte, preiswerteste Thrombozytenfunktionshemmer

Tab. 1. Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Koronardilatation (PTCA; die Kostenangaben sind der Originalarbeit im N Engl J Med entnommen und beziehen sich auf die Preise in den USA)

| Wirkstoff/<br>Medikament                   | Zielgruppe                       | Sättigungsdosis  | Erhaltungsdosis<br>pro Tag                | Zeitpunkt der<br>Sättigungsdosis | Therapiedauer                     | Kosten<br>[US-\$/<br>Tag] |
|--|----------------------------------|--|---|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Akutes Koronarsyndrom</b>               |                                  |  |   |                                  |                                   |                           |
| Acetylsalicylsäure                         | Alle Patienten                   | 162–325 mg oral  | 162–325 mg oral                           | Sofort                           | Lebenslang                        | 0,04                      |
| Clopidogrel                                | Alle Patienten*                  | 300 mg oral  | 75 mg oral                                | Sofort**                         | 9–12 Monate                       | 4                         |
| Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten |                                  |  |   |                                  |                                   |                           |
| – Abciximab                                | Keine                            | –  | –   | –                                | –                                 | –                         |
| – Eptifibatid                              | Hochrisikopatienten <sup>#</sup> | 180 µg/kg KG intravenös (i. v.);<br>(max. 22,6 mg)             | 2 µg/kg/min i. v.                         | 4–24 h vor PTCA                  | 48–72 h oder<br>18–24 h nach PTCA | 600–<br>1800              |
| – Tirofiban                                | Hochrisikopatienten              | 0,4 µg/kg/min i. v. über 30 min                                | 0,1 µg/kg/min i. v.                       | 4–24 h vor PTCA                  | 48 h oder 12–18 h<br>nach PTCA    | 500–<br>1200              |
| <b>Koronardilatation</b>                   |                                  |  |   |                                  |                                   |                           |
| Acetylsalicylsäure                         | Alle Patienten                   | 162–325 mg oral  | 162–325 mg oral                           | > 30 min vor PTCA                | Lebenslang                        | 0,12                      |
| Clopidogrel                                | Alle Patienten                   | 300–600 mg oral  | 75 mg oral                                | ≥ 4 h vor PTCA                   | 9–12 Monate                       | 4                         |
| Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten |                                  |  |   |                                  |                                   |                           |
| – Abciximab                                | Hochrisikopatienten              | 0,25 mg/kg i. v.   | 0,125 µg/kg/min i. v.<br>(max. 10 µg/min) | Sofort, vor PTCA                 | 12 h nach PTCA                    | 1740                      |
| – Eptifibatid                              | Hochrisikopatienten              | 180 µg/kg i. v. (max. 22,6 mg) zwei<br>Boli mit 10 min Abstand | 2 µg/kg/min i. v.                         | Sofort, vor PTCA                 | 18–24 h nach PTCA                 | 600–<br>1800              |
| – Tirofiban                                | Keine                            | –  | –   | –                                | –                                 | –                         |

\*Außer vor geplanten invasiven Eingriffen

\*\*Wenn nach angiographischem Befund kein invasiver Eingriff erforderlich ist

<sup>#</sup>Patienten mit erhöhten Serum-Troponin-Konzentrationen, relevanter kardialer Vorgeschichte oder ST-Senkungen im EKG

und nach wie vor auch Mittel der ersten Wahl. Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen ist der Einsatz von Acetylsalicylsäure bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom und als Ergänzung eines geplanten interventionellen Eingriffs zu empfehlen. Im Anschluss daran sollte Acetylsalicylsäure lebenslang gegeben werden.

In den letzten Jahren hat die Therapie mit Thienopyridinen wie Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>), so genannten ADP-Rezeptorantagonisten, zunehmend Eingang in die klinische Routine gefunden. Die plättchenaggregationshemmende Wirkung wird etwas stärker bewertet als bei Acetylsalicylsäure. Mit der kombinierten Gabe von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel können zwei Aktivierungswege der Thrombozyten gleichzeitig blockiert werden. Die Kombinationstherapie senkt bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom das Risiko, an Herzinfarkt, Schlaganfall oder anderen kardiovaskulären Ereignissen zu versterben. Auch bei der Prävention von Gefäßthrombosen nach interventionellen Eingriffen ist der synergistische

Effekt der Kombination bedeutsam. Allerdings steigt gleichzeitig auch das Blutungsrisiko.

Die GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>), Eptifibatid (Integrilin<sup>®</sup>) und Tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>) sind die wirksamsten, jedoch auch teuersten Thrombozytenfunktionshemmer. Das Wirkungsmaximum wird bereits Minuten nach der ersten Bolusinjektion erreicht.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 2159 Patienten, die sich einer PTCA unterzogen, wurde die Dreifach-Kombination von Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und Abciximab mit der Zweifachkombination Clopidogrel plus ASS verglichen. Die zusätzliche Gabe von Abciximab konnte das Risiko für ischämische Ereignisse nach elektiver Stentimplantation bei Patienten mit niedrigem bis mäßigem Ausgangsrisiko nicht senken. Dagegen wurde das Thrombozytopenie-Risiko erhöht und Bluttransfusionen waren häufiger. Patienten, deren Risikoprofil bezüglich ischämischer Komplikationen eher als niedrig bewertet wird, sollten daher nur

mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel behandelt werden. *Hochrisikopatienten*, mit erhöhten Serum-Troponin-Konzentrationen, relevanter kardialer Vorgeschichte oder ST-Senkungen im EKG, profitieren im Gegensatz dazu von der kombinierten Gabe aller drei Medikamente (Tab. 1).

**Quellen**

Lange RA, et al. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. N Engl J Med 2004;350:277-80.  
Kastrati A, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med 2004;350:232-8.

Dr. med. Annette Schlegel, Stuttgart

**Die Arzneimitteltherapie im Internet:**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Interaktionen

## Arzneimittelinteraktionen

### Häufigkeit in retrospektiven Analysen stark von Erhebungsmethode abhängig

Ärztliche Verordnungen von Medikamenten, die interagieren können, lassen sich nicht vermeiden. Nach einer großen retrospektiven Computer-gestützten Analyse von Rezepten nach speziellen Filterkriterien mit Bewertung durch klinische Pharmazeuten traten klinisch relevante Interaktionen bei 0,04 % der Verordnungen auf.

Zu den Maßnahmen im Bereich der Arzneimittelsicherheit zählen auch retrospektive Analysen von ärztlichen Verordnungen auf mögliche Arzneimittelinteraktionen, eventuell mit anschließender Benachrichtigung des Verordners. In großen Krankenhäusern in den USA ist dies verbreitete Praxis, der ambulante Bereich wurde jedoch bisher kaum beachtet.

Eine Arbeitsgruppe stellte ein Modell der retrospektiven Analyse von Verordnungen vor, mit dem die relevanten Interaktions-Fälle herausgefiltert werden sollten. Dazu wurden 69 Arzneimittel-paare mit schwerwiegenden Interaktionen vorgegeben. Als schwerwiegend wurden Interaktionen eingestuft, wenn die gleichzeitige Einnahme beider Medikamente wahrscheinlich eine Veränderung des Therapieregimes oder eine zusätzliche klinische oder labordiagnostische Überwachung erfordert. Nach diesen Vorgaben wurden zwischen 2001 und 2002 die Daten von knapp 2,9 Mio. ambulanten Patienten auf etwa 30 Mio. Rezepten einem einfachen Computer-gestützten Screening unterzogen. Dabei wurden von den ursprünglich 69 für Interaktionen als relevant angesehenen Arzneimittelpaaren 18 wegen zu geringer Fallzahlen von

der Auswertung ausgeschlossen. Für die restlichen 51 Interaktionspaare wurden insgesamt 244 703 Rezepte (0,8 % aller Verordnungen) mit einer potenziellen Arzneimittelinteraktion identifiziert, betroffen waren 12,1 % der Patienten. In einem zweiten Analyseschritt wurden die Daten nochmals systematisch Computer-gestützt gefiltert, um die Treffsicherheit für die klinische Relevanz zu erhöhen. Dies reduzierte die gefundenen

Tab. 1. Die zehn wichtigsten Arzneimittelinteraktionspaare und ihre Inzidenz pro 1 000 Verordnungen

| Verschriebene Interaktionspaare              | Inzidenz pro 1 000 Rezepte |
|--|----------------------------|
| Makrolidantibiotika – CSE-Hemmer             | 0,1476                     |
| Warfarin – Schilddrüsenhormone               | 0,0363                     |
| Digoxin – Schleifendiuretika                 | 0,0283                     |
| Sumatriptan – Serotonin-Wiederaufnahmehemmer | 0,0230                     |
| CSE-Hemmer – Gemfibrozil                     | 0,0208                     |
| Warfarin – Amiodaron                         | 0,0200                     |
| Warfarin – Sulfonamide                       | 0,0181                     |
| Kalium-sparende Diuretika – Kalium-Präparate | 0,0177                     |
| Verapamil – Betablocker                      | 0,0137                     |
| Digoxin – Amiodaron                          | 0,0111                     |

#### Buchtipps

Interaktionen für die Kitteltasche. Von Markus Ziegelmeier und Tanja Hein. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003

Interaktionen um 70 % auf 65 544 Rezepte (0,2 % der Verordnungen, 3,2 % der Patienten).

Die Prüfung auf klinische Relevanz durch einen erfahrenen klinischen Pharmazeuten ließ die Zahl der Interaktions-Fälle nochmals um 80 % sinken, so dass 12 722 klinisch relevante Interaktions-fälle übrig bleiben (0,04 % der Verordnungen, 0,6 % der Patienten). Die zehn häufigsten Interaktionspaare und ihre Inzidenz sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Damit reduzierten Filterprogramm und anschließende Bewertung durch einen Pharmazeuten die Inzidenz von im einfachen Computer-Screening als schwerwiegend eingestuften Interaktionen um 94,3 %. Der eingesetzten Suchmethode kommt damit bei retrospektiven Arzneimittelinteraktionsanalysen große Bedeutung zu. Für die Bewertung einer Interaktion ist die klinische Bedeutung im individuellen Fall ausschlaggebend, die nicht nur dem Computer überlassen werden kann. Weiter sollte untersucht werden, wie niedergelassene Ärzte auf Warnhinweise zu Fehlern in der Verschreibung reagieren. Hier darf mit einer umso größeren Akzeptanz gerechnet werden, je weniger „Bagatell-Alarm“ ausgelöst wird.

#### Quelle

Peng CC, et al. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. J Managed Care Pharm 2003;9:513–22.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Therapiehinweise

## Invasive Mykosen

### Caspofungin bei Intensivpatienten

**Intensivmedizinisch behandelte Patienten mit invasiven Mykosen haben eine schlechte Prognose. Besondere Erwartungen werden daher an den Einsatz des neuartigen Breitspektrum-Antimykotikums Caspofungin (Candidas®) geknüpft, das wirksam und durch den selektiven Wirkungsmechanismus gut verträglich ist, so die Botschaft eines Satellitensymposiums der Firma MSD Sharp & Dohme im Februar 2004 in Bremen.**

Seit Anfang der 90er Jahre werden auf Intensivstationen zunehmend Pilze als Infektionserreger nachgewiesen. Dabei fällt eine Verschiebung im Erregerspektrum auf: Neben *Candida albicans*, dem weiterhin wichtigsten Erreger, werden vermehrt *Non-albicans-Spezies* festgestellt, die wie *C. glabrata* und *C. krusei* häufig eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol aufweisen.

Obwohl Fluconazol-resistente *Non-albicans*-Stämme ebenso wie Aspergillen auf Amphotericin B und Voriconazol gut ansprechen, ist die Prognose bei invasiven Mykosen unverändert schlecht: Bei *Candida*-Sepsis beträgt die Letalität ungefähr 50 %, bei invasiven Aspergillose bis zu 90 %. Zurückgeführt wird dies unter anderem auf Probleme bei der Diagnostik: So kann bei Intensivpatienten nicht immer rechtzeitig zwischen Kolonisierung und Infektion unterschieden werden. Vor allem im frühen Krankheitsstadium müssen daher viele Patienten empirisch behandelt werden. Eine inadäquate Therapie ist hier, ähnlich wie bei schweren bakteriellen Infektionen, mit einer hohen Letalität assoziiert.

Aber auch bei bekanntem Erreger verläuft die Therapie oft unbefriedigend. Verantwortlich hierfür sind die bei Intensivpatienten häufigen Einschränkungen. So kann Amphotericin B wegen seiner Organtoxizität bei vielen Patienten mit Störungen wichtiger Organfunktionen nicht eingesetzt werden. Voriconazol ist gut verträglich, der Nutzen auf

der Intensivstation wird aber wegen des CYP3A4-Metabolismus durch das Risiko für Interaktionen eingeschränkt, da viele der auf Intensivstationen eingesetzten Arzneimittel über dieses Cytochrom-P450-Isoenzym metabolisiert werden.

Wichtiger werden daher Antimykotika, die eine gute antimykotische Aktivität zeigen, gut verträglich sind und unabhängig vom Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden. Caspofungin wirkt gut gegen klinisch relevante Aspergillus- und *Candida*-Spezies, wobei auch *Non-albicans*-Arten und Fluconazol-resistente Stämme erfasst werden. Zugelassen ist Caspofungin zur Behandlung einer invasiven Candidiasis bei nicht-neutropenischen Patienten sowie zur Therapie einer invasiven Aspergillose bei Erwachsenen, die auf Amphotericin B, Lipidformulierungen

von Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

Die gute Verträglichkeit des Antimykotikums wird darauf zurückgeführt, dass Caspofungin mit  $\beta$ -(1,3)-D-Glucan selektiv die Synthese eines Zellwandbausteins der Pilzzelle hemmt, der beim Menschen nicht vorkommt. Cytochrom-P450-abhängige Enzyme werden durch Caspofungin weder induziert noch gehemmt. Mit anderen Antimykotika, wie Amphotericin B oder Itraconazol, bestehen keine Interaktionen. Dagegen wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Tacrolimus eine Abnahme der Tacrolimus-Talspiegel gemessen. Die gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin wird wegen der unzureichenden Datengrundlage nur unter sorgfältiger Abwägung der Nutzen und Risiken empfohlen.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Eckhard Müller, Bochum, Prof. Dr. med. Arne Rodloff, Leipzig, Priv.-Doz. Dr. med. Frank Michael Müller, Heidelberg, Prof. Dr. med. Udo Kaisers, Berlin. Satellitensymposium „Pilze auf der Intensivstation“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen des 14. Symposiums Intensivmedizin + Intensivpflege, Bremen, 18. Februar 2004.

Dr. Barbara Bornkessel,  
Bremen

## Gastrales MALT-Lymphom

### Optimale Therapieplanung erfordert Staging

**Eine *Helicobacter pylori*-Infektion ist für die Pathogenese gastraler MALT-Lymphome von Bedeutung. Im Frühstadium der Erkrankung kann durch eine Eradikation bei vielen Patienten eine komplette Remission erreicht werden, bei Non-Respondern kommen Strahlentherapie und in fortgeschrittenen Stadien Nucleosidanaloga in Betracht.**

Magenlymphome gehören zu den seltenen Tumoren des oberen Verdauungstrakts. Die häufigste Entität sind die MALT(mucosa associated lympho-

id tissue)-Lymphome des Magens, die histologisch durch lymphoepitheliale Läsionen charakterisiert sind. Die entscheidende Rolle bei der Pathogenese

dieser Erkrankung spielt eine *chronische Helicobacter-pylori-Infektion*. Dies ist inzwischen weltweit wissenschaftlich akzeptiert, nachdem in entsprechenden Studien bei mehr als 95 % aller betroffenen Patienten eine Helicobacter-pylori-Gastritis nachgewiesen werden konnte. Die genauen genetischen Mechanismen, die der Lymphomgenese zugrunde liegen, sind bis heute nicht geklärt.

Das therapeutische Management der MALT-Lymphome erfolgt stadienadaptiert. Für die Bestimmung der exakten Tiefenausdehnung des Lymphoms und damit das exakte Staging ist eine Endosonographie unumgänglich. Zum Ausschluss eines disseminierten Lymphombefalls muss eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden. Außerdem ist eine weitere bildgebende Diagnostik mit Abdomen-CT und Thorax-CT erforderlich.

Das Staging erfolgt nach dem TNM-System, dabei beschreibt T die Ausdehnung im Primärorgan:

- Stadium T1 m (Infiltration der Mukosa)
- Stadium T1 sm (Infiltration der Submukosa)
- Stadium T2 (Infiltration der Muscularis propria oder Subserosa)
- Stadium T3 (Penetration der Serosa)
- Stadium T4 (Penetration in benachbarte Organe)

Mit dem N-Stadium wird der Lymphknotenstatus und mit dem M-Stadium die Disseminierung in andere Organe oder Gewebe beschrieben.

Im Stadium I der Erkrankung kann bei Nachweis einer Helicobacter-pylori-Infektion durch eine alleinige antibiotische Eradikationstherapie eine komplette Lymphomremission erreicht werden. In entsprechenden klinischen Studien lag die mittlere Remissionsrate nach einer solchen Therapie bei 75 bis 80 %. Die mediane Nachbeobachtungsdauer dieser Patienten beträgt zurzeit 38 Monate, wobei die kompletten Remissionen der Lymphome in den meisten Fällen stabil und lang anhaltend zu sein scheinen. Doch sollten solche Patienten grundsätzlich nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Mit Hilfe klinischer und molekularer Parameter versucht man jetzt diejenigen Patienten, die durch eine Eradikationstherapie geheilt werden können, genauer zu identifizieren. So stellt der Nachweis bestimmter Chromosomentranslokationen einen direkten prädiktiven Faktor für das klinische Ansprechen auf die Eradikation dar.

#### Therapie bei Nichtansprechen auf eine Eradikation

Für Patienten mit *frühen* Lymphomstadien, die nicht auf eine Eradikationsthe-

rapie ansprechen, ist die *Strahlentherapie* eine viel versprechende kurative Option. Dagegen kann die operative Therapie als Methode der ersten Wahl heute nicht mehr empfohlen werden.

Lymphome in *fortgeschrittenen* Stadien konnten bisher lediglich zytoreduktiv palliativ, zum Beispiel mit dem COP-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) behandelt werden. Erste Ergebnisse von Pilot-Studien mit Nucleosidanaloga deuten jedoch darauf hin, dass sich hier möglicherweise eine neue kurative therapeutische Option ergibt. So führte in einer Phase-II-Studie eine systemische Therapie mit dem Nucleosidanalogon 2-Chlorodesoxyadenosin (Cladribin) bei 100 % der Patienten zu einer kompletten Remission und nur bei 3 von 21 Patienten trat in den darauf folgenden 2 Jahren ein Rezidiv auf. Auch Fludarabin wird zurzeit im Rahmen klinischer Studien bei dieser Indikation eingesetzt.

#### Quelle

Miehlke S. Magenlymphome: Diagnostik – Stadieneinteilung – Therapie. X. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee, 7. Februar 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Malignes Lymphom, Pankreas, Magen-Karzinom

### Neue Indikationen für Oxaliplatin?

Beim kolorektalen Karzinom ist der Einsatz des modernen Platinderivats Oxaliplatin (Eloxatin®) insbesondere in der palliativen Situation etabliert. Ob diese Substanz auch in der Therapie anderer Platin-sensibler solider und hämatologischer Tumoren einen Stellenwert hat, wird zurzeit im Rahmen klinischer Studien überprüft. Die ersten Studienergebnisse wurden im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma Sanofi-Synthelabo beim deutschen Krebskongress Ende Februar in Berlin präsentiert.

Seit etwa 30 Jahren sind Platinverbindungen ein unverzichtbarer Bestandteil vieler Chemotherapiekonzepte. Nach Cisplatin (z. B. Platinex®) und Carboplatin (z. B. Carboplat®) steht mit Oxaliplatin (Eloxatin®) eine Substanz zur

Verfügung, die durch gute Wirksamkeit und günstiges Toxizitätsprofil charakterisiert ist. Bei der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist Oxaliplatin bereits zugelassen und im klinischen Alltag etabliert. Erste

Studienergebnisse sprechen dafür, dass Oxaliplatin auch bei anderen Platinsensiblen soliden oder hämatologischen Tumoren wirksam ist.

#### Indolentes malignes Lymphom

Die diffus großzelligen Lymphome sind durch ein sehr aggressives Wachstum charakterisiert. Diese hohe Wachstumsrate macht sie Chemotherapie-sensibel, so dass sie prinzipiell heilbar sind. Der bisherige Goldstandard bei der Behandlung dieser aggressiven Lymphome ist das CHOP-21-Schema.

Durch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®) kann die Prognose dieser Patienten weiter verbessert werden.

Bei einem Rezidiv hat sich eine Kombinationstherapie mit Cytarabin (z. B. Udicil®) und Cisplatin etabliert. Sie ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten nierentoxisch. In neueren Phase-II-Studien wurde deshalb Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt. Dadurch konnte die Nephrotoxizität der Behandlung deutlich reduziert werden bei einer Ansprechrate von über 50 %.

#### Follikuläres Lymphom

Das follikuläre Lymphom ist durch einen relativ indolenten, aber häufig rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet und deshalb nicht heilbar. Initial ist die Behandlung mit Alkylanzien weiterhin Standard. Im Falle eines Rezidivs besteht jedoch ein Bedarf an neuen Substanzen, die keine Kreuzresistenz mit diesen Alkylanzien zeigen. In entsprechenden Phase-II-Studien zeigten Oxaliplatin und Gemcitabin (Gemzar®) in der Monotherapie indolenter Lymphome die höchsten Ansprechraten bei einem Rezidiv. Das günstige Nebenwirkungsprofil und der synergistische Wirkungsmechanismus waren die Rationale, die Kombination Gemcitabin plus Oxaliplatin im

Rahmen klinischer Studien einzusetzen. Dabei konnten Ansprechraten von etwa 60 % dokumentiert werden.

#### Pankreas-Karzinom

Auch bei der Behandlung des nicht operablen Pankreas-Karzinoms besteht Handlungsbedarf. Bei etwa 70 % der betroffenen Patienten finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen. Der bisherige Standard für die Palliation ist die Gemcitabin-Monotherapie. Darunter beträgt die mittlere Überlebensrate 5,6 Monate und die 1-Jahresüberlebensrate 18 %. Erste Studienergebnisse weisen darauf hin, dass auch hier durch die Kombination Gemcitabin plus Oxaliplatin eine höhere 1-Jahresüberlebensrate erreicht werden könnte. Für diese Kombination sprechen die hohe Einzelaktivität beider Substanzen, ihre komplementären Wirkungsmechanismen, das unterschiedliche Resistenzmuster und das günstige Nebenwirkungsprofil.

#### Magen-Karzinom

Die bisher eingesetzten Chemotherapie-Schemata beim fortgeschrittenen inope-

rablen Magen-Karzinom zeigen nur geringe Remissionsraten. Außerdem ist die Ansprechdauer kurz, und die Therapie-Schemata sind sehr aufwendig und toxisch. Auch bei dieser Indikation gibt es erste Studienergebnisse mit der Kombination Fluorouracil (z. B. Fluorouracil-Generika) plus Oxaliplatin. So konnte in einer französischen Studie eine Ansprechrate von 45 % und eine mittlere Überlebensdauer von 8,6 Monaten dokumentiert werden. Damit erwies sich diese Kombination als genauso effektiv wie das etablierte ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil), das wegen seiner schlechten Verträglichkeit jedoch kaum Akzeptanz findet.

#### Quelle

Priv.-Doz. Martin Dreyling, München, Prof. Wolfgang Fleig, Halle-Wittenberg, Dr. Florian Lordick, München. Satellitensymposium „Aktuelle Entwicklungen in der Therapie Platinsensibler Tumoren“, veranstaltet von der Fa. Sanofi-Synthelabo im Rahmen des Deutschen Krebskongresses, Berlin, 28. Februar 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

### Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

## Leitlinien zur Therapie des akuten Koronarsyndroms

**Vor kurzem wurden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndrom veröffentlicht, welche die europäischen Empfehlungen ergänzen und sie auf die spezifisch deutschen Verhältnisse anpassen. Die Stellung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in diesen Leitlinien wurde im Rahmen eines von der Firma MSD unterstützen Symposiums beim Kardiologenkongress im April 2004 in Mannheim diskutiert.**

In Deutschland werden im Jahr etwa 350 000 bis 400 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung behandelt. Leitsymptom ist der *akute thorakale Schmerz*. Hinter diesem verbirgt sich ein großes Spektrum von funktionellen Beschwerden bis zur akut lebensbedrohlichen Myokardischämie. Diagnose

und Risikostratifizierung erfolgen anhand von Klinik, EKG, Biomarkern und echokardiographischen Untersuchungen. Goldstandard für die Indikationsstellung zur perkutanen Intervention ist die *Koronarangiographie*. Die Therapie besteht in Klinikeneinweisung, antiischämisch wirkenden Substanzen, wobei für Betablocker und Nitrate keine

ausreichende Evidenz vorliegt, sowie in antithrombotischer Therapie, beispielsweise mit Heparin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Für Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zeigt eine Metaanalyse von Studien mit einer konservativen Therapiestrategie allerdings eine nur 9%ige Reduktion des relativen Risikos (Tod, Myokardinfarkt). Dieses Ergebnis wird jedoch im Wesentlichen durch die Ergebnisse der großen GUSTO-IV-Studie bewirkt, in der die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade mit Abciximab (ReoPro®) als Therapie der instabilen Angina pectoris eingesetzt wurde und in der auf eine koronare Revaskularisation in der Frühphase weitgehend verzichtet worden war. Hier war die Häufigkeit von Tod und Herzinfarkt nach 30 Tagen unter Abciximab tendenziell sogar höher als unter Placebo, was darauf hindeutet, dass die Gly-



koprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade losgelöst von einem integrierten Behandlungskonzept mit Revaskularisation nur wenig wirksam ist.

Aufgrund der Ergebnisse verschiedenster Studien wird in der Leitlinie vorgeschlagen, dass bei *unbekanntem Koronarstatus und Risikomerkmale* eine *Vorbehandlung mit Tirofiban* (Aggrastat®) oder *Eptifibatid* (Integrilin®) angezeigt ist. Abciximab ist nur dann einzusetzen, wenn nach dem Ergebnis der Koronarangiographie eine Katheterintervention geplant ist. Allerdings wird noch darauf hingewiesen, dass es keine prospektiven Studien gibt, in denen beim akuten Koronarsyndrom die zusätzliche Wirkung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten nach Vorbehandlung mit Clopidogrel geprüft worden ist.

Die Ergebnisse der CAPTURE-Studie, der PRISM-PLUS-Studie und der PURSUIT-Studie zeigen, dass die *peri-interventionelle Fortführung* einer präinterventionell begonnenen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade zu einer weiteren Senkung des relativen Risikos für Tod und Herzinfarkt um im Mittel 41 % führt. Die Gabe von Abciximab unmittelbar vor Katheterintervention bei akutem Koronarsyndrom ist durch die Studienlage gut belegt. Umgekehrt gibt es für Abciximab keine Studien zur präinterventionellen Therapie bei unbekanntem Koronarstatus.

Bei mehr als 24-stündigem Intervall sind Patienten mit entsprechenden Risikomerkmale bis zur Katheteruntersuchung bzw. Intervention mit niedermolekularen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie zum Beispiel Ti-

rofiban zu behandeln. Diese Therapie ist nach der Intervention fortzuführen, ein Wechsel zu Abciximab ist nicht erforderlich.

Bei akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung kann die *prähospitalen Gabe* von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vor primärer kutaner Koronarintervention die Zahl offener Infarktgefäße mit initial normalem Koronarfluss erhöhen, die Thrombuslast verringern und möglicherweise den mikrovaskulären Fluss nach Koronarintervention verbessern. Eine Verminderung der Letalität konnte allerdings bislang nicht gezeigt werden, deshalb ist die routinemäßige Gabe bisher nicht zu empfehlen. Die Kombination mit Fibrinolytika vor Intervention wird derzeit noch in randomisierten Studien geprüft. Die so genannte „Kombilyse“, also eine Kombination von Fibrinolytika in halber Dosierung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten senkt zwar das Risiko eines Infarktrezidivs, erhöht aber das Blutungsrisiko und senkt die Sterblichkeit beim akuten Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung nicht.

#### Quelle

Prof. Dr. Harald Darius, Berlin, Satellitensymposium „Aktuelle Entwicklung bei der Therapie der akuten Koronarsyndrome“, veranstaltet von MSD im Rahmen der 70. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 15. April 2004.

Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. Z Kardiol 2004;93:72–90.

Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. Z Kardiol 2004;93:324–41.

sh

## 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 Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

#### Redaktion

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

**Regelmäßige Textbeilage:** Neue Arzneimittel

#### Anzeigen

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

#### Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, D-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 € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

**Verantwortlich für den Anzeigenteil:**

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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