

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 3
März 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. 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
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Dr. med. Peter Stiefelwagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Peter Stiefelwagen, Hachenburg
Antihypertensive Therapie: Wer die Wahl hat, hat die Qual! 71

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Claus Kroegel, Angelika Reißig, Robert Walter, Martin Förster
und Margot Henzgen, Jena
Inhalierbare Glucocorticoide der dritten Generation 73
Ciclesonid

Übersichten

Thomas Herdegen, Kiel, und Joachim Fauler, Dresden
Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern 84

Lutz Vogel, Ostfildern
**Diuretika als Monosubstanzen zur Behandlung
von Hypertonie und Ödemen** 90
AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Referiert & kommentiert

Klinische Studien 100
Diabetes mellitus Typ 2: Pioglitazon senkt kardiovaskuläre Sterblichkeit
Asthma bronchiale: Erhöhtes Sterberisiko durch kurzwirksame, leicht reduziertes
Risiko durch langwirksame Beta₂-Sympathomimetika
Neuropathische Schmerzen: Kombinationstherapie wirksamer als Monotherapie?

Therapiehinweise 104
Neurokinin-Rezeptorantagonist: Aprepitant auch bei moderat emetogener
Chemotherapie empfohlen
Fortgeschrittenes follikuläres B-Zell-Lymphom: Hohe Ansprechrate unter Radiotherapie
Fieber unbekannter Ursache: Caspofungin nach allogener Stammzelltransplantation
als Zweittherapie wirksam
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Therapieansprechen abhängig von
Pathogenese?
Morbus Crohn: Stimulation des unspezifischen Immunsystems als neuer Therapieansatz
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer: Duloxetine bei schmerzhafter
diabetischer Polyneuropathie
Antiretrovirale Medikamente: Virusmutanten kontra Virustatika
Chlamydia pneumoniae: Arteriosklerose – eine entzündliche Erkrankung

Interaktionen 112
Caspofungin: Keine Wechselwirkungen mit Mycophenolatmofetil

Impressum 112

Antihypertensive Therapie: Wer die Wahl hat, hat die Qual!

Welch ein Paradoxon! Mit einfachsten Mitteln lässt sich die Diagnose sichern, und das Spektrum der zur Verfügung stehenden therapeutischen Substanzen ist so reichhaltig wie bei kaum einer anderen Erkrankung. Und trotzdem ist nur jeder Vierte optimal behandelt. Die Rede ist von der arteriellen Hypertonie. Diese Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit ist umso erschreckender, als in Deutschland jährlich etwa 400 000 Menschen an den Folgen des Bluthochdrucks sterben.

Doch woran liegt dies? Sicherlich wäre es nicht fair, nur die Patienten dafür verantwortlich zu machen. Auch auf ärztlicher Seite wird das Krankheitsbild immer noch bagatellisiert, mit der Folge, dass die geforderten Ziele nicht mit der erforderlichen Konsequenz und Nachhaltigkeit verfolgt werden. Und auch die Verunsicherung der Patienten durch den Beipackzettel dürfte eine Rolle spielen. Noch wichtiger allerdings sind die Defizite auf Seiten der Patienten: Nur jeder zweite Hypertoner nimmt die verordnete Medikation nach Plan. Das Spektrum der Einnahmefehler reicht vom gelegentlichen Vergessen über die eigenständige Dosisreduktion bis hin zum vollständigen Absetzen. Deshalb ist es sinnvoll, bei allen Patienten mit einer so genannten therapieresistenten Hypertonie zunächst unter klinischen Bedingungen die Compliance zu prüfen. Auch bleibt es eine große Herausforderung sowohl für die Ärzteschaft, aber auch die Pharmaindustrie, neue motivierende Kommunikationsstrategien zu entwickeln, um dieses Problem in den Griff zu bekommen.

Es ist naheliegend, dass die Therapietreue wesentlich von der Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente bestimmt wird; denn bei einem Krankheitsbild, das meist keine be-

sonderen Beschwerden bereitet, fehlt ein wesentlicher disziplinierender Einfluss, wie er bei herzinsuffizienten oder Patienten mit koronarer Herzkrankheit gegeben ist. Deshalb ist es einleuchtend, dass moderne antihypertensive Substanzen, insbesondere Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, in der Compliance älteren Substanzen überlegen sind.

Damit sind wir wieder bei der Frage, die auch im Mittelpunkt der Diskussionen bei der 29. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschen Hochdruckliga e.V. (23. bis 25. November 2005 in Berlin) stand: Welches Antihypertensivum für welchen Patienten? Plakativ könnte man fragen: alte und billige oder neue und teure Substanzen? Zu diesem Thema wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien durchgeführt mit zum Teil widersprüchlichen Studienergebnissen. Und man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass mit jeder neuen Studie die Verwirrung zunimmt. Zunächst konnte die in den USA durchgeführte ALLHAT-Studie zeigen, dass die Oldtimer „Diuretika“ in der Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte moderneren Substanzen keinesfalls unterlegen sind. Diese Studie hat in Deutschland die Gemüter erhitzt, wobei die Diskussion sicherlich auch von gesundheitsökonomischen Überlegungen bestimmt und interessensgeleitet geführt wird. Doch das stichhaltigste Argument gegen die Diuretika sind gewiss die metabolischen Begleitwirkungen, insbesondere die prodiabetogene Wirkung.

Die jetzt vorgelegten Ergebnisse der ASCOT-BPLA-Studie zeigen hingegen, dass das Amlodipin-basierte Schema mit oder ohne den ACE-Hemmer Perindopril mehr kardiovaskuläre Ereignisse verhindert und seltener einen Diabetes mellitus induziert als das

Betablocker-basierte Schema mit oder ohne ein Thiazid-Diuretikum. Ein anderer wichtiger Meilenstein bei der Suche nach dem idealen Antihypertensivum ist die LIFE-Studie, in der der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist Losartan mit einem Betablocker verglichen wurde. Hier erwies sich der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist im Hinblick auf die Verhinderung einer Schlaganfalls dem Betablocker deutlich überlegen. Doch bei der kardiovaskulären Ereignisrate ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Doch welche Empfehlungen für den praktischen Alltag lassen sich aus diesem Studienwirrwarr ableiten? Sicherlich sollte bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom heute primär keine Monotherapie mit einem Diuretikum oder Betablocker eingeleitet werden. Ein Diuretikum ist aber in niedriger Dosierung als Kombinationspartner durchaus sinnvoll. Ähnliches gilt für den Betablocker, der bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder tachykarden Herzrhythmusstörungen eine sinnvolle beziehungsweise notwendige Option darstellt. Ob aber jeder Hypertoniker primär mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eingestellt werden sollte, muss ebenfalls kritisch hinter-

fragt werden, da direkte vergleichende Studien zwischen ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten nicht vorliegen und nach der aktuellen Studienlage ACE-Hemmer auch das halten, was Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten versprechen, nämlich Hypertrophie-regression, Nephroprotektion und eine günstige Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels. Ob Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten weitergehende, eventuell substanzspezifische metabolische Effekte über die Stimulierung der nukleären PPAR- γ -Rezeptoren – also eine Glitazon-ähnliche Wirkung – entfalten, dafür sprechen zwar erste experimentelle Studienergebnisse. Sie sagen jedoch noch nichts über die klinische Relevanz eines solchen Effekts aus. Allerdings ist für Patienten, die unter einem ACE-Hemmer einen chronischen Hustenreiz entwickeln, der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist heute eine unverzichtbare und gleichwertige Alternative. Ansonsten ist und bleibt die Blutdruckeinstellung ein individuelles Vorgehen, wobei neben wissenschaftlichen Daten auch die persönliche Erfahrung und die Intuition des behandelnden Arztes entscheidend für den Therapieerfolg sind.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Inhalierbare Glucocorticoide der dritten Generation

Ciclesonid

Claus Kroegel, Angelika Reißig, Robert Walter, Martin Förster und Margot Henzgen, Jena

Inhalierbare Glucocorticoide bilden die Grundlage der Therapie des persistierenden Asthma bronchiale. Trotz eines sehr günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnisses besteht jedoch eine gewisse Unsicherheit wegen potenziellen systemischen Nebenwirkungen bei längerer Anwendung, Überdosierung oder bei der Behandlung von Kindern (Wachstumshemmung, Osteoporose, Glucoseintoleranz, Kataraktentwicklung, Glaukom). Auch die häufiger auftretenden oropharyngealen Affektionen (z. B. Dysphonie, Soor) behindern eine uneingeschränkte Anwendung (Compliance). Bei dem 2005 in Deutschland und Europa zugelassenen Ciclesonid (Alvesco®) handelt es sich um ein inhalierbares Glucocorticoid der dritten Generation („intelligentes Glucocorticoid“), das innerhalb dieser Medikamentenklasse ein bisher nicht gekanntes Sicherheitsprofil aufweist. Ciclesonid wird als inaktive Vorstufe oder Prodrug (CSC-Ciclesonid) inhaliert und erst in den unteren Atemwegen durch bronchiale Esterasen (Cholinesterasen und Carboxylesterasen) zur pharmakologisch wirksamen Substanz des-Ciclesonid (des-Isobutyryl-Ciclesonid; des-CIC) umgewandelt („On-site“-Aktivierung). Des-Ciclesonid besitzt, verglichen mit der inaktiven Form, eine 100fach höhere relative Rezeptoraffinität. Die kontinuierliche Aktivierung von Ciclesonid und seine hohe Fettlöslichkeit gemeinsam mit

der Bildung intrazellulärer Lipiddepots erlaubt eine lange pulmonale Verweildauer, die eine nur einmal tägliche Inhalation von Ciclesonid erforderlich macht. Zur Behandlung des Asthma bronchiale werden 80 µg als niedrige, 160 µg als mittlere und ein Vielfaches davon als hohe Dosis empfohlen. Aufgrund der Selektivität für die unteren Atemwege sind oropharyngeale Nebenwirkungen (Heiserkeit, Soor) selten. In der Zirkulation wird Ciclesonid nahezu vollständig an Albumin gebunden (99%), durch Leberoxidasen schnell abgebaut und eliminiert, so dass praktisch keine freien Moleküle systemisch bioverfügbar sind. Aufgrund der Selektivität sowie der pharmakokinetischen Eigenschaften erweitert Ciclesonid die Behandlungsmöglichkeiten des Asthma bronchiale. Das gilt nicht zuletzt auch für den pädiatrischen Bereich, wo die antientzündliche Therapie wegen der Gefahr potenzieller Nebenwirkungen nur zögerlich zum Einsatz kommt.

Arzneimitteltherapie 2006;24:73–83.

Die antientzündliche Behandlung mit inhalierbaren Glucocorticoiden bildet die Grundlage der Therapie bei persistierendem Asthma bronchiale, sie beeinflusst alle klinisch relevanten Parameter, wie Morbidität, Letalität und Prognose günstig [25, 27, 62, 70, 71]. Wie verschiedene Untersuchungen belegen, erhält jedoch nur ein kleiner Teil derjenigen, bei denen eine antientzündliche Therapie indiziert wäre, auch die

Behandlung [51]. Gründe hierfür sind vermutlich die vom Patienten, aber auch vom Arzt falsch eingeschätzte Therapiequalität ebenso wie die unzureichende Compliance. Die eingeschränkte Compliance wiederum dürfte unter anderem mit einer latenten Angst gegenüber Glucocorticoid-haltigen Medikamenten („Cortisonangst“) im Zusammenhang stehen. Diese kann durch lokale Nebenwirkungen, die sich bei mehr als einem Viertel der Patienten unter inhalierbaren Glucocorticoiden entwickeln, noch verstärkt werden [18]. Die Kluft zwischen den heutigen Behandlungsmöglichkeiten einerseits und der klinischen Realität andererseits hat ernste Konsequenzen. Schätzungen gehen davon aus, dass sich bei konsequenter Umsetzung der antientzündlichen Basistherapie vermutlich mehrere Tausend Todesfälle pro Jahr verhindern ließen [3]. Aus diesen Gründen sollte es heute das vordringliche Ziel aller Anstrengungen sein, jedem Patienten mit einem persistierenden Asthma bronchiale eine *antientzündliche Therapie* zukommen zu lassen [24, 28, 30, 57]. Trotz des günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnisses lassen sich mit den heute zur Verfügung stehenden topischen Glucocorticoiden unerwünschte systemische Effekte nicht ganz ausschließen (**Tab. 1**). Das gilt insbesondere bei unsachgemäßem Umgang, bei Überdosierung, Arzneimittelinter-

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Dr. med. Angelika Reißig, Robert Walter, Dr. Dr. rer. nat. Martin Förster, Priv.-Doz. Dr. med. Margot Henzgen, Pneumologie & Allergologie, Medizinische Klinik I, Friedrich-Schiller-Universität, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, E-Mail: claus.kroegel@med.uni-jena.de

Tab. 1. Potenzielle lokale und systemische Nebenwirkungen von inhalierbaren Glucocorticoiden

Lokale oropharyngeale Nebenwirkungen
Rachenirritation, Räuspern oder Husten (etwa 50 %)
Myopathie der Larynxmuskulatur, Verlust von Stimmvolumen, Dysphonie (10–30 %)
Oropharyngealer Soor (4–14 %)
Systemische Nebenwirkungen (konzentrationsabhängig)
Myopathie (Atemmuskulatur, Skelettmuskulatur)
Wachstumshemmung (Kinder)
Beeinflussung des Knochenmetabolismus
Abnahme der Knochendichte (Osteopenie, Osteoporose)
Beeinflussung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Metabolische Veränderungen (Glucose, Insulin, Triglyceride)
Begünstigung der Kataraktentstehung
Intraokuläre Druckerhöhung (Glaukom)
Hautatrophie/Hämatomneigung
Psychische Alteration

aktionen, Komorbidität, Langzeittherapie oder bei der Anwendung bei Kindern [71]. Die gegenwärtige Datenlage hat sogar das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) zu einer Risikobewertung von nasalen oder inhalierbaren Glucocorticoiden bewogen [9]. Die Behörde kommt zu dem Schluss, dass klinisch relevante Nebenwirkungen mit therapeutischen Dosierungen inhalierbarer Glucocorticoide nicht auszuschließen sind. Das BfArM empfiehlt, Patienten auf die niedrigst mögliche Dosis einzustellen, mit der noch eine effektive Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann.

Die Entwicklung von Ciclesonid, dem ersten Vertreter der dritten Generation inhalierbarer Glucocorticoide, stellt einen wesentlichen Schritt bei der Suche nach einer Optimierung der antientzündlichen Basistherapie des Asthma bronchiale dar und verspricht bei erhaltener Wirksamkeit eine weitgehende Nebenwirkungsfreiheit. Diese Übersicht befasst sich daher mit der Pharmakologie von Ciclesonid und skizziert die sich hieraus ergebenden therapeutischen Perspektiven für die zukünftige Behandlung des Asthma bronchiale.

Wirkstoff

Ciclesonid (Alvesco®; Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland) ist der erste Vertreter eines inhalierbaren Glucocorticoids der dritten Generation mit neuartigen pharmakokinetischen Eigenschaften [12, 17]. Es handelt sich bei der Substanz um ein nicht-halogeniertes Glucocorticoid, das als isomerenreines R-Ciclesonid vorliegt. Die Elimination des wenig wirksamen Stereoisomers S-Ciclesonid ermöglicht eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration bei nur geringer Dosis [14, 17, 42, 43].

Inhalation und Applikation

Ciclesonid ist in einem Hydrofluoroalkan-Treibgas gelöst und wird als Dosieraerosol (MDI) verabreicht. Die Formulierung erzeugt ein sehr feines Partikelspray, das eine gleichmäßige pulmonale Verteilung in zentralen wie peripheren Lungenabschnitten ermöglicht und gleichzeitig die oropharyngeale Deposition minimiert [43]. Die Verabreichung erfolgt durch eine modifizierte Aerosolaustrittsdüse (geringere Austrittsgeschwindigkeit, protrahierte Austrittsdauer) in Verbindung mit Hydrofluoroalkan als Treibgas. Der hierdurch ermöglichte so genannte „weiche Hub“ („soft puff“) mit verlängertem Ausstoß und vollständiger Ausdehnung der Aerosolwolke im Oropharyngealraum erlaubt die Inhalation über einen großen Teil der Inspirationsperiode. Damit verschiebt sich der in den Atemwegen deponierte Anteil des freigegebenen Wirkstoffs nach distal in Richtung peripherer Atemwege. Die *geringe Partikelgröße* ermöglicht zudem eine Deposition in den kleinsten Atemwegen. Gleichzeitig nimmt mit zunehmender pulmonaler Deposition der Umfang der nicht erwünschten oropharyngealen Deposition ab.

Handhabung und Inhalationstechnik

Die Eigenschaften des Ciclesonid-haltigen HFA-MDI-Dosieraerosols erlau-

ben eine vereinfachte Handhabung bei der Inhalation. Zunächst ist durch die Darreichungsform von Ciclesonid als Lösungsaerosol die Verwendung einer Inhalationshilfe (Spacer) grundsätzlich nicht erforderlich. Sie kann jedoch bei Koordinationsproblemen (Kleinkinder, motorisch Behinderte, ältere Erwachsene) im Einzelfall sinnvoll sein. Ferner liegt Ciclesonid nicht in Suspension, sondern im Treibmittel gelöst vor, so dass ein Aufschütteln vor Gebrauch bei erhaltener Leistungsdosisbeständigkeit überflüssig wird. Aus dem gleichen Grund treten Dosisschwankungen bei zunehmender Entleerung des Kanisters („tail-off effect“) nicht mehr auf. Schließlich fällt bei dieser Darreichungsform die Rachenirritation sowie die reflektorische Bronchokonstriktion („cold-freon effect“) geringer aus als bei herkömmlichen Dosieraerosolen [25, 29]. Da oropharyngeale Nebenwirkungen bei der Therapie mit Ciclesonid praktisch ausbleiben, sind auch die bisher geltenden Empfehlungen (Anwendung vor den Mahlzeiten, vor dem Zähneputzen, Spülung der Mundhöhle) nicht mehr erforderlich. Ob sich alleine aus der vereinfachten Handhabung auch eine Verbesserung der Compliance ergibt, bleibt abzuwarten.

Depositionsmuster in den Atemwegen

Die Inhalation von Ciclesonid mit Hydrofluoroalkan als Treibgas und einer modifizierten Aerosolaustrittsdüse (geringere Austrittsgeschwindigkeit, verlängerte Austrittsdauer) über HFA-MDI-Dosieraerosol sowie die Partikelgröße gewährleisten bei korrekter Inhalationstechnik eine Lungendeposition von 50 bis 60 % (Mittelwert: 52 %) mit gleichmäßiger Verteilung zwischen den zentralen und peripheren Lungenabschnitten [7, 13, 14]. Dabei sorgen diese Eigenschaften für einen dem Inhalationsfluss angepassten verbesserten Fluss der Partikel in die Lunge. Zudem ermöglicht die geringe Partikelgröße die Passage des Wirkstoffs bis in kleinste Atemwege.

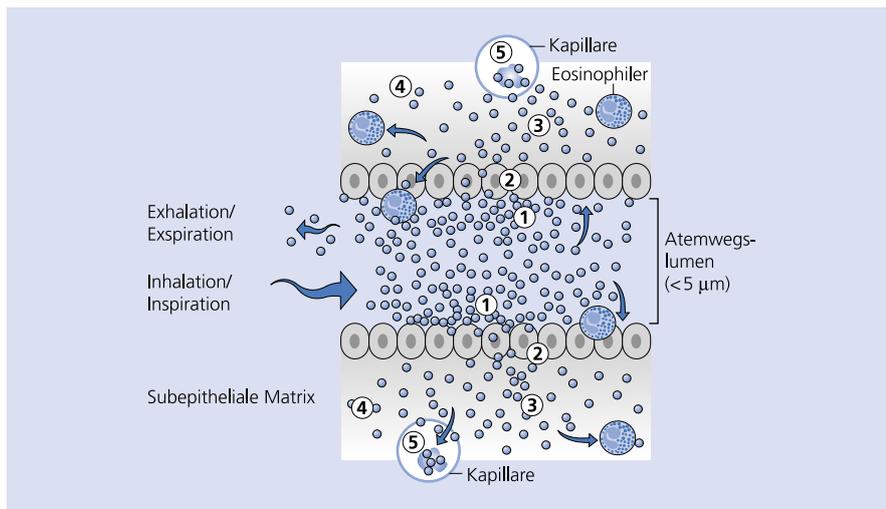


Abb. 1. Inhalation von Ciclesonid:
 1. Deposition der Partikel (unter 1–2 μm) auf der epithelialen Oberfläche der peripheren Atemwege (Durchmesser $< 5 \mu\text{m}$)
 2. Bildung von Lipidkonjugaten in Atemwegszellen
 3. Große Verteilung in der Bronchialschleimhaut (Lipophilie)
 4. Aufnahme in Kapillaren
 5. Vollständige Bindung an Albumin

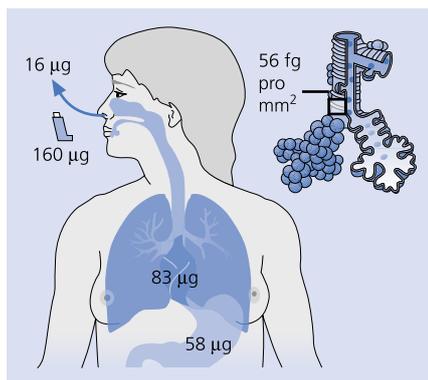


Abb 2. Deposition und Verteilung von Ciclesonid nach Inhalation (160 μg = 100 %) über einen HFA-getriebenen „Soft-Puff“-Inhalator.

Um die peripheren Abschnitte der Atemwege zu erreichen, sind entsprechend kleinere Partikel nötig. Die peripheren Atemwege haben im Durchschnitt einen Durchmesser von 1 bis 5 μm . Entsprechend sind nur Partikel ab einem Durchmesser von weniger als 2,5 μm lungengängig und werden in tieferen Lungenabschnitten deponiert (Abb. 1). Die periphere Deposition von Ciclesonid wird durch eine durchschnittliche Partikelgröße von 1,1 bis 2,1 μm möglich [54, 55]. Tatsächlich zeigen Depositionsstudien eine gleichmäßige Deposition von den zentralen bis in die peripheren Lungenabschnitte sowohl

bei Gesunden als auch bei Asthmatikern [7, 44]. Bei der Inhalation von Budesonid beträgt die durchschnittliche Partikelgröße dagegen 10,2 μm , wodurch im Vergleich zur Inhalation von Ciclesonid nur ein Drittel der Partikelmenge in die unteren Atemwege gelangt [4].

Im Unterschied zu konventionellen Inhalatoren wird somit ein relevanter Teil des Wirkstoffs in die für die asthmatische Atemwegsobstruktion wesentlichen kleinsten, peripheren Atemwege deponiert [64]. Dabei ist die absolute pulmonal deponierte Menge sehr gering. Berücksichtigt man, dass etwa 10 % der freigesetzten Wirksubstanz (160 μg) wieder exhalieren werden, gelangen etwa 78 μg (52 %) in die Lunge (Abb. 2). Diese verteilen sich bei symmetrischer Anatomie auf jeweils 36 μg pro Lungenseite. Berücksichtigt man eine Oberfläche der kleinen Atemwege von 140 m^2 [26], ergibt sich eine Wirkstoffdichte von 0,056 ng/m^2 (= 56 pg/cm^2 bzw. 56 fg/mm^2 oder $5,6 \times 10^{-15} \text{g}/\text{m}^2$). Die topisch deponierte Menge an Ciclesonid reicht jedoch aus, um die Glucocorticoid-Rezeptoren in den Atemwegszellen zu besetzen.

Eine hohe Lungendeposition korreliert mit einer niedrigen oropharyngealen Belastung [44, 48]. Nur etwa 38 % der freigesetzten Ciclesonid-Menge ver-

bleiben im Oropharyngealraum. Das ist deutlich weniger als bei anderen Glucocorticoid-haltigen Inhalationssystemen. Bei Inhalation gleicher Dosen beträgt die oropharyngeale Deposition von Ciclesonid und des-Ciclesonid nur 47 % der von Budesonid [53]. Zudem werden nur etwa 8 % der hier deponierten Substanz in aktives Ciclesonid konvertiert [53], so dass der im Mund-Rachen-Raum abgelagerte Anteil zu über 90 % aus der inaktiven Vorstufe besteht. Das entspricht 5 % oder 8 μg pharmakodynamisch aktivem Glucocorticoid der bei Inhalation freigesetzten Menge von 160 μg . Dieser Anteil des aktiven des-Ciclesonid entspricht etwa 4 bis 8 % des von anderen inhalierbaren Glucocorticoiden (z. B. Budesonid) im Oropharyngealraum deponierten Glucocorticoids. Die eingeschränkte Konversion zum des-Ciclesonid wird auf die niedrige Esterasen-Aktivität im Oropharynx zurückgeführt. Zusammengefasst bieten diese Daten eine nachvollziehbare Erklärung für das günstige Nebenwirkungsprofil von Ciclesonid (s. u.).

Aktivierungsmechanismus

Eine Besonderheit von Ciclesonid bezieht sich auf die Inhalation als inaktive Vorstufe (CSC-Ciclesonid) im Sinn eines Prodrug-Konzepts. Die inaktive Ausgangssubstanz CSC-Ciclesonid (Prodrug) wird erst nach Ablagerung am Zielort der Bronchusmukosa gewissermaßen „vor Ort“ durch bronchiale Esterasen (Cholinesterasen und Carboxylesterasen) in das pharmakodynamisch wirksame des-Isobutyryl-Ciclesonid (des-Ciclesonid, des-CIC) umgewandelt („On-Site“-Aktivierung). Ansatzpunkt der Enzyme ist die hydrolytische Spaltung der Esterbindung an der C-17-Seitenkette (Abb. 3). Die Aktivierung des Glucocorticoids erfolgt unmittelbar nach Deposition. Bereits nach vier Stunden ist etwa ein Drittel des deponierten Ciclesonids in das aktive des-Ciclesonid verstoffwechselt, und nach 24 Stunden ist der Prozess abgeschlossen [37, 41, 42]. Die über einen Zeitraum von 24 Stunden anhaltende kontinuierliche

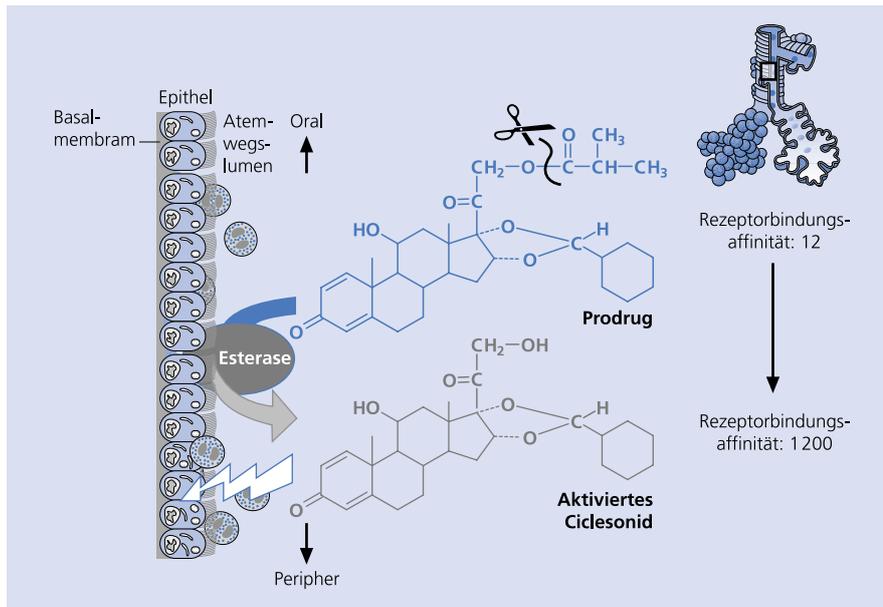


Abb. 3. „On-Site“-Aktivierung von Ciclesonid. Die inaktive Vorstufe Ciclesonid (CIC) wird am Zielort durch Esterasen der Bronchusmukosa gespalten und in die aktive Form Ciclesonid-AP (AP= „activated principle“ oder des-CIC) überführt [mod. nach 29].

Tab. 2. Für die lange Wirksamkeit von Ciclesonid verantwortliche Faktoren

- In den Atemwegen stattfindende enzymatische, über 24 Stunden anhaltende Konversion zum aktiven Wirkstoff
- Hohe Lipophilie (großes Verteilungsvolumen, allmähliche Freisetzung)
- Bildung von Lipidkonjugaten (verzögerte Mobilisierung der aktiven Substanz)
- Hohe Rezeptorbindungsaffinität

Pharmakokinetisches Profil

Bioverfügbarkeit

Die systemische Bioverfügbarkeit definiert die Menge des inhalierten Glucocorticoids, die in den Kreislauf gelangt. Sie setzt sich aus der oralen und der pulmonalen Bioverfügbarkeit zusammen. Wie bei allen anderen inhalierbaren Glucocorticoiden ist die pulmonale Bioverfügbarkeit nahezu 100 %, da nach Resorption des Wirkstoffs und unterschiedlicher Verweildauer die Substanz schließlich von pulmonalen Kapillaren aufgenommen wird. Unterschiede bestehen jedoch bei der oralen Bioverfügbarkeit. So hat Beclometason-Monopropionat die höchste orale Bioverfügbarkeit von ~25 % und Budesonid von ~11 %, während Fluticason praktisch nicht oral bioverfügbar ist (<1 %) [3, 72]. Die Ursache für die unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit geht einerseits auf das Ausmaß der oropharyngealen Deposition oder verschluckten und über den Magen-Darm-Trakt aufgenommenen Menge sowie andererseits auf die Vollständigkeit der hepatischen

Umwandlung trägt unter anderem zur langen Wirksamkeit von Ciclesonid bei (Tab. 2).

Pharmakodynamisches Profil

Rezeptorbindungsaffinität

Im Vergleich zum primär freigesetzten, inaktiven CSC-Ciclesonid, ist die relative Glucocorticoid-Rezeptorbindungsaffinität (rGCRA) des in den Atemwegen aktivierten Metaboliten des-Ciclesonid um das 100fache höher. Bezogen auf Dexamethason (=100), beträgt seine rGCRA 1 200 [3, 13, 15], die der Vor-

stufe dagegen nur 12. Die rGCRA ist somit höher als die von Budesonid (935) [59, 72] und niedriger als die von Beclometason (1 345), Fluticason (1 800) und Mometason (2 300) [72]. Aufgrund der niedrigen Bindungsaffinität für Glucocorticoid-Rezeptoren ist die Vorstufe Ciclesonid praktisch inaktiv und daher nicht in der Lage, unerwünschte Wirkungen im oropharyngealen Gewebe zu induzieren. Entsprechend ist auch der Anteil der Substanz, der sich auf der Schleimhaut des Oropharynx niederschlägt oder verschluckt wird, a priori nicht bioverfügbar (Tab. 3).

Tab. 3. Günstige, das pharmakodynamische und kinetische Profil von Ciclesonid bestimmende Eigenschaften und die sich hieraus ergebenden Konsequenzen

Eigenschaft	Eigenschaft/Prinzip	Konsequenzen
„On-Site“-Aktivierung	Enzymatische Umwandlung in den Atemwegen	Über 24 Stunden kontinuierliche Bereitstellung von aktivem Glucocorticoid
Physikochemische Eigenschaften	Lipophilie	Großes Verteilungsvolumen, allmähliche Freisetzung Lange Wirkungsdauer
Chemische Eigenschaften	Bildung von Lipidkonjugaten	Verzögerte Mobilisierung der aktiven Substanz Lange Wirkungsdauer
Hohe Lipophilie	Hohe Adsorption an Plasmaalbumin Großes Verteilungsvolumen Lange pulmonale Retention	Kein freies, pharmakodynamisch wirksames Glucocorticoid Lang anhaltende Wirkung
Isomerenreine Substanz (99 % R-Isomer)	Geringe Inhalationsdosis	Geringere, oropharyngeal deponierte Wirkstoffmenge
Hohe Rezeptorbindungsaffinität	Protrahierte Dissoziation vom Rezeptor	Lange Wirkungsdauer
Vollständiger First-Pass-Effekt	Maximale hepatische Metabolisierung	Keine systemischen Nebenwirkungen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Für die minimalen oropharyngealen Nebenwirkungen des Ciclesonids verantwortlichen Eigenschaften (Sicherheitsprofil)

- Verbesserte pulmonale Deposition (> 50 % des freigesetzten Wirkstoffs)
- Geringe oropharyngeale Deposition (35 % des freigesetzten Wirkstoffs)
- Oropharyngeal deponiertes Ciclesonid ist zum größten Teil inaktiv (> 90 %)
- „On-Site“-Aktivierung ausschließlich in den tiefen Atemwegen (Lunge)
- Minimale orale Bioverfügbarkeit (< 1 %)

Metabolisierung zurück („First-Pass-Effekt“). Auch Ciclesonid besitzt eine *sehr geringe orale Bioverfügbarkeit* von weniger als 1 %. Das liegt einerseits an einer maximalen Lebermetabolisierung und andererseits an der geringeren oropharyngealen Deposition einer ohnehin inaktiven Vorstufe des Glucocorticoids [43] (**Tab. 4**).

Pulmonales Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen (V_d) errechnet sich aus dem Quotienten der verabreichten Dosis und der im Blut bestimmten Wirkstoffkonzentration und dient zur Beschreibung des Umfangs der Gewebbindung. Nach intravenöser Anwendung verteilt sich Ciclesonid aufgrund seiner hohen Lipophilie initial rasch und gleichmäßig. Das Verteilungsvolumen im Steady-State liegt im Durchschnitt bei 2,9 l/kg. Das Verteilungsvolumen von Budesonid und Fluticason liegt bei etwa 300 l/kg, das von Beclometason-Dipropionat ist deutlich geringer (20 l/kg) und das von Beclometason-Monopropionat größer (424 l/kg).

Lipophilie

Ciclesonid gehört mit Mometason und Fluticason zu den hoch lipophilen Glucocorticoiden. Lipophile Substanzen binden nicht spezifisch an Lipide und Proteine (z. B. Albumin), was zu einer starken Verteilung im Körpergewebe und damit zu einem großen Verteilungsvolumen führt (**Tab. 3**). Hieraus leitet sich eine längere Halbwertszeit ab, wie sie für die lipophilen Glucocorticoide Fluticason und Ciclesonid bekannt ist. Während nach der Esterbindung die

Substanz erst mit einer enzymatischen Hydrolyse freigesetzt wird, erfolgt die Freisetzung lipophiler Substanzen aus der Zelle unabhängig von einem Enzym kontinuierlich durch Diffusion. Die Lipophilie trägt zur länger anhaltenden Wirksamkeit von Ciclesonid bei.

Proteinbindung

Über seine Interaktion mit Lipiden hinaus, wird Ciclesonid praktisch vollständig an Albumin gebunden [55]. Des-Ciclesonid besitzt eine Proteinbindung von mehr als 99 %, so dass im Blut keine freie Substanz nachzuweisen ist (**Tab. 3**). Im Gegensatz dazu beträgt die Proteinbindungskapazität der übrigen Glucocorticoide zwischen 75 und 90 % [3]. Die Adsorption an Plasmaproteine ist insofern von Bedeutung, als gebundenes Glucocorticoid nicht pharmakodynamisch zur Verfügung steht [13]. Dieser Unterschied in der Konzentration an freiem Glucocorticoid erklärt die im Vergleich zu anderen inhalierbaren Glucocorticoiden ausbleibende Cortisol-Suppression von des-Ciclesonid [31, 60] selbst bei Applikation des Achtfachen der empfohlenen Dosis von 160 µg/Tag (= 1 280 µg).

Metabolisierung

Ciclesonid wird vorwiegend in der Lunge durch Esterasen zu seinem biologisch aktiven Metaboliten hydrolysiert. Die weitere Metabolisierung erfolgt in den Mikrosomen der Leberzellen unter Beteiligung der CYP3A4-Katalyse. Dabei entstehen hauptsächlich inaktive hydroxylierte Metaboliten.

Clearance

Aktiviertes Ciclesonid weist mit 228 l/h die höchste Clearance-Rate unter den bekannten inhalierbaren Glucocorticoiden auf, so dass es grundsätzlich schnell hepatisch aus dem Körper eliminiert werden kann. Ob diese theoretisch ermittelte Metabolisierungsrate allerdings bei einer maximal möglichen hepatischen Clearance von etwa 90 l/h relevant ist, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen [38, 39, 54]. Eine Leberfunktionsstörung kann jedoch die Elimination von Glucocorticoiden be-

einträchtigen. In einer Studie an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund einer Leberzirrhose wurde eine höhere systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten beobachtet. Aufgrund der maximalen Albuminbindung hat diese Situation für Ciclesonid vermutlich keine Bedeutung.

Ausscheidung

Ciclesonid wird nach oraler und intravenöser Anwendung vorwiegend über die Fäzes (78 %) ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Exkretion hauptsächlich auf biliärem Weg erfolgt. Eine renale Elimination spielt bei Ciclesonid keine wesentliche Rolle.

Nebenwirkungen

Grundsätzlich wird Ciclesonid sehr gut vertragen. In allen bisher durchgeführten klinischen Studien traten keinerlei schwere systemische oder oropharyngeale Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen auf. Ursache hierfür sind die oben beschriebenen pharmakodynamischen Eigenschaften, das günstige Depositionsmuster in den Atemwegen, die nahezu vollständige Plasmaproteinbindung, die Isomerenreinheit und die damit mögliche niedrige Dosis.

Oropharyngeale Nebenwirkungen

Die bisher vorliegenden klinischen Studien zeigen ohne Ausnahme, dass sich die Nebenwirkungsrate nicht signifikant von der des Placebos unterscheidet, wie beispielsweise dem Auftreten einer klinisch relevanten oropharyngealen Candidiasis oder Heiserkeit [10, 19, 49, 60, 61]. Die geringere oropharyngeale Deposition und die minimale Konversion von Ciclesonid in das aktive des-Ciclesonid sind der Grund dafür, dass im Oropharynx nur 5 % des inhalativ freigesetzten Ciclesonids in aktiver Form vorliegen (**Tab. 3**). Das entspricht einem Zehntel der aktiven Wirkstoffmenge anderer inhalierbarer Glucocorticoide [40, 53]. Zusammengefasst, erklären diese Eigenschaften das Ausbleiben lokaler Nebenwirkungen, wie beispielsweise Soor oder Heiserkeit (s. o.) unter Therapie mit Ciclesonid [6, 11, 49].

Tab. 5. Für das Fehlen einer systemischen Wirkung von Ciclesonid verantwortliche Eigenschaften (Sicherheitsprofil)

- Minimale orale Bioverfügbarkeit (<1%)
- Hohe Plasmaproteinbindung (→ Anteil freier Substanz <1%)
- Keine systemische Wirkung auf Skelettsystem, selbst in hohen Dosen (das 8fache der mittleren Dosis)
- Keine Cortisol-Suppression (minimale systemische Effekte) selbst in hohen Dosen (das 8fache der mittleren Dosis)
- Kontinuierliche Bereitstellung des aktiven Glucocorticoids (über 24 Stunden)
- Rasche systemische Inaktivierung/Elimination (Leber)

Systemische Nebenwirkungen

Als sensitiver Parameter für die Erfassung der systemischen Wirkungen gilt die Beeinflussung der Serum-Cortisol-Konzentrationen oder die Cortisol-Urinausscheidung über 24 h (Tab. 5). Nach den bisher durchgeführten Studien hat des-Ciclesonid keinen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Selbst in Dosen bis zu 1280 µg täglich (das Achtfache der empfohlenen mittleren Dosis) und bei Applikation zu verschiedenen Zeitpunkten hat Ciclesonid keine Effekte auf die Cortisol-Konzentration im Serum oder dessen Ausscheidung im Urin [47, 69] (Abb. 4), während andere Glucocorticoide in vergleichbaren Dosen diese

Parameter beeinflussen [21]. Das gilt sowohl für gesunde Probanden als auch für Asthmatiker [33]. Auch bei Kindern konnte kein Einfluss der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch des-Ciclesonid festgestellt werden. Außerdem bleibt das Längenwachstum von Kindern unverändert erhalten [1]. Diese Studie belegt die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der Behandlung mit Ciclesonid bei Asthma bronchiale.

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Das aktive des-Ciclesonid wird beim Menschen vor allem durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 weiter abgebaut. Obwohl die systemischen Spiegel von Ciclesonid und seinem Metaboliten niedrig sind, kann in Gegenwart von CYP3A4-Inhibitoren, wie etwa Fluconazol und Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Nelfinavir, eine Erhöhung der Serumkonzentration nicht ausgeschlossen werden. Andererseits ist die Adsorption von Ciclesonid an Albumin so stark, dass mit Ausnahme einer Hypalbuminämie selbst im Fall einer Störung des Cytochrom-P450-3A4-Systems keine oder nur minimale systemische Effekte auftreten sollten.

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Ciclesonid sowie seines aktiven Metaboliten ist sehr gering (<0,5% für Ciclesonid, <1% für seinen Metaboliten). Da die orale Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten weniger als 1% beträgt, hat der verschluckte Anteil des inhalierten Ciclesonids keine Relevanz für die systemische Resorption. Die Wirkstofffreisetzung in der Lunge beträgt im Mittel 52%. Dieser Teil wird nahezu vollständig resorbiert und gelangt in die Zirkulation. Entsprechend diesem Wert, liegt die systemische Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten nach Anwendung des Ciclesonid-Druckgasinhalats bei über 50%.

Dosierung

Ciclesonid wird in einer mittleren Dosierung von 160 µg für Erwachsene empfohlen, wobei es unerheblich ist, ob die Inhalation morgens oder abends erfolgt [49]. In dieser Dosis kann eine potente antientzündliche Wirkung erwartet werden, die mit der anderer inhalierbarer Glucocorticoide vergleichbar ist. Eine Dosis von 80 µg/Tag gilt als niedrige Dosis. Sie dürfte bei leichtem Asthma bronchiale und bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr zum Einsatz kommen. Aufgrund der fehlenden systemischen Nebenwirkungen selbst in höherer Dosis, ist die hohe Dosierung von Ciclesonid nicht genau definiert. Vielmehr wird sie als ein Mehrfaches der mittleren Dosis 160 µg/Tag empfohlen. Denkbar wäre in diesem Fall die Applikation von 2 x 1 Hub (= 2 x 320 µg/Tag), 3 x 1 Hub oder 2 x 2 Hub (= 640 µg/Tag) (s. u.).

Präklinische Studien

Im Tiermodell (Ovalbumin-sensibilisierte Ratten) zeigt sich eine potente antientzündliche Wirkung von Ciclesonid. So verhinderte Ciclesonid ebenso wie Fluticason den Allergen-induzierten Anstieg der Eosinophilen und T-Lymphozyten, verminderte die Drü-

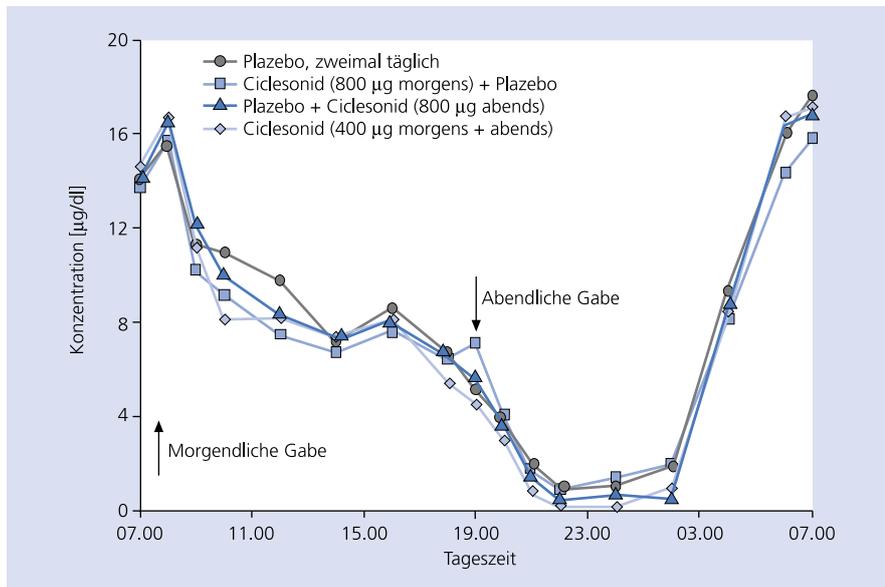


Abb. 4. 24-Stunden-Plasmacortisol-Profil bei Ciclesonid-Therapie (Mittelwerte) [mod. nach 69].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

senzellhyperplasie und die Proliferation der Atemwegsmuskelzellen [35]. Gleichzeitig vermindert Ciclesonid die bronchiale Hyperreagibilität, während Fluticason in vergleichbarer Dosierung keinen Effekt hat. Im Brown-Norway-Rattenmodell hemmt Ciclesonid die Antigen-induzierte Atemwegseosinophilie ebenso wie das durch Sephadex verursachte Lungenödem [5] in einem mit Fluticason vergleichbaren Effekt. Nach einer siebentägigen intratrachealen Gabe verursacht Fluticason eine Nebennierenatrophie sowie eine Hypoplasie der femoralen Wachstumsfuge (Epiphyse). Diese Nebenwirkungen waren unter Ciclesonid um das 44fache bzw. 22fache schwächer ausgeprägt als bei Fluticason. Zusammengefasst legen die präklinischen Befunde nahe, dass Ciclesonid neben einer hohen lokalen antientzündlichen Wirkung zumindest ein verbessertes Sicherheitsprofil aufweist als ein etabliertes Glucocorticoid.

Antiasthmatische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Ciclesonid beim Asthma bronchiale wurde in mehreren Studien anhand der antientzündlichen Aktivität, Lungenfunktion, asthmatischer Beschwerden und bronchialen Hyperreagibilität (BHR) untersucht (Tab. 6).

Antientzündliche Wirkung

Ciclesonid (zweimal täglich 50 µg, 200 µg und 800 µg) hat eine den übrigen Glucocorticoiden vergleichbare antientzündliche Wirkung. So führt es nach 14-tägiger Behandlung zu einer dosisunabhängigen (400 bis 1600 µg/Tag) Reduktion der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum [63]. Ciclesonid (400 µg/Tag) vermindert zudem die Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) im Sputum. Parallel hierzu nimmt die bronchiale Hyperreagibilität ab (s.u.), die eng mit der Atemwegsentszündung assoziiert ist. Ciclesonid (80 µg) hemmt ferner den Anstieg der Eosinophilenzahl im Sputum und des ECP im Serum 24 Stunden nach Allergenprovokation

Tab. 6. Antientzündliche und klinische Wirkungen von Ciclesonid bei der Behandlung des Asthma bronchiale

Klinische Parameter	Literatur
1. Antientzündliche Wirkung	
Verminderung des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) im Sputum, nicht dosisabhängig	Taylor et al., 1999 [63] Kanniess et al., 2001 [22] Gauvreau et al., 2005 [20]
Reduktion der Eosinophilenzahl im Sputum	Gauvreau et al., 2005 [20]
Abnahme der Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) im Sputum	Gauvreau et al., 2005 [20]
Verringerung des exhalieren NO	Kanniess et al., 2001 [22]
2. Klinische Wirkung	
Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität	Gauvreau et al., 2005 [20] Taylor et al., 1999 [63] Kanniess et al., 2001 [22] Richter et al., 2002 [53] Lee et al., 2004 [34] Larsen et al., 2003 [33] Pauwels et al., 2002 [47] Dorem et al., 2000 [16] Langdon et al., 2005 [32]
Verbesserung der Lungenfunktion (FEV ₁ , PEF)	Chapman et al., 2005 [11] Postma et al., 2001 [49] O'Connor et al., 2002 [45] Hansel et al., 2003 [21] Engestätter et al., 2002 [19] Chapman et al., 2002 [10] Ukena et al., 2003 [66]
Hemmt die Bronchokonstriktion im Rahmen der Allergen-induzierten Früh- und Spätreaktion	Larsen et al., 2003 [33]
Anstieg der Zahl an symptomfreien Tagen	Larsen et al., 2003 [33]
3. Nebenwirkungen	
Kein Einfluss auf Cortisol-Konzentration im Urin (bis 1 240 µg/Tag)	Chapman et al., 2005 [11] Szeffler et al., 2005 [61] Dorem et al., 2000 [16] Larsen et al., 2003 [33] Lee et al., 2005 [34] Postma et al., 2001 [49] Lipworth et al., 2005 [36] Langdon et al., 2005 [32] Weinbrenner et al., 2002 [69]

[20]. Die Gabe von 400 µg Ciclesonid einmal täglich über 2 Wochen reduziert den Anteil an Sputumeosinophilen (7,9 vs. 3,4%), nicht jedoch die gleiche Dosis von Budesonid (6,0 vs. 4,3%). Beide Glucocorticoide führen zu einer signifikanten Reduktion an exhalierter NO-Menge [22].

Antiostruktive Wirkung

Die antiostruktive Wirksamkeit von Ciclesonid für die Behandlung erwachsener Patienten mit Asthma bronchiale wurde bisher in mehreren randomisierten, doppelblinden Studien untersucht, die meist über einen Zeitraum von

12 Wochen durchgeführt wurden [11, 19, 21, 32, 66] (Tab. 6). Verglichen mit etablierten Glucocorticoiden besitzt Ciclesonid im vergleichbaren Dosisbereich eine mindestens ebenbürtige antiobstruktive Wirksamkeit [34, 63]. Ciclesonid (einmal täglich 160 µg) und Fluticason (88 µg zweimal täglich) führen bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma bronchiale (FEV₁ ≤ 75% des Solls) mit beiden Medikamenten zu einer vergleichbaren, statistisch signifikanten Verbesserung des FEV₁-Werts [8]. Mit 160 µg Ciclesonid einmal täglich kommt es zu einem signifikanten Anstieg der FEV₁ und FVC,

unabhängig davon, ob die Dosis morgens oder abends eingenommen wird [49]. Ciclesonid (80 und 320 µg/Tag) führt zu einem mit Budesonid (400 µg/Tag) vergleichbaren Anstieg der FEV₁ und der Vitalkapazität [52]. Nach sieben-tägiger Behandlung hemmt Ciclesonid bei leichtem Asthma bronchiale den Abfall der FEV₁ während der Allergen-induzierten Frühreaktion signifikant um 0,2 l auf 0,23 l und während der Spätreaktion um 0,2 l auf 0,21 l [33].

Eine antiobstruktive Wirkung lässt sich auch mit dem Peak-Flow-Meter (PEF) nachweisen. Bei leichtem bis moderatem Asthma bronchiale führt die einmal tägliche Gabe von 160 µg Ciclesonid zu einer Verbesserung des PEF-Werts [49]. Bei moderatem bis schwerem Asthma bronchiale erhöht Ciclesonid (320 und 640 µg zweimal täglich, 12 Wochen, n=665 Patienten) den PEF-Wert [45]. Der antiobstruktive Effekt hält auch über den Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen an [10, 45] (**Tab. 6**).

Die Verbesserung der Lungenfunktion unter Ciclesonid tritt sehr schnell ein. Bereits drei Tage nach Einleitung der Behandlung lässt sich der Effekt nachweisen, während der Wirkungsbeginn unter Budesonid erst am Tag 7 beobachtet wird [21, 66]. Der Grund für den schnelleren Wirkungseintritt dürfte vermutlich in der Lipophilie und der hohen pulmonalen Deposition sowie der längeren Verweildauer liegen.

Symptome des Asthma bronchiale

Parallel zur antiobstruktiven Wirkung reduziert inhalierbares Ciclesonid in einer Dosierung zwischen 80 und 320 µg/Tag die Asthmasymptome sowie den Bedarf an kurz-wirksamen Beta₂-Sympathomimetika in vergleichbarer Weise wie Budesonid in einer Dosierung von 400 µg/Tag. Bereits unter 80 µg/Tag Ciclesonid liegt die Zahl der symptomfreien Tage (25 %) signifikant niedriger als unter Plazebo (8 %) [49].

Bronchiale Hyperreagibilität

Verschiedene klinische Studien ergaben eine Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität durch Ciclesonid (**Tab. 6**). So reduzierte inhalierbares Ciclesonid

(100–1 600 µg) bei Patienten mit leichtem bis moderatem Asthma bronchiale die bronchiale Hyperreagibilität gegenüber Adenosin-Monophosphat (AMP) [16, 22, 49, 53, 59, 63]. Eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie an 29 Patienten zeigte eine geringe dosisabhängige Rückbildung der bronchialen Hyperreagibilität (gemessen als die PC₂₀-FEV₁) mit 200 µg und 800 µg Ciclesonid (verabreicht als Pulver über Zyklohaler). Kein signifikanter Unterschied zu Plazebo fand sich dagegen bei einer Dosierung von zweimal 50 µg täglich [63]. In zwei anderen Studien verringerte Ciclesonid (220 bis 1 280 µg pro Tag), Fluticason (1 000 und 2 000 µg pro Tag) [47] und Budesonid (400 µg pro Tag) die bronchiale Hyperreagibilität in vergleichbarem Umfang.

Inhalierbare Glucocorticoide bei Asthma bronchiale im Kindesalter

Aufgrund der hohen topischen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit (**Tab. 7**) bietet sich Ciclesonid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen besonders an. Selbst bei höchster Dosierung treten keine messbaren systemischen Nebenwirkungen auf, wie bei Personen im Erwachsenenalter gemessen wurde (s. o.). Aber auch im Kindesalter zwischen 6 und 12 Jahren lässt sich keine Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nachweisen [1, 2, 50]. Zudem wurde bei Behandlung mit bis zu 160 µg Ciclesonid keine Reduktion des Beinlängenwachstums festgestellt.

Tab. 7. Für die hohe topische Wirksamkeit von Ciclesonid verantwortliche Faktoren

- Geringe freigesetzte Dosis (isomerenreine Substanz; 99 % R-Isomer)
- Hohe pulmonale Deposition (Mittelwert: 52 %)
- Hohe Rezeptoraffinität
- Hohe Lipophilie
- Bildung von Lipidkonjugaten
- Protrahierte Konversion zum aktiven Metaboliten (~ 24 h)
- Lange Wirkungsdauer

Bisher liegt allerdings nur eine Zulassung für Erwachsene über 18 Jahre und nicht für Kinder und Jugendliche vor. Eine Zulassung zur Behandlung des Asthma bronchiale für Kinder ab dem 4. Lebensjahr ist beantragt. Die mittlere empfohlene Dosierung wird bei 80 µg für Kinder bis zum 12. Lebensjahr und die höhere Dosis bei 160 µg Ciclesonid pro Tag liegen.

Gegenüberstellung von Ciclesonid und etablierten topischen Glucocorticoide

Die verschiedenen, heute zur Verfügung stehenden inhalierbaren Glucocorticoide der ersten (Beclomethason-Dipropionat bzw. dessen aktives Derivat Beclomethason-Monopropionat) oder der zweiten Generation (z. B. Budesonid, Fluticason und Mometason) weisen einzelne günstige Eigenschaften eines „idealen“ Glucocorticoids auf, während andere Kriterien durch die Medikamente nicht erfüllt werden. So wird Beclomethason-Dipropionat ebenso wie Ciclesonid beispielsweise als inaktive Substanz inhaliert und erst im Körper zum aktiven Metaboliten Beclomethason-Monopropionat umgewandelt. Allerdings erfolgt diese Umwandlung vorzugsweise in der Leber und nur zu einem geringen Teil in der Lunge, so dass keine Spezifität für das Lungengewebe besteht. Auch ist, verglichen mit anderen inhalierbaren Glucocorticoide, die Rezeptorbindungsaffinität des Beclomethason-Monopropionats ebenso wie die Lipophilie gering, was die Verweildauer verkürzt, eine häufigere Applikation erforderlich macht und gleichzeitig die systemische Bioverfügbarkeit erhöht. Darüber hinaus ist die Proteinbindung von Beclomethason-Monopropionat gering, was systemische Nebenwirkungen wahrscheinlich macht. Schließlich wird Beclomethason-Monopropionat in einen weiteren aktiven Metaboliten metabolisiert, wodurch sich die systemische Verfügbarkeit und damit die Nebenwirkungsrate erhöht [2, 3].

Die inhalierbaren Glucocorticoide der zweiten Generation, wie Fluticason

Tab. 8. Eigenschaften und daraus resultierende günstige therapeutische Effekte von Ciclesonid bei der Behandlung des Asthma bronchiale

Eigenschaften	Unmittelbarer günstiger Effekt	Mittelbarer günstiger Effekt
„On-Site“-Aktivierung in der Lunge	Selektive pulmonale Bioverfügbarkeit Vermeidung oropharyngealer Nebenwirkungen Einmal tägliche Gabe Bessere Compliance	Uneingeschränkte Lebensqualität (kein Husten, keine Heiserkeit)
Hohe Plasmaproteinbindung → Keine freie Substanz in der Zirkulation	Minimale orale Bioverfügbarkeit Keine systemischen Nebenwirkungen Hohe Dosierung möglich	Keine systemischen Nebenwirkungen Hohe Dosierung möglich Langzeitnebenwirkungen unwahrscheinlich
Orale Bioverfügbarkeit <1 %	Niedrige systemische Bioverfügbarkeit	Keine systemischen Nebenwirkungen (Osteoporose, Knochenwachstum, Katarakt)
Rasche systemische Inaktivierung/Clearance	Niedrige systemische Bioverfügbarkeit	Keine Akkumulation des Wirkstoffs Keine systemischen Nebenwirkungen (Osteoporose, Knochenwachstum, Katarakt)
Isomerenreine Substanz (99 % R-Isomer)	Geringe inhalierbare Dosis erforderlich	Keine oropharyngealen und systemischen Nebenwirkungen Hohe Dosierung möglich
Hohe bronchoalveoläre Deposition (55 %)	Niedrige Dosierung	Verminderung der oralen Bioverfügbarkeit Keine oropharyngealen und systemischen Nebenwirkungen
Hohe Rezeptoraffinität	Einmal tägliche Gabe	Compliance-Vorteil
Hohe Lipophilie	Rasche Aufnahme in die Atemwege, lange Wirkungsdauer	Lange pulmonale Verweildauer
Lipidkonjugatbildung	Einmal tägliche Gabe	Compliance-Vorteil
Minimale lokale (oropharyngeale) Nebenwirkungen	Keine den Patienten störenden Nebenwirkungen Keine Beeinträchtigung der Compliance	Verbesserte Adhärenz
Keine Cortisol-Suppression (minimale systemische Effekte)	Uneingeschränkte Anwendung bei Komorbidität (Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom)	Compliance-Vorteil

und Mometason, besitzen eine hohe Rezeptorbindungsaffinität sowie einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, der den im oropharyngealen Abschnitt abgelagerten und verschluckten sowie gastrointestinal aufgenommenen Teil des Medikaments während der ersten Leberpassage größtenteils deaktiviert. Beide zeichnen sich durch eine vergleichbar hohe Lipophilie aus, die eine längere Verweildauer im Lungengewebe ermöglicht. Sie bilden jedoch keine Lipidkonjugate in der Atemwegszelle. Auch nach Resorption aus der Lunge ist die Proteinbindung nur partiell vollständig, so dass ein Teil der ins Blut gelangten aktiven Glucocorticoide auch auf andere Gewebe systemisch wirken kann. Darüber hinaus ist die pulmonale Bioverfügbarkeit mit den heute angebotenen Applikatoren etwa dreimal geringer als die der auf HFA-Basis betriebenen MDI-Dosieraerosole. Budesonid besitzt die niedrigste Bindungsaffinität zum Glucocorticoid-Rezeptor, hat eine moderate Lipophilie

und eine mittelgradige, dem Fluticason vergleichbare renale Clearance. Dagegen kann es aber durch Veresterung in der Lunge als Depot gespeichert werden [65], was über eine gesteigerte Lipophilie seine Wirkungsdauer verlängert und damit die Verteilung in der Lunge verbessert. Ebenso wie alle anderen inhalierbaren Glucocorticoide der ersten und zweiten Generation besitzt Budesonid keine selektive, auf die Atemwege beschränkte Wirkung, so dass in 10 bis 25 % der Fälle mit oropharyngealen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Andererseits ist die pulmonale Bioverfügbarkeit höher als die von Fluticason, gleichzeitig ist die orale Bioverfügbarkeit zwar niedriger als bei Beclomethason-Dipropionat, aber zehnmal höher als die von Fluticason. Die Proteinbindung im Serum ist nicht vollständig und etwa mit der von Fluticason vergleichbar, so dass bei entsprechend hohen Dosen über ungebundenes Glucocorticoid systemische Nebenwirkungen auftreten können.

Zukünftige Rolle der Behandlung mit Ciclesonid

Ciclesonid zeichnet sich durch eine Reihe definierter pharmakologischer Eigenschaften aus, die sich auf die anti-entzündliche Behandlung des Asthma bronchiale günstig auswirken (Tab. 8). Zudem kommt das Depositionsmuster (pulmonale Selektivität), Metabolisierung und Clearance einem „idealen“ Glucocorticoid nahe. Wo lässt sich aufgrund seiner Eigenschaften das Ciclesonid bei der Behandlung des Asthma bronchiale am sinnvollsten einsetzen?

- *Schweregrad 0 (klinisch latentes Asthma bronchiale)*. Personen mit einer allergischen Diathese oder mit einer nicht-pulmonalen allergischen Manifestation (atopische Dermatitis, allergische Rhinitis) besitzen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Asthma bronchiale zu erkranken. Ein höheres Risiko besteht auch bei Kindern von Eltern mit allergischen Krankheiten oder Erwachsenen, die

Buchtipp

Hatz, Hans-J. Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005.

in früheren Lebensabschnitten an einem Asthma bronchiale litten und dieses im Lauf der Adoleszenz verloren haben. Bei letztgenannten Personen besteht in der überwiegenden Mehrzahl trotz klinischer Remission die asthmatische Atemwegsentszündung fort [46, 67, 68]. Diese klinisch latente Entzündung bildet möglicherweise die Voraussetzung für eine spätere Manifestation des Asthma bronchiale. Es wäre demnach vorstellbar, diesen Personenkreis mit einem praktisch nebenwirkungsfreien inhalierbaren Glucocorticoide im Sinn einer Prophylaxe zu behandeln. Allerdings liegen zum Nutzen einer solchen Maßnahme derzeit noch keine verlässlichen Daten vor.

- **Schweregrad I (intermittierendes Asthma bronchiale).** Wie auch beim klinisch latenten Asthma bronchiale könnte aufgrund des günstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Profiles eine Behandlung mit Ciclesonid schon in diesem Schweregrad erwogen werden. Es liegen allerdings auch zu diesem Ansatz noch keine Studien vor, die dieses Vorgehen derzeit rechtfertigen.
- **Schweregrad II (geringgradig persistierendes Asthma bronchiale).** Aufgrund der bisher vorliegenden Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit lässt sich gegenwärtig eine Indikation zur Behandlung mit Ciclesonid bei allen Formen des persistierenden Asthma bronchiale (ab Schweregrad II) erkennen (**Tab. 9**). Das gilt vor allem für Patienten mit oropharyngealen Nebenwirkungen durch Glucocorticoide der zweiten Generation oder bei Kindern. Auch bei Personen bestimmter Berufsgruppen (wie Sängern, Radiosprechern) bietet sich Ciclesonid als attraktive Möglichkeit an, da Heiser-

keit praktisch nicht mehr vorkommt. Gerade aber in der Pädiatrie dürfte die Behandlung mit Ciclesonid eine sinnvolle Alternative zu den gegenwärtig üblichen Therapieansätzen darstellen, da unter anderem, zumindest nach den vorliegenden Daten [1], nicht mit einer Beeinträchtigung des Wachstums zu rechnen ist. Bei neben Asthma bronchiale bestehender allergischer Pharyngitis und Rhinitis oder Sinusitis sind inhalierbare Glucocorticoide der zweiten Generation möglicherweise sinnvoller als Ciclesonid. Hier ist die antientzündliche Wirkung der im Oropharyngealraum deponierten inhalierbaren Glucocorticoide zur Behandlung der allergischen Manifestation vermutlich von therapeutischer Bedeutung. Ob Ciclesonid bei einer Rhinitis allergica wirkt [58], kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

- **Schweregrad III (mittelgradig persistierendes Asthma bronchiale).** Hier gilt grundsätzlich das Gleiche wie für Patienten im Schweregrad II. Allerdings steht Ciclesonid bisher nicht in einer Kombination mit einem lang-wirksamen Beta₂-Sympathomimetikum zur Verfügung, was vor allem für die Compliance als Nachteil gewertet werden muss. Der Vorteil ist die gute oropharyngeale Verträglichkeit (Stichwort Glucocorticoide-Phobie).
- **Schweregrad IV (schwergradig persistierendes Asthma bronchiale).** Die Empfehlung zur Behandlung des Asthma bronchiale im Schweregrad IV oder aber bei drohenden oder manifesten Exazerbationen nennt eine Dosiserhöhung der inhalierbaren Glucocorticoide [23]. Der Effekt einer solchen Maßnahme geht vermutlich weniger auf eine stärkere antientzündliche Wirkung in den Atemwegen, sondern vielmehr auf die größere Menge systemisch bioverfügbaren Glucocorticoids zurück. Da jedoch selbst bei dem Achtfachen der mittleren empfohlenen Dosis von Ciclesonid systemische Wirkungen ausbleiben, könnte die Dosiserhöhung möglicherweise nicht den ge-

Tab. 9. Indikationen, besondere therapeutische Möglichkeiten und Kontraindikationen für Ciclesonid bei der Behandlung von Asthma bronchiale. Die angegebenen Empfehlungen beziehen sich auf die derzeit zur Verfügung stehenden Informationen.

Indikationen
Persistierendes Asthma bronchiale im Stadium II, III, und IV
Intermittierendes Asthma bronchiale des Schweregrades I (?)
Behandlung von Kindern mit Asthma bronchiale*
Glucocorticoide-Phobie
Oropharyngeale Nebenwirkungen mit inhalierbaren Glucocorticoide der 2. Generation
Hoch dosiert (2 x bis 3 x 2 Hub/Tag = 640 bis 960 µg/Tag) bei schwersten Asthmaformen
Vor dem Einsatz oraler Glucocorticoide (?)
Hoch dosiert (2 x bis 3 x 2 Hub/Tag = 640 bis 960 µg/Tag) im Rahmen von Exazerbationen (?)
Kontraindikationen
Therapie in der Schwangerschaft#
Unverträglichkeit gegenüber Ciclesonid oder Bestandteilen

* Zulassung noch nicht erfolgt

(?) Wirkung noch nicht ausreichend belegt

Derzeit noch keine ausreichende Erfahrung, die eine Therapie erlauben würde

wünschten Effekt haben. Daten, die diese Annahme bestätigen, fehlen derzeit jedoch.

Die Akzeptanz von Ciclesonid in der täglichen Routine durch die verschreibenden Ärzte und die behandelten Patienten bleibt aber abzuwarten. Die Tageskosten für eine Therapie mit Ciclesonid unterscheiden sich nicht von denen anderer Glucocorticoide, so dass wirtschaftliche Überlegungen nicht im Vordergrund stehen. Jedoch spielen bei der Frage nach der Akzeptanz eines Medikaments andere Faktoren (Verschreibungsverhalten, Kenntnisse über die Medikamente) eine Rolle, die im Rahmen von Studien nicht erfasst werden.

Fazit

Ciclesonid ist das modernste inhalierbare Glucocorticoide, das bei guter antientzündlicher Wirksamkeit eine geringe bis minimale Nebenwirkungsrate aufweist. Es ist ferner das erste, das nur

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

einmal täglich verabreicht werden muss. Aufgrund dieser Eigenschaften erweitert Ciclesonid die Behandlungsmöglichkeiten des Asthma bronchiale um eine wesentliche Facette und fördert die Umsetzung des Ziels einer breiten anti-entzündlichen Basistherapie bei persistierendem Asthma bronchiale. Das gilt nicht zuletzt auch für den pädiatrischen Bereich, wo die anti-entzündliche Therapie wegen der potenziellen Nebenwirkungen nur zögerlich zum Einsatz kommt. Mit dem Medikament ist es aufgrund des günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnisses möglich, die anti-entzündliche Behandlung des Asthma bronchiale noch entschiedener als bisher den Patienten gegenüber zu vertreten. Schließlich wird Ciclesonid möglicherweise auch eine Antwort auf die Frage erleichtern, ob es vertretbar ist, bereits bei sehr leichtem rekurrendem Asthma bronchiale oder prophylaktisch zur Vermeidung einer Manifestation der Erkrankung [29] eine anti-entzündliche Therapie durchzuführen.

Inhaled glucocorticoids of the third generation: ciclesonide

Inhaled glucocorticoids are the mainstay of persistent asthma therapy today. Although the currently available drugs in this class have a reasonable therapeutic ratio, systemic side effects associated with long-term use, over-dosage as well as treatment of children are still a cause for concern (reduced bone growth in the young, osteoporosis, glucose intolerance, suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis, disorders of lipid metabolism, skin bruising and thinning, cataract formation and glaucoma). In addition, local side effect (oropharyngeal candidiasis, dysphonia, and pharyngitis) may decrease patients drug compliance. Ciclesonide (CIC; C₃₂H₄₄O₇, molecular weight: 540), a novel, inhaled glucocorticoid of the third generation ("intelligent corticosteroid"), shows a superior safety profile compared with other drugs of this class. The drug is administered via a metered-dose inhaler (MDI) in a solution of hydrofluoroalkane (HFA-134a) propellant. Moreover, the generation of small, highly respirable particles leads to a significant pulmonary deposition between 50 and 60% (mean: 52%) of the administered dose being equally distributed from central to small airways. CIC has been designed with several favourable pharmacokinetic characteristics such as low oral bioavailability, rapid clearance, and high serum protein binding (>99%) that almost completely prevent freely circulating, active unbound drug. CIC is inhaled as an inactive parent

compound or prodrug, which is then hydrolysed (esterases) to its active form, desisobutyryl-CIC (des-CIC) in the lower airways („on site“-activation) while being only minimally converted to des-CIC in the oropharynx. Des-CIC, with a receptor-binding affinity 12 times that of dexamethasone, has one of the highest receptor-binding affinities for an inhaled glucocorticoid (relative receptor affinity: 1,200). Furthermore, des-CIC possesses equivalent anti-inflammatory efficacy compared with established inhaled glucocorticoids. The recommended dose for the treatment of asthma bronchiale is 80 µg (low), 160 µg (medium), or a multi-fold of 160 µg (high) administered as 1 or 2 puffs once daily. Due to the selective activation in the lower airways, adverse oropharyngeal effects are rare. Due to its selectivity for the lower airways and its pharmacological properties, CIC increases the therapeutic options in the treatment of asthma bronchiale. Ciclesonide may be an important addition to the armamentarium of anti-inflammatory agents for the treatment of asthma bronchiale, in particular in paediatric medicine where anti-inflammatory treatment is only introduced cautiously due to the fear of potential adverse effects.

Keywords: Inhaled glucocorticoids, ciclesonide, asthma bronchiale

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2006 > Heft 3

AMT – Bücherforum

Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie – Verstehen, Lernen, Nachschlagen

Von Fritz H. Kayser, Eric C. Böttger, Rolf M. Zinkernagel, Otto Haller, Johannes Eckert und Peter Deplazes. 11., überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005. XII, 765 Seiten mit Farbabbildungen. Kart. 29,95 Euro.

Die 11. Auflage des seit 1969 erscheinenden bewährten Lehrbuchs der medizini-

schen Mikrobiologie wurde umfangreich überarbeitet, modernisiert und in ihrem Inhalt an die Fächer und Querschnittsbereiche der Approbationsordnung für Ärzte vom 27. Juni 2002 angepasst. Das Taschenlehrbuch umfasst die Fachgebiete Bakteriologie, Virologie, Mykologie und Parasitologie sowie die Immunologie als Lehre der Infektionsabwehr. Außerdem werden epidemiologische, hygienische und umweltmedizinische Aspekte besprochen, soweit sie Bezug zu Infektionskrankheiten haben. Als Bindeglied zur klinischen Infektiologie gibt es ein Kapitel, in dem

vorwiegend in tabellarischer Form die Infektionen von Organen und Organsystemen dargestellt sind.

Der Text ist klar strukturiert, zahlreiche farbige Abbildungen und mikroskopische Aufnahmen illustrieren die Aussagen. Jedem Kapitel ist eine kurze Zusammenfassung vorangestellt. Ein Farbleitsystem erleichtert die Orientierung.

Dieses Taschenbuch ist sowohl für Studenten zum Lernen als auch für klinisch tätige Ärzte zum Nachschlagen gut geeignet.

Red.

Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern

Thomas Herdegen, Kiel, und Joachim Fauler, Dresden

Mit der empfohlenen Rücknahme von Valdecoxib (Bextra®) in der ersten Aprilwoche 2005 durch die amerikanische FDA erreichte die Auseinandersetzung um die selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe, die so genannten Coxibe, einen neuen Höhepunkt. Zur gleichen Zeit bewertete die FDA das kardiovaskuläre Risiko der herkömmlichen „altbewährten“ nichtsteroidalen antiphlogistischen Analgetika/Antirheumatika (NSAR) als ernsthaft, ähnlich dem Risiko der COX-2-Hemmer. Mit anderen Worten, NSAR sind nicht sicherer als COX-2-Hemmer. Alle NSAR müssen laut FDA mit einem schwarzen Warnaufdruck versehen werden, der auf das potenzielle kardiovaskuläre und tödliche gastrointestinale Risiko hinweist.

Analgetika gehören zu den am meisten verkauften Medikamentengruppen. Viele Patienten leiden jedoch entweder unter den Nebenwirkungen oder der mangelhaften Wirksamkeit, was immer wieder zu Wechseln zwischen Analgetika führt. Dies sollte auch COX-2-Hemmer als wirksame und nebenwirkungsarme Alternative im Repertoire der Schmerzmittel einschließen.

In dieser Bewertung wird das Nutzen-Risiko-Profil der COX-2-Hemmer mit dem der unselektiven NSAR verglichen und die leichtfertige und gefährliche Bewertung von „Pharmako-Politikern“ und Arzneimittelkritikern diskutiert, die „altbewährte“ NSAR als „sichere“ Alternative empfohlen haben, obwohl diese Wirkstoffe im Gegensatz zu den COX-2-Hemmern noch nie auf ihre kardiovaskulären Risiken in jahrelangen Studien gegen Placebo untersucht wurden. Eine rationale und sichere Pharmakotherapie sollte keine unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe für neue und alte Wirkstoffe anlegen.

Arzneimitteltherapie 2006;24:84–9.

Am 7. April 2005 empfahl die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), Valdecoxib (Bextra®; Pfizer) wegen dermatologisch-allergischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) vom Markt zu nehmen. Wesentlich brisanter war jedoch die Entscheidung der FDA in der gleichen Verlautbarung, dass neben den COX-2-Hemmern auch alle NSAR (außer Acetylsalicylsäure und außer den Nicht-opioid-Analgetika Paracetamol und Metamizol; Übersicht in **Tabelle 1**) einen schwarzen Warnaufdruck zeigen müssen, der auf das kardiovaskuläre und potenziell tödliche gastrointestinale Risiko hinweist (www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm). Wörtlich stellt die FDA fest: „Long-term controlled

*clinical trials have not been conducted with most of these NSAID [aufgelistet in **Tab. 1**; Anm. des Autors]. However, the available data suggest that use of these drugs may increase cardiovascular (CV) risk. It is very difficult to draw conclusions about the relative CV risk among the Cox-2 selective and non-selective NSAIDs with the data available.”* David Graham, einer der Initiatoren der kritischen Neubewertung der COX-2-Hemmer und FDA-Mitarbeiter stellte in der FDA-Anhörung im Februar 2005 fest, dass in einer großen Beobachtungsstudie fast alle Cyclooxygenase-Hemmstoffe, besonders aber Indometacin und Meloxicam, bei Langzeitanwendung eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten verursachten [1, 2].

Nach der im September 2004 erfolgten Rücknahme von Rofecoxib (Vioxx®; MSD) sind jetzt nur noch Etoricoxib (Arcoxia®; MSD), Celecoxib (Celebrex®; Pfizer) sowie das parenterale Parecoxib (Dynastat®; Pfizer) auf dem deutschen Markt zugelassen. Dennoch ist das Interesse an dieser Produktgruppe groß, und es befinden sich mehrere COX-2-Hemmer in der (vor-)klinischen Entwicklung, wobei in naher Zukunft mit der Zulassung von Lumiracoxib

Prof. Dr. med. Thomas Herdegen, Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Hospitalstraße 4, 24105 Kiel

Prof. Joachim Fauler, Institut für Klinische Pharmakologie, Technische Universität Dresden, Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden

(Prexige®; Novartis) als nächstem Coxib zu rechnen ist.

Mit großer Euphorie von Ärzten und Patienten angenommen, wurden die COX-2-Hemmer in den USA und Europa mit bis zu 100 Mio. Tagesdosen pro Jahr verkauft. Nach der Rücknahme von Rofecoxib wurden die Patienten an die herkömmlichen NSAR als „sichere“ Alternative verwiesen. Welche Auswirkungen haben nun die kritische Einschätzung der FDA vom April 2005 sowie die jüngsten Studien zum Nutzen-Risiko-Profil auf den Einsatz von COX-2-Hemmern und NSAR in der Schmerztherapie?

Therapeutischer Nutzen der COX-2-Hemmer

Reduktion der gastrointestinalen Läsionen

NSAR-induzierte gastrointestinale Komplikationen verursachten in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts in den USA bis zu 16 500 Todesfälle pro Jahr [3] und in Großbritannien bis zu 2 500 Todesfälle pro Jahr [4]. Das Hauptmotiv für die Entwicklung neuer NSAR war die Senkung dieser gastrointestinalen Toxizität. So zeichnen sich die heute am häufigsten verordneten NSAR *Diclofenac* und *Ibuprofen* durch die bessere gastrointestinale Verträglichkeit im Vergleich zu den älteren NSAR aus.

Erst die Entdeckung der COX-2 eröffnete neue Perspektiven, spezifische und weniger schädliche neue Arzneimittel (*COX-2-Hemmer*) zu entwickeln, da das von COX-2 synthetisierte Prostaglandin (PG) E₂ nahezu ausschließlich für die Verstärkung der Entzündungsreaktion und des Schmerzreizes verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu wird das im Gastrointestinaltrakt protektiv wirkende PGE₂ überwiegend durch die COX-1 synthetisiert. COX-2-selektive Arzneimittel sollten daher bei einer vergleichbaren antiinflammatorischen und analgetischen Wirkung eine deutlich geringere gastrointestinale Toxizität aufweisen.

Das primäre Ziel für die Entwicklung von selektiven Cyclooxygenase-2-

Hemmstoffen war bei vergleichbarer analgetischer Wirksamkeit eine Reduktion gastrointestinaler Läsionen im Vergleich zu den so genannten „klassischen“ NSAR. Es gibt bis heute leider noch keine Zahlen, die die eventuelle Reduzierung von Todesfällen oder der schweren gastrointestinalen Läsionen durch die Einführung von COX-2-Hemmern seit 1999 erfasst haben. Dies wird erschwert durch die wesentlich veränderten Verordnungen von NSAR und COX-2-Hemmern nach 1999.

Eine klinisch relevante Reduzierung von Magenulzerationen und Komplikationen um 50 % und mehr im Vergleich zu Naproxen und Ibuprofen konnte für Rofecoxib und Lumiracoxib (zugelassen in UK) in klinischen Studien mit 8 000 bzw. 18 000 Patienten nachgewiesen werden [5–9]. Zwei Situationen gilt es dabei zu unterscheiden:

1. Bei Patienten ohne ulzerogene Kom Medikation wie beispielsweise Acetylsalicylsäure oder ohne gastrointestinale Läsionen in der Vorgeschichte ist die Überlegenheit von COX-2-Hemmern gegenüber herkömmlichen NSAR eindeutig belegt. Im Schnitt verringern COX-2-Hemmer die gastrointestinalen UAW der herkömmlichen NSAR um 50 bis 60 %.

2. Bei gleichzeitiger Therapie mit Acetylsalicylsäure sind die gastrointestinalen Läsionen mit COX-2-Hemmern nur noch geringfügig schwächer als mit der Kombination von NSAR und Acetylsalicylsäure. Jedoch stehen noch Studien aus, in denen bei ähnlich erhöhtem ulzerogenen Risiko die neueren COX-2-Hemmer Rofecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib plus Protonenpumpeninhibitor (PPI) mit NSAR plus Protonenpumpenhemmer verglichen werden [3]. Bei hohem gastrointestinalen Risiko können COX-2-Hemmer plus Protonenpumpenhemmer eine maximale Gastroprotektion bieten, die jene von NSAR plus Protonenpumpenhemmer übertrifft [10].

Die Einnahme von NSAR wie beispielsweise Diclofenac verursacht schon nach wenigen Tagen deutliche Läsionen am Gastrointestinaltrakt, während COX-2-Hemmer auch nach einer Einnahme von

einigen Wochen nur ein geringes gastrointestinales Läsionspotenzial aufweisen [11]. Es ist dabei von besonderer klinischer Relevanz, dass COX-2-Hemmer verglichen mit NSAR auch in den *tieferen Darmabschnitten weniger Ulzerationen* verursachen, für die es (außer dem schlecht verträglichen Misoprostol) keine wirkliche Protektion gibt – und die letalen Blutungen treten vor allem in den tiefen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts auf, da sie dort leichter übersehen werden.

Kein Einfluss auf die Plättchenaggregation

COX-2-Hemmer beeinflussen im Gegensatz zu den unselektiven NSAR die Thrombozytenaggregation nicht [12, 13]. Mit den COX-2-Hemmern ist somit eine *perioperative Analgesie* möglich, und in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Blutverlust unter den COX-2-Hemmern mit dem unter Placebo vergleichbar ist [14]. Wesentlicher Vorteil dieser perioperativen Gabe von COX-2-Hemmern ist die *Reduktion von Opioiden* in der postoperativen Schmerztherapie.

Weiterhin interferieren COX-2-Hemmer nicht mit der Hemmung der Plättchenaggregation durch Acetylsalicylsäure wie beispielsweise Ibuprofen, das mit seiner Halbwertszeit (HWZ) von 2 h den Zugang der kurzlebigen Acetylgruppe der Acetylsalicylsäure (HWZ ca. 20 min) zum katalytischen Zentrum von COX-1 abschirmen kann [15]; auch für Naproxen (HWZ ca. 14 h) wurde eine negative Interferenz mit Acetylsalicylsäure beschrieben [16]. COX-2-Hemmer sind daher bei *Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen* oder einer *Thrombozytopenie* den NSAR vorzuziehen. Damit ist auch eine wirksame Schmerztherapie bis unmittelbar vor einer Operation möglich.

Pharmakokinetische Besonderheiten

Die lange Halbwertszeit von 20 bis 24 h für Etoricoxib ermöglicht die tägliche Einmalgabe. Dagegen erfordert die Behandlung mit NSAR mit kurzer Halbwertszeit die dreimalige Einnahme oder den Wechsel auf retardierte

Darreichungsformen. Dies ist jedoch wegen der langsamen Anflutung nachteilig und birgt außerdem das Risiko für Schleimhautschäden in den tiefen Darmabschnitten bei zu langer lokaler Verweildauer.

Zentralnervöse Bioverfügbarkeit

Beim klassischen Nozizeptorschmerz wie bei rheumatischer oder arthrotischer Genese, spielt COX-2, nicht aber COX-1, eine entscheidende Rolle für die Weiterleitung und Verstärkung der Nozizeption im ZNS [18]. Das von COX-2 katalysierte Prostaglandin (PGE₂) blockiert im oberflächlichen Hinterhorn des Rückenmarks, also in der Zone der Umschaltung vom peripheren ins zentrale Nervensystem, spezielle Glycin-Rezeptoren (Gly α 3) [19], die die für die Schmerzchronifizierung und Schmerzsensibilisierung wichtigen NMDA-Rezeptoren im Schach halten. Mit anderen Worten, COX-2 verstärkt im Rückenmark den Einstrom von Schmerzinformationen, indem es Teile der körpereigenen Schmerzhemmung unterdrückt. Die lange (zentralnervöse) Bioverfügbarkeit von Rofecoxib oder Etoricoxib (Einmalgabe) ist aber nicht nur für die Schmerzhemmung von Bedeutung. COX-2 spielt möglicherweise auch bei der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit eine Rolle [20], so dass die Hemmung von COX-2 ein interessantes therapeutisches Potenzial beinhaltet.

Parenterale Applikation

Bisher stehen für die parenterale Applikation beim nozizeptiven Akutschmerz aus der Gruppe der NSAR nur *Diclofenac* (Voltaren[®]) sowie *Metamizol* (Novalgin[®]) zur Verfügung. Diclofenac kann wie COX-2-Hemmer kardiovaskuläre Spasmen und allergische Reaktionen auslösen; Metamizol wird unter anderem wegen seines Risikos einer Agranulozytose bei längerer Einnahme in manchen klinischen Einrichtungen überhaupt nicht mehr eingesetzt. Das parenteral verfügbare *Parecoxib* (Dynastat[®]) bietet hier eine Alternative, jedoch erfordert auch hier das Risiko für kardiovaskuläre und allergisch-derma-

tologische Nebenwirkungen besondere Vorsicht. Bei Parecoxib handelt es sich um das Prodrug von Valdecoxib, welches unter anderem wegen dermatologischer Nebenwirkungen aus dem Handel genommen wurde.

Analgetika-Asthma

Die Hemmung der COX-1 kann die Bildung von Leukotrienen, einer Gruppe von pro-inflammatorischen Mediatoren, erhöhen. Dies führt unter anderem zu einer Zunahme der Bronchokonstriktion mit asthmoider Symptomatik, dem so genannten Analgetika- oder Aspirin-sensitiven Asthma mit einer Prävalenz von 3 bis 10%. Der Wechsel auf ein anderes NSAR löst als Gruppeneffekt bei etwa einem Drittel der Patienten ebenfalls ein Analgetika-Asthma aus. In mehreren Studien mit insgesamt etwa 200 Patienten provozierten Celecoxib, Rofecoxib und Etoricoxib keine Asthmaanfälle bei Acetylsalicylsäure- oder Analgetika-Überempfindlichkeit [21–23]. COX-2-Hemmer sind jedoch nicht für die analgetische Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale zugelassen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

NSAR sind bei Hinweisen auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) kontraindiziert. Erste Studien haben nun eine bessere Verträglichkeit von COX-2-Hemmern bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen litten und bei denen eine Schmerzbehandlung notwendig war [22, 24]. COX-2-Hemmer sind jedoch nicht für eine analgetische Therapie bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen.

Reduktion von polypösen Neoplasien

Die COX-2 ist wesentlich an der Neovaskulogenese von polypösen Neoplasien im Darm beteiligt. Genetisch veränderte Mäuse, die keine COX-2 exprimieren, entwickeln keine Polyposis [25]. Nach der Entfernung von adenomatösen Polypen hemmt Celecoxib das Auftreten von Rezidiven um mehr als 30% und Rofecoxib reduziert in der APPROVe-Studie (The adenomatous polyp prevention on

Vioxx) die Inzidenz der Adenome bei Risikopatienten [26].

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von COX-2-Hemmern und NSAR

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von COX-2-Hemmern

Bei Patienten *ohne* (offensichtliches) kardiovaskuläres Risiko ergab die Einnahme von Rofecoxib nach vorzeitiger Entblinding der APPROVe-Studie eine Zunahme von nicht-letalen kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkte und Schlaganfälle) gegenüber Placebo nach einer kontinuierlichen Einnahme von 18 Monaten. Die absolute Inzidenz erhöhte sich um 0,7% nach 36 Monaten (1,5% vs. 0,8% pro 100 Patientenjahre) [27] entsprechend einer *number needed to harm* (NNH) von 140 oder von einem nicht-letalen Ereignis in 140 Patientenjahren. Die *non-adjusted investigations* berichteten bereits nach 5 Monaten von einer Zunahme. Zuvor hatte die VIGOR-Studie (Vioxx gastrointestinal outcomes research) eine gegenüber Naproxen erhöhte Inzidenz nicht-letaler kardiovaskulärer Ereignisse (0,1% vs. 0,4%) bei einer mittleren Einnahmedauer von 9 Monaten ergeben [28], wobei dieser Unterschied mit einer kardioprotektiven Wirkung von Naproxen und weniger mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko von Rofecoxib begründet wurde*. Auch Celecoxib hatte bei primär Herzgesunden in der APC-Studie (Adenoma prevention with Celecoxib) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dosisabhängig um den Faktor 2,3 bis 3,4 erhöht [29].

Welche Nebenwirkungen haben COX-2-Hemmer nun bei Patienten *mit kardialen* Vorerkrankungen? Valdecoxib (Bextra[®]) und sein parenteral i. v. appliziertes Prodrug Parecoxib (Dynastat[®]) führten in den Placebo-kontrollierten CABG-Studien (Coronary artery bypass graft) nach Bypass-Operationen (kardiales Hochrisiko!) zu einer sofortigen Zunahme von letalen und nicht-letalen Ereignissen, die auch noch vier Wochen nach dem Absetzen von Valdecoxib vermehrt auftraten [30, 31].

Tab. 1. COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR der Roten Liste®, die nach den jüngsten Entscheidungen der FDA in den USA mit einem schwarzen Warnaufdruck zu gastro-intestinalen und kardiovaskulären Risiken versehen sein müssen.

INN	Handelsname® (Beispiele)
Nicht-selektive NSAR	
Diclofenac	Voltaren, Arthotec (in Kombination mit Misoprostol)
Flurbiprofen	Dobendan, Ocuflur Augentropfen
Ibuprofen	Aktren Dragees, Dolormin, Migränin, Urem forte
Indometacin	Amuno, Indocolir Augentropfen, Mobilat
Ketoprofen	Orudis
Ketorolac	Acular Augentropfen
Naproxen	Aleve
Oxaprozol	Danprox, Dayrun
Piroxicam	Felden
COX-2-Hemmer	
Celecoxib	Celebrex
Parecoxib	Dynastat [in USA nicht mehr zugelassen]
Etoricoxib	Arcoxia [in USA noch nicht zugelassen]

Prostacyclin (PGI₂) wird in den Gefäßen hauptsächlich durch COX-2 in den Endothelzellen synthetisiert. Das erhöhte Risiko deutet daraufhin, dass bei kardialer Vorschädigung der Koronarien der COX-2 eine besondere Bedeutung für die PG-I₂-Synthese zukommt, denn PGI₂ hemmt die Plättchenaggregation und erweitert die Gefäße.

Im Gegensatz zur CABG-, APPROVe- und VIGOR-Studie gibt es jedoch auch lange Studien mit Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, in denen die monatelange Einnahme von COX-2-Hemmern einschließlich von Valdecoxib [32] das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhte. Die PreSAP-Studie (Prevention of spontaneous adenoma

polyps) ergab gegenüber Placebo kein erhöhtes Risiko von Celecoxib (FDA-Statement, 2005) ebenso wie die vom National Institute of Aging (USA) unterstützte ADAPT (Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial), in der jedoch Naproxen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber Celecoxib aufwies [NIH News, 2004]. Eine über 12 Monate dauernde Placebo-kontrollierte Studie mit dem Endpunkt zur Alzheimer-Demenz ergab ebenfalls keine Erhöhung kardiovaskulärer Risiken von Rofecoxib [33].

Innerhalb der COX-2-Hemmer wurde für das inzwischen vom Markt genommene Rofecoxib ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks beschrieben,

während unter Celecoxib, Valdecoxib und Lumiracoxib eine geringe von der Dosis unabhängige Erhöhung des Blutdrucks beobachtet wurde, die sich nicht von NSAR einschließlich Naproxen unterschied [2, 34–38]. Die MEDAL-Studie mit 24000 Patienten zur kardiovaskulären Toxizität von Etoricoxib und NSAR läuft bereits seit 2002 und wurde bisher (Januar 2006) noch nicht entblindet, was auf eine fehlende Überlegenheit von NSAR gegenüber Etoricoxib bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen deutet.

NSAR haben ein ähnliches kardiovaskuläres Risiko wie COX-2-Hemmer.

Das gegenüber Placebo erhöhte kardiovaskuläre Risiko von COX-2-Hemmern hat zu der unverständlichen und gefährlichen Schlussfolgerung geführt, die herkömmlichen „altbewährten“ NSAR seien sicherer als die COX-2-Hemmer; außerdem wurde die Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren als ausreichender Schutz vor Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt empfohlen, obwohl Protonenpumpenhemmer am Dünndarm und Dickdarm nicht wirksam sind und letale Blutungen auch im distalen Verdauungstrakt entstehen. Diese Empfehlung, bei der zwei Aspekte nicht ausreichend berücksichtigt wurden, widerspricht ganz klar einer Evidence-based Medicine.

1. In den maßgeblichen Untersuchungen (z. B. APPROVe- und APC-Studie) wurden COX-2-Hemmer gegen Placebo getestet und nicht gegen NSAR.

2. Es gibt keine vergleichbaren Studien zum kardiovaskulären Risiko von NSAR gegenüber Placebo; die größte Placebo-kontrollierte Studie umfasste 400 Patienten und lief über 10 Wochen (!) (mündliche Mitteilung, EULAR 2005), also über einen Zeitraum und in einem kleinen Patientenkollektiv, für die in keiner Studie mit COX-2-Hemmern je ein erhöhtes Risiko bei Herzgesunden festgestellt werden konnte.

Inzwischen häufen sich Kasuistiken [39] und Metaanalysen, die über schwere und letale kardiovaskuläre Nebenwirkungen von NSAR berichten [1, 2, 40]. Dabei ergeben sich übereinstimmend

* Im Dezember 2005 wurde im NEJM (353:2813–4) berichtet, dass die Autoren der VIGOR-Studie [28] drei Myokardinfarkte in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt hätten, obwohl einige der Autoren bereits während des Review-Verfahrens des NEJM Kenntnis über diese Myokardinfarkte hatten. Durch die Nichtberücksichtigung dieser drei zusätzlichen Myokardinfarkte wäre das kardiovaskuläre Risikoprofil von Rofecoxib günstiger dargestellt worden, als es tatsächlich gewesen wäre. Der Vorwurf des Editorial Boards des NEJM, die Autoren hätten die Studie manipuliert, muss relativiert werden. Nach den bisher von der FDA veröffentlichten Daten sind alle drei Myokardinfarkte nach dem im Studienprotokoll festgelegten Nachbeobachtungszeitraum von 14 Tagen aufgetreten. Die Dauer des Nachbeobachtungszeitraums, also der Zeit, in der die Patienten das zu prüfende Medikament nicht mehr einnehmen, wird bei solch großen Studien wie der VIGOR-Studie von der FDA mit dem pharmazeutischen Unternehmen festgelegt und ist in der Regel so lange, wie eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Auftreten des Ereignisses nach wissenschaftlichem Erkenntnisstand hergestellt werden kann. Die Nachbeobachtungszeit war im Studienprotokoll der VIGOR-Studie vor dem Beginn der Studie mit 14 Tagen festgelegt worden. Der Vorwurf der Manipulation durch die Autoren wäre dann gerechtfertigt, wenn die Autoren die vor dem Beginn der Studie festgelegte Nachbeobachtungszeit verkürzt hätten. Dies war jedoch nicht der Fall, wie die Autoren der VIGOR-Studie im NEJM vom 16. März 2006 – vorab am 22. Februar 2006 online publiziert – bestätigen. Alle drei Myokardinfarkte waren nach der im Studienprotokoll festgelegten Entblindung der VIGOR-Studie aufgetreten und konnten somit nicht in die wissenschaftlich korrekte Analyse der Studie einbezogen werden. Die Publikation der VIGOR-Studie im NEJM [28] gibt somit die in der Studie erhobenen Daten korrekt wieder.

keine kardioprotektiven Gruppeneffekte von NSAR oder COX-2-Hemmern. Bereits 2002 standen solide Daten zur Verfügung, dass NSAR nicht kardioprotektiv sind [41], und für eine Einnahmedauer von NSAR über 60 Tagen wurde sogar eine signifikante Reduktion der Acetylsalicylsäure-vermittelten Kardioprotektion beobachtet [42]. Folgerichtig hat die FDA in ihrer Mitteilung vom April 2005 ein klinisch relevantes kardiovaskuläres Risiko für alle NSAR (mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure; siehe **Tab. 1**) festgestellt (www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm), auf das mit einer Black-Box-Warnung aufmerksam gemacht werden muss.

NSAR einschließlich Naproxen sind nicht kardioprotektiv, sondern auch sie erhöhen gegenüber Placebo oder bei NSAR-naiven Patienten die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen. Dabei zeichnet sich – beginnend mit dem höchsten Risiko – eine gewisse Reihenfolge ab: Indometacin > Meloxicam > Ibuprofen = Diclofenac > Naproxen [1, 2, 40, 43]. Zum direkten Vergleich von COX-2-Hemmern mit NSAR stehen bisher nur retrospektive, oftmals nur ungenügend kontrollierte Daten zur Verfügung. Das Risiko von Celecoxib und Valdecoxib entspricht dabei ungefähr dem von Naproxen oder Diclofenac. Insgesamt ist das absolute Risiko jedoch niedrig. So wurde aus einer britischen Datenbank errechnet, dass die Wahrscheinlichkeit eines erstmaligen Herzinfarkts durch NSAR oder COX-2-Hemmer für Ibuprofen 1:1000, für Rofecoxib 1:700 und für Diclofenac 1:500 beträgt [1]. Ähnlich zeigte Lumiracoxib (Prexige[®]) in der TARGET-Studie (Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial) ein identisches kardiovaskuläres Risiko wie NSAR, wobei die Subgruppenanalyse eine geringe nicht-signifikante Überlegenheit von Naproxen gegenüber Lumiracoxib sowie von Lumiracoxib gegenüber Ibuprofen ergab [35].

Interessanterweise wurde selbst für Acetylsalicylsäure dosisabhängig eine Zunahme von Schlaganfall und Herzinfarkten bei 325 mg/d gegenüber Placebo (10 Ereignisse vs. 1 Ereignis bei je

372 Patienten) bei Herzgesunden beobachtet [44].

Ursachen der kardiovaskulären Nebenwirkungen

Was ist die Ursache für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von COX-2-Hemmern und NSAR? Offensichtlich muss zwischen einem *verzögerten Risiko* von Herzgesunden bei chronischer Einnahme (d. h. über mehrere Monate) und einer *sofortigen Schädigung* bei Herzkranken unterschieden werden. Zeitverlauf und Ausprägung der kardiovaskulären Inzidenz der jahrelangen APPROVE-Studie [27] entsprechen einer Zunahme, wie sie infolge von Blutdruckerhöhungen von 3 bis 5 mm Hg systolisch und 2 bis 3 mm Hg diastolisch beobachtet werden (Framingham-Studie) und die in dieser Größenordnung sowohl bei Therapie mit COX-2-Hemmern als auch mit NSAR auftreten [34, 38]. Als ein pathogenetischer Mechanismus gilt die *renale Volumenretention* infolge der Hemmung von COX-1 und COX-2, wobei die selektive Hemmung von COX-2 verglichen mit der zusätzlichen Hemmung von COX-1 die renale Funktion weder verbessert noch verschlechtert [45]. Klinische Studien belegen, dass NSAR und COX-2-Hemmer die Nierenfunktion in vergleichbarem Umfang einschränken. Die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) dürfte eine der Ursachen für die sowohl unter NSAR als auch unter den COX-2-Hemmern beobachtete Erhöhung des Blutdrucks und der Ausbildung von Ödemen an den Beinen sein [46]. Lumiracoxib und Celecoxib erhöhen den Blutdruck nicht oder nicht stärker als Ibuprofen und Naproxen, während Rofecoxib dosisabhängig stärker hypertensiv wirkte [34, 35, 38].

Im Gegensatz dazu spielt für die *akuten* kardiovaskulären Schäden wahrscheinlich die Unterdrückung des durch COX-2 katalysierten PGI₂ (Prostacyclin) eine zentrale Rolle, die jedoch komplex und nur teilweise aufgeklärt ist. COX-2 wird in den atherosklerotischen Plaques synthetisiert und verstärkt einerseits über das pro-nflamatorische PGE₂

die Ausbildung der Atherosklerose; außerdem wird PGE₂ für die Destabilisierung atherosklerotischer Plaques verantwortlich gemacht [47]. Andererseits aber ist das von COX-2 abhängige PGI₂ nicht nur ein potenter Vasodilatator, sondern vermittelt auch die Expression von *Thrombomodulin*, einem Antagonisten des gerinnungsfördernden Thrombins [48]. Bei Patienten mit kardialer Vorschädigung wie in den CABG-Studien kann die akute Hemmung von COX-2 oder von Thrombomodulin (durch i. v. appliziertes Parecoxib!) die Bildung von Thromben fördern. Patienten mit vorgeschädigtem Herzen sind vom kardiovaskulären Risiko der COX-2-Hemmer besonders betroffen [28]. Dies bedeutet aber auch, dass COX-2-Hemmer bei Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko ein deutlich geringeres Nebenwirkungspotenzial aufweisen, bei dem die zu errechnende NNH weit jenseits von 100 liegt.

NSAR hemmen (mit Ausnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure) die COX-2 ebenso effektiv wie COX-2-Hemmer, daher muss von einer identischen Reduktion des anti-thrombotisch wirksamen PGI₂ ausgegangen werden. Diese Nebenwirkung könnte jedoch durch eine Kardioprotektion infolge der (reversiblen) Hemmung der Thrombozytenaggregation aufgewogen werden. Diese einfache Gleichung geht aus mehreren Gründen nicht auf:

1. Es ist unklar, ob die COX-1 vermittelte Thrombozytenaggregation „gleichwertig“ zur COX-2 vermittelten Synthese von PGI₂ oder Expression von Thrombomodulin ist.
2. In niedrigen, also analgetisch unwirksamen Dosierungen hemmen NSAR zuerst die COX-1 (kardiovaskuläre Protektion), während in analgetischer Dosierung auch die COX-2 dosisabhängig blockiert wird (kardiovaskuläre Schädigung).

Weitere Risiken von COX-2-Hemmern im Vergleich zu NSAR

Von der Hemmung der COX-2 durch COX-2-Hemmer und NSAR geht prin-

ziell das gleiche Risiko für COX-2 vermittelte Nebenwirkungen aus. Dennoch können relevante Unterschiede sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch innerhalb einer Gruppe auftreten.

1. Alle COX-Hemmstoffe werden weit höher als es ihre IC₅₀-Hemmkonstanten erfordern, eingenommen. Dies deutet auf COX-unabhängige Wirkungen, wie sie für COX-2-Hemmer und NSAR beschrieben wurden [50].

2. Hemmung der Cyclooxygenasen kann auch PG-unabhängige Wirkungen und Nebenwirkungen entfalten, die spezifisch für eine Substanz sind. So wurde für Rofecoxib in vitro eine Zunahme von oxidiertem LDL beschrieben [51], für Celecoxib eine Abnahme der Expression von COX-2 [52] und für präferenzielle COX-2-Hemmstoffe ein positiver Proteoglycan-Stoffwechsel [53].

3. Die unterschiedliche Pharmakokinetik wie die schnelle Anflutung und lange Bioverfügbarkeit von Rofecoxib und Etoricoxib erklären sowohl die schnelle und lange Analgesie als auch ihre zentralnervösen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Verwirrung, Kopfschmerz) und die für Rofecoxib zu erwartende Nephronblockade mit Hypertension.

4. Die Sulfonamid-COX-2-Hemmer Parecoxib und Valdecoxib verursachen dermatologisch-allergische Nebenwirkungen, wie sie typisch für Sulfonamidgruppen-haltige Pharmaka sind [17] und die zur Marktrücknahme von Valdecoxib geführt haben.

Umgang mit und Stellenwert von COX-2-Hemmern in der Schmerztherapie

COX-2-Hemmer wurden und werden in zahlreichen langdauernden und großen Studien untersucht und gehören trotz ihrer relativ jungen Marktpräsenz zu den *am besten untersuchten und daher sichersten Medikamenten*. Für viele Patienten sind die NSAR in ihrer Wirkungsstärke, ihrer symptomatischen Wirkung oder ihrer Verträglichkeit unbefriedigend und erfordern oft einen Wechsel zwischen den Analgetika. Die im Vergleich zu den NSAR oftmals bessere Verträglichkeit der COX-2-Hem-

mer am gesamten Gastrointestinaltrakt, ihre fehlende Hemmung der Plättchenaggregation und ihre lange Bioverfügbarkeit im ZNS stellen Vorteile dar. *Daher sind COX-2-Hemmer ein sinnvoller und sicherer Bestandteil des analgetischen Arsenal der Schmerztherapie*, auf die nicht leichtfertig verzichtet werden sollte. Warum sollten bei jungen und herzgesunden Patienten mit chronischen Schmerzen über einen längeren Zeitraum NSAR mit eindeutigen gastrointestinales Risiko verordnet werden, die mit einem Protonenpumpenhemmer als zweitem Arzneistoff (dazu noch unzureichend) abgesichert werden müssen, wenn Arzneistoffe mit geringem gastrointestinales Risiko verfügbar sind?

Noch fehlen vergleichende prospektiv-kontrollierte Studien zum kardiovaskulären Risiko von NSAR und COX-2-Hemmern, jedoch legen die bisherigen Daten ein ähnliches Risiko beider Gruppen nahe. Unklar ist, wie die Empfehlungen des BfArM (Mitteilung vom 10. August 2005) und der EMEA (Mitteilung vom 17. Oktober 2005) umgesetzt werden sollen, wobei in letzterer neue Kontraindikationen für NSAR wie beispielsweise Herzinsuffizienz NYHA III-IV empfohlen werden. Sind ein gut eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 oder eine stabile Angina pectoris eine sinnvolle Kontraindikationen für COX-2-Hemmer und NSAR? Wenn ja – wären dann Paracetamol, Metamizol oder Opioide eine wirkliche Alternative bei chronischen Schmerzen? Beim entzündlich bedingten Schmerz sicher nicht, denn keines dieser Schmerzmittel hat eine antiinflammatorische Wirkung. Außerdem besitzen diese Alternativen ebenfalls ernste Nebenwirkungen. So verdoppelt Paracetamol das Risiko für Hypertonie [49], und angesichts des kumulativen Risikos für die Nephrotoxizität von Paracetamol bleibt es unverständlich, wieso 3 bis 4 g/d Paracetamol als First-Line-Therapie bei der Arthrose empfohlen wird, während COX-2-Hemmer mit scharfen Beschränkungen versehen werden.

Aus den hier dargelegten Fakten folgt, dass alle an der Sicherheit von Arznei-

mittel beteiligten Institutionen kritisch überdenken müssen, ob die Beschränkungen der COX-2-Hemmer und möglicherweise der NSAR im Vergleich zu vielen anderen Arzneimitteln nicht „überzogen“ sind. Ist dies nicht der Fall, so müssen alle freiverkäuflichen NSAR einschließlich von Acetylsalicylsäure ab sofort der Verschreibungspflicht unterstellt werden. Empfehlungen von Behandlungsalternativen durch diese Institutionen sind nur dann zu akzeptieren, wenn sie auf einem *vergleichbaren* Grad von Evidenz basieren. Solange es keine wirklichen Alternativen zu den anti-entzündlich und analgetisch wirkenden NSAR und COX-2-Hemmern gibt, müssten die von Zulassungsbehörden verfügbaren Beschränkungen so gestaltet sein, dass der Arzt durch seine Therapie bei Patienten mit chronischen Schmerzen wie bei rheumatoider Arthritis oder einem entzündlichen Schub einer Arthrose eine akzeptable Lebensqualität erreichen kann.

Drug safety of NSAIDs and COX-2-inhibitors

In this review the risk-benefit ratio of COX-2-inhibitors and NSAIDs is compared. In the discussion of the safety of these two groups are different evaluation standards used, which is not a basis of a rational pharmacotherapy.

Keywords: Cox-2-inhibitors, NSAIDs, drug safety, cardiovascular side effects

Literatur

Im Internet: www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2006 > Heft 3

Diuretika zur Behandlung von Hypertonie und Ödemen

AABG: Preisgünstige Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Lutz Vogel, Ostfildern, im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.)

Das Arzneimittelausgabenbegrenzungsgesetz (AABG) sieht mit § 115c SGB V vor, dass bei Krankenhausentlassung ein preisgünstigerer Therapievorschlag anzugeben ist. Als Entscheidungshilfe für eine Aut-simile-Substitution ist die vorliegende Vergleichstabelle der Diuretika anzusehen. Sie wurde von der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.) erstellt. Die Erstpublikation erfolgte in Krankenhauspharmazie 2005;26:471–80.

Arzneimitteltherapie 2006;24:90–9.

Eine preisgünstigere Therapie ist nur dann wirklich möglich, wenn ein *nicht mehr patentgeschützter* Wirkstoff (Generikum) verordnet wird. Importe *patentgeschützter Diuretika* liegen etwa 10 % unter den Herstellerabgabepreisen, dabei ist die nicht immer gewährleistete Verfügbarkeit und die von der deutschen Handelsform möglicherweise abweichende Galenik zu beachten. Die gültige Arzneimittelpreisverordnung mit einem Festzuschlag von 8,10 € pro Packung bewirkt, dass zwischen Originalpräparat und Generika meist keine großen Preisunterschiede bestehen. Im Vergleich zu 2003 haben sich Generika seit Beginn des Jahres 2004 erheblich verteuert.

Neben den wenigen in Deutschland verfügbaren Diuretika, die oral als Monosubstanz verabreicht werden können, gibt es weitere Wirkstoffe, die nur in Kombinationen zur Hypertoniebehandlung erhältlich sind. Da gerade in der Hypertoniebehandlung das Diuretikum ein wichtiges Mittel der ersten Wahl ist, erscheint es sinnvoll, die Vergleichstabelle auf die verfügbaren Monosubstanzen zu beschränken. Es ist zu empfehlen, fixe Kombinationen nur dann einzusetzen, wenn die Einzelbestandteile bei Bedarf frei als Monosubstanzen kombinierbar oder auch mit wei-

teren Arzneistoffen, beispielsweise bei Unverträglichkeit, austauschbar sind. Pharmakologisch können die in der Tabelle berücksichtigten Diuretika folgenden Gruppen zugeordnet werden:

- Thiazide (z. B. Hydrochlorothiazid)
- Saluretika oder Thiazidanaloga (z. B. Chlortalidon, Indapamid, Xipamid)
- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Torasemid, Bumetanid, Piretanid)
- Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton)

Diuretika zur Behandlung der Hypertonie

Mit Ausnahme von Bumetanid und Spironolacton sind alle in der Tabelle berücksichtigten Diuretika für die Behandlung der Hypertonie zugelassen. In ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) wurde gezeigt, dass niedrig dosiertes Chlortalidon (12,5–25 mg/d) „besser vor kardio- und zerebrovasculären Folgeerkrankungen des Bluthochdrucks [schützt]“ als Amlodipin oder Lisinopril [1]. In Deutschland wird vorwiegend Hydrochlorothiazid eingesetzt, das in Studien mit klinischen Endpunkten ab einer Dosis von 25 mg/d geprüft wurde. Allerdings ist gesichert, dass 12,5 bis 25 mg/d Hydrochlorothia-

zid in vielen Fällen zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führt. 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich senkte den Blutdruck vergleichbar stark wie Losartan 50 mg/d [2], so dass eine initiale Tagesdosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid empfohlen werden kann [3]. Von Dosierungen über 25 mg/d Hydrochlorothiazid zur Hypertoniebehandlung ist abzuraten. Bei Patienten mit intakter Nierenfunktion sind Thiazide und Thiazidanaloga den Schleifendiuretika in Bezug auf die antihypertensive Wirkung überlegen [4].

Schleifendiuretika sind zur Behandlung der Hypertonie bei eingeschränkter Nierenfunktion angezeigt (Creatinin-Clearance <30 ml/min) [4]. Sowohl Torasemid als auch Furosemid sind als Generika verfügbar, damit ist der Einsatz beider Wirkstoffe mit ähnlichen Tagetherapiekosten verbunden.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Triamteren) ist ein Reservemittel bei auftretenden Hypokaliämien nach

Dr. Lutz Vogel, Zentralapotheke des LK Esslingen, Paracelsusweg 1, 73760 Ostfildern, E-Mail: zentralapotheke@pkruit.de

Tab. 1. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausaerzte (ADKA e. V.): Diuretika: Einzelstoffe, orale Formen ohne Spezialdosierungen

1. Wirkstoff	Chlortalidon	Hydrochlorothiazid	Indapamid	Xipamid	Furosemid	Torasemid	Bumetanid	Piretanid	Spironolacton	
2. Zugelassene Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – Kardiale, hepatische, renale Ödeme – Manifeste Herzinsuffizienz – Renaler Diabetes insipidus 	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatische, renale Ödeme 	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle (essenzielle) Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatische, renale Ödeme 	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatische, renale Ödeme – Ödeme infolge Verbrennungen 	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie – Kardiale Ödeme 	<ul style="list-style-type: none"> – Kardiale, hepatische, renale Ödeme 	<ul style="list-style-type: none"> – Leichte bis mittelschwere Hypertonie – Schwere Hypertonie in Kombination mit weiteren nichtdiuretisch wirkenden Antihypertensiva – (Hepatische, renale) Ödeme – Herzinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> – Primärer Hyperaldosteronismus – Ödeme/Aszites bei sekundärem Hyperaldosteronismus 	
3. Formulierungen										
3.1. Anzahl	Tabletten 25 mg, 50 mg	Tablette 25 mg	Filmtablette 2,5 mg Retardtablette 1,5 mg	Tabletten 10 mg, 20 mg, 40 mg	Tablette 40 mg Retardkapsel 30 mg	Tabletten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	Tabletten 1 mg, 2 mg, 3 mg	Tabletten 3 mg, 6 mg Retardkapsel 6 mg	Dragees 25 mg, 50 mg Kapsel 100 mg	
3.2. Teilbarkeit	Ja	Ja	Ja (Filmtbl.) Nein (Retardtbl.)	Ja	Ja (Tablette)	Ja (5 und 10 mg Tabl.)	Ja	Ja (Tablette)	Nein	
3.3. Praktikabilität	S. Erläuterung im Begleittext									
3.4. Sondengängigkeit	Ja	Ja	Ja (nur Filmtbl.) Nein (Retardtbl.)	Ja	Ja (Kapselinhalt unzerkleinert suspendieren)	Ja	Ja	Ja (Kapselinhalt unzerkleinert suspendieren)	Ja, Zerkleinerung schwierig (Kapselinhalt unzerkleinert suspendieren)	
4. Variabilität der Bioverfügbarkeit/Resorption	65 %	60–80 %	Etwas 100 %	Etwas 100 %	60–70 %	80–90 %	80–95 %	80 %	Etwas 73 %	
5. Wechselwirkungen										
5.1. Mit Nahrungsmitteln: Siehe gesonderte Tabelle										
5.2. Mit Arzneimitteln: Siehe gesonderte Tabelle										
6. Dosierung pro Tag	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 12,5–50 mg (initial) 25–50 mg jeden 2. Tag (Erhaltung) – Ödeme: 50–100 mg (initial) 25–50 mg pro Tag (Erhaltung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 12,5–25 mg (initial) 12,5 mg tgl. (Erhaltung) – Ödeme: 25–75 mg tgl., jeden 2. oder 3. Tag 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 2,5 mg (unretardiert) 1,5 mg (retardiert) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 10–20 mg tgl. oder jeden 2. Tag – Ödeme: 10–40 mg (initial), bis 80 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion, 10–40 mg tgl. oder jeden 2. Tag (Erhaltung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 40 mg (unretardiert), 60–120 mg (retardiert) – Ödeme: 40–160 mg unretardiert (initial) 250–500 mg unter klinischer Überwachung (initial) 40–80 mg unretardiert (Erhaltung) 60–120 mg tgl., jeden 2. oder 3. Tag retardiert (Erhaltung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 2,5–5 mg – Ödeme: 5–20 mg bei schwerer Niereninsuffizienz 50–200 mg (initial) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 2 mg, (initial), 0,5–1 mg, (Erhaltung), Steigerung bis max. Einzeldosis 5 mg und/oder max. Tagesdosis 15 mg möglich 	<ul style="list-style-type: none"> – Ödeme: 0,5–2 mg, (initial), 0,5–1 mg, (Erhaltung), Steigerung bis max. Einzeldosis 5 mg und/oder max. Tagesdosis 15 mg möglich 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie: 6–12 mg unretardiert oder retardiert, (initial) 6 mg unretardiert oder retardiert, (Erhaltung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Prim./sek. Hyperaldosteronismus: 100–400 mg (initial) 50–200 mg tgl., jeden 2. oder 3. Tag (Erhaltung)

Fortsetzung Tabelle 1. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e. V.): Diuretika: Einzelstoffe, orale Formen ohne Spezialdosierungen

	Chlortalidon	Hydrochloro-thiazid	Indapamid	Xipamid	Furosemid	Torasemid	Bumetanid	Piretanid	Spironolacton
6.1. Dosierungshäufigkeit	1x tgl. oder jeden 2. Tag	1x tgl. jeden 2. oder 3. Tag	1x tgl.	1–2x tgl. oder jeden 2. Tag	1–2x tgl., unretardiert 1x tgl. retardiert (Erhaltung)	1x tgl. (Erhaltung)	1x tgl. (Erhaltung)	1x tgl. (Erhaltung)	1–2x tgl. (Erhaltung)
6.2. Anwendung	Gilt für alle aufgelisteten Wirkstoffe: Nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung (Praecoma und Coma hepaticum)								
Bei Leberinsuffizienz	Vorsichtig anwenden bei Leberfunktionsstörungen und progressiver Lebererkrankung		Sorgfältige Überwachung bei eingeschränkter Leberfunktion		Nicht bei hepatischer Enzephalopathie und schweren Leberfunktionsstörungen		Nicht bei Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung		
Bei Niereninsuffizienz	Gilt für alle aufgelisteten Wirkstoffe: Nicht dialysierbar								
	Für Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Xipamid: Nicht bei CrCl < 30 ml/min; vorsichtig anwenden bei CrCl 30–60 ml/min								
	Für Furosemid, Torasemid, Bumetanid, Piretanid: Nicht bei Nierenversagen oder Anurie								
7. Wirksamkeit									
7.1. Hypertonie (P = Patienten, W. = Wochen, M. = Monate)	50 von 150 P., 15–30 mg/Tag, 16 W. ↓ syst. 14 mm Hg [Am J Hypertens 2002] 26 von 55 P. (Dos.?), 12 W. ↓ diast. 8 mm Hg [Arq Bras Cardiol 1992]	883 P. 12,5–25 mg 2x tgl., 6 M. ↓ diast. 13 mm Hg ↓ syst. 13 mm Hg ↓ syst. 26 von 55 P. (Dos.?), 12 W. ↓ diast. 8 mm Hg [Arq Bras Cardiol 1992]	444 P. 1,5 mg retardiert, 12 M. ↓ diast. 13,1 mm Hg ↓ syst. 24 mm Hg [Curr Med Res Opin 2005]	22 P., 23 mg durchschnittliche Tagesdosis, 2 Jahre ↓ diast. 15 % ↓ syst. 17 % [Curr Med Res Opin 1980]	50 P., 30 mg retardiert 1x tgl. zusätzlich zu Betablocker 12 W. ↓ syst. 11 mm Hg ↓ diast. 6 mm Hg [Acta Med Scand 1987]	32 von 66 P. 2,5 mg 1x tgl. 12 W. ↓ diast. 18 mm Hg ↓ syst. 25 mm Hg [Arzneimittelforschung 1988]	60 P. 2 W. ↓ diast. 10,7 % [Drugs Exp Clin Res 1986]		47 P. 4 W. ↓ syst. 26 mm Hg ↓ diast. 5–10 mm Hg [Dtsch Med Wochenschr 1975]
8. In Studien mit klinischen Endpunkten belegte Wirksamkeit									
CVD = Kardiovaskuläre Erkrankung CHF = Herzinsuffizienz CVE = Kardiovaskuläres Ereignis	15 255 von 33 357 P. 12,5–25 mg/Tag, 4–8 Jahre: ∅ im Vergleich zu Lisinopril (L.) oder Amlodipin (A.) Herzversagen nach 6 Jahren: 10,2 % A. vs. 7,7 % C. CVD nach 6 Jahren: 33,3 % L.; 30,9 % C. ALLHAT [JAMA, 2002]	883 P., 12,5–25 mg 2x tgl. im Vergleich zu Isradipin (I.) 2,5–5 mg 2x tgl. (I.), 3 Jahre Major CVE: 3,17 % H. vs. 5,65 % I. Nonmajor CVE: 33,3 % L.; 30,9 % C. 5,22 % H. vs. 9,05 % I. MIDAS [JAMA 1996]	11 140 P. Perindopril + Indapamid vs. Plazebo Studienbeginn 2001 Erste Ergebnisse 2007 ADVANCE [Diabet Med 2005]	527 von 1 377 P. 40 mg 1x tgl. im Vergleich zu Torasemid/anderen Diuretika (T.) P. mit CHF, 1 Jahr Letalität: 4,5 % F. vs. 2,2 % T. TORIC [Eur J Heart Fail 2002]	778 von 1 377 P. 10 mg 1x tgl. im Vergleich zu Furosemid/and. Diuretika (F.) P. mit CHF, 1 Jahr Letalität: 2,2 % T. vs. 4,5 % F. TORIC [Eur J Heart Fail 2002]	822 von 1 663 P. 25 mg tgl. im Vergleich zu Plazebo bei schwerer CHF zusätzlich zu ACE-Hemmer, Schleifendiuretikum, Digoxin Letalität: 46 % Plazebo vs. 35 % Sp. RALES [Rev Med Liege 1999]			

Fortsetzung Tabelle 1. Vergleichstabelle der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausaerzte (ADKA e. V.): Diuretika: Einzelstoffe, orale Formen ohne Spezialdosierungen

	Chlortalidon	Hydrochlorothiazid	Indapamid	Xipamid	Furosemid	Torasemid	Bumetanid	Piretanid	Spirolacton
9. Relevante Nebenwirkungen Siehe gesonderte Tabelle									
10. Tagestherapiekosten (DDD) (ambulant) [Euro] 0,11–0,22 (Import verfügbar)	0,08–0,17	0,23 (Import verfügbar)	0,12–0,25	0,15–1,00	0,28 (Unat RR) 0,18–0,25 (G)	0,39–0,78	0,38 (Import verfügbar)	0,30–0,60 0,15–0,30 (G)	
11. Anzahl Generika	–	12	5 (nur 2,5 mg)	9	22	12	–	–	14
12. Verordnungszahlen in Deutschland 2002: DDD in Mio. (ohne Komb.)	–	178,9	15,6	124,7	670,8	154,5	–	63,2	46,2

langfristigem Gebrauch hoher Thiazid-Dosierungen. Kaliumsparende Diuretika dürfen weder bei den niedrigen Thiazid-Dosierungen zur Hypertoniebehandlung eingesetzt noch mit ACE-Hemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika bei Patienten über 65 Jahre und nicht routinemäßig mit Schleifendiuretika kombiniert werden [4].

Diuretika zur Behandlung von kardialen Ödemen/ Herzinsuffizienz

Die Schleifendiuretika Furosemid oder Torasemid sind die Mittel der Wahl, um die Symptomatik einer Herzinsuffizienz akut zu bessern [5]. Für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist eine Kombination von ACE-Hemmer mit Diuretikum besonders effektiv. Eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmer, Betablocker und Herzglykosiden mit entweder Furosemid oder Torasemid bildete den Untersuchungsgegenstand der TORIC-Studie (Torasemid in patients with congestive heart failure in NYHA class II and III) [6]. Allerdings ist das Ergebnis einer Überlegenheit von Torasemid gegenüber Furosemid umstritten, da die TORIC-Studie als nicht randomisierte, offene Anwendungsbeobachtung charakterisiert werden kann [7].

Eine Sonderrolle nimmt Spirolacton ein. In RALES (Randomized aldactone evaluation study) gab man zusätzlich zu ACE-Hemmer, Schleifendiuretikum und Herzglykosid 25 mg/d Spirolacton. Als Ergebnis konnte eine Senkung der Mortalität um 27 % nach 1,5 Jahren für die Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz beobachtet werden. Spirolacton ist in Deutschland für die Indikation chronische Herzinsuffizienz nicht zugelassen. Eine Alternative könnte Eplerenon werden, das in EPHEUS (Eplerenon post-AMI heart failure efficacy and survival study) einen vergleichbar positiven Effekt zeigte [8]. Allerdings ist Ep-

lerenon zurzeit in Deutschland mit Tagestherapiekosten von 2,75 € verbunden und wird damit auf absehbare Zeit nur einer vergleichsweise geringen Zahl von Patienten zur Verfügung stehen können. Weiterhin ist Eplerenon für die Anwendung bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt zugelassen.

Anwendung der Mastertabelle auf die Diuretika

Die Zusammenstellung der Vergleichstabelle folgt der von der AABG-Arbeitsgruppe veröffentlichten Mastertabelle [9]. Eplerenon blieb wegen der zu erwartenden Sonderrolle unberücksichtigt.

Formulierungen

Die nicht retardierten Chlortalidon- und Hydrochlorothiazid-Tabletten sind teilbar, eine eigene Formulierung für die wichtige Dosis von 12,5 mg gibt es nur für Hydrochlorothiazid. Für die Hypertoniebehandlung ist bei allen dafür zugelassenen Wirkstoffen die einmal tägliche Gabe möglich, daher sind Unterschiede in der praktischen Anwendung nicht zu erwarten.

Wechselwirkungen, Nebenwirkungen

Um die Lesbarkeit der Mastertabelle zu bewahren, sind Wechsel- und Nebenwirkungen in gesonderten Tabellen aufgelistet. Angaben zu Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Verträglichkeit sind, soweit nicht anders vermerkt, der Publikation „Arzneimittel-Kursbuch 2002/03“, A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH Berlin (2002), entnommen [4].

Therapiekosten (DDD = defined daily dose)

Die angegebenen Kosten beziehen sich auf den derzeit gültigen Apothekenverkaufspreis ohne Berücksichtigung von Abschlägen (Angabe der „Lauer-Taxe“

Tab. 2. Wechselwirkungen der Diuretika

5.1. Mit Nahrungsmitteln					
Auf kaliumreiche Ernährung bei Anwendung von Schleifendiuretika achten					
5.2. Mit Arzneistoffen (H = Hydrochlorothiazid, SA = Saluretika, SC = Schleifendiuretika, SP = Spironolacton)					
Arzneimittel	Auswirkung	H	SA	SC	SP
5,6-trans-25-Hydroxycalciferol	Hyperkalziämie (erhöhtes Risiko)	X			
ACE-Hemmer	Blutdruckabfall verstärkt			X	X
ACE-Hemmer	Hyperkaliämie verstärkt				X
ACE-Hemmer	Blutdruckabfall, überschießend	X	X		
ACE-Hemmer	Verschlechterung der Nierenfunktion	X	X		
ACTH	Hypokaliämie	X			
Adrenalin	Wirkungsverminderung von Adrenalin	X	X	X	
Adrenalin	Hypokaliämie	X			
Aldesleukin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Alfacalcidol	Hyperkalziämie (erhöhtes Risiko)	X			
Alimemazin	Verstärkte anticholinerge Wirkung	X			
Alkohol	Blutdruckabfall verstärkt		X		X
Alkohol	Orthostatische Hypotonie	X		X	
Allopurinol	Wirkungsverminderung von Allopurinol	X	X		
Allopurinol	Hautausschlag	X			
Allopurinol	Toxizitätssteigerung von Allopurinol	X			
Alpha-1-Blocker	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Amilorid	Hyperkaliämie verstärkt				X
Aminoglutethimid	Hyponatriämie	X		X	
Aminoglutethimid	Hypokaliämie	X			
Aminoglykoside	Nierenschaden			X	
Aminoglykoside	Ototoxizität verstärkt			X	
Amiodaron	Torsade de pointes bei Hypokaliämie verstärkt	X	X	X	
Amisulprid	Herzerregungsleitungsstörung	X	X	X	
Amlodipin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Amoxicillin	Erniedrigte Spiegel von Amoxicillin, beschleunigte Ausscheidung von Amoxicillin	X	X	X	
Amphotericin B	Hypokaliämie verstärkt, Nierenschaden	X	X	X	
ATII-Antagonisten	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
ATII-Antagonisten	Hyperkaliämie verstärkt				X
Anionenaustauscherharze	Erniedrigte Spiegel des Diuretikums	X	X		
Anthracyclin-Zytostatika	Verstärkte Hyperurikämie	X			
Antidepressiva, trizyklische	Blutdruckabfall verstärkt		X		X
Antidepressiva, trizyklische	Orthostatische Hypotonie	X			X
Antihypertonika	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
Acetazolamid	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		X
Acetylsalicylsäure	Wirkungsverminderung des Diuretikums	X	X		
Acetylsalicylsäure	Wirkungsverminderung des Diuretikums bei Niereninsuffizienz oder Zirrhose mit Aszites			X	
Acetylsalicylsäure	ZNS-Toxizität verstärkt durch hohe Salicylsäure-Dosierungen	X	X	X	
Bacampicillin	Erniedrigte Spiegel, beschleunigte Ausscheidung von Bacampicillin	X	X	X	
Barbiturate	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
Barbiturate	Orthostatische Hypotonie	X			
Bencyclan	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		X
Benzbromaron	Wirkungsverminderung von Benzbromaron	X	X		
Beta-Acetyldigoxin	Herzrhythmusstörungen begünstigt				X
Betablocker	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
Betablocker	Impotenz		X		

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortsetzung Tabelle 2. Wechselwirkungen der Diuretika

Arzneimittel	Auswirkung	H	SA	SC	SP
Betablocker/Auge	Blutdruckabfall verstärkt		X		
Betasymphomimetika	Hypokaliämie verstärkt	X	X	X	
Betasymphomimetika-Inhalate	Hypokaliämie	X	X	X	
Buflomedil	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		X
Butazone	Hyperkaliämie				X
Calcifediol	Hyperkaliämie, erhöhtes Risiko	X			
Calcitriol	Hyperkaliämie, erhöhtes Risiko	X			
Calcitriol, extern	Kombination meiden, Serumcalciumspiegel kontrollieren	X			
Calciumantagonisten (DHP)	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Calciumantagonisten (Verapamiltyp)	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Calciumhaltige Antazida	Hyperkaliämie	X			
Calciumpräparate	Hyperkaliämie	X			
Capreomycin	Nierenschaden			X	
Carbenoxolon	Wirkungsverminderung von Carbenoxolon				X
Carbenoxolon	Hypokaliämie verstärkt	X		X	
Cephalosporine	Nierenschaden			X	
Cefmenoxim	Niereninsuffizienz		X		
Cefoxitin	Erniedrigte Spiegel von Cefoxitin		X	X	
Chinidin	Wirkungssteigerung von Chinidin				X
Chinidin	Erhöhte Spiegel von Chinidin		X		
Chinidin	Verzögerte Ausscheidung von Chinidin	X			
Chloralhydrat	Blutdrucksteigerung		X	X	
Chlorphenethazin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Chlorpropamid	Hyponatriämie	X			
Cicletanin	Blutdruckabfall verstärkt, Hypokaliämie, Kombination meiden	X	X	X	
Ciclosporin	Hyperkaliämie, Kombination meiden				X
Ciclosporin	Gicht, Nierenschaden, Kombination meiden	X			X
Cidofovir	Nierenschaden, Kombination meiden			X	
Cisaprid	Kombination meiden, Kaliumverlust mit nachfolgenden Arrhythmien möglich	X		X	
Clofibrat	Hyponatriämie	X			
Clonidin/Clonidin(Auge)	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Clozapin	Agranulozytoserisiko evtl. erhöht, Kombination meiden	X		X	
Cumarin-Antikoagulanzen	Wirkungsverminderung von Cumarin-Antikoagulanzen	X	X		
Cumarin-Antikoagulanzen	Wirkungssteigerung, Blutungsneigung von Cumarin-Antikoagulanzen			X	
Curare-artige Mittel	Neuromuskuläre Blockade verstärkt und verlängert	X	X	X	
Cyclophosphamid	Blutbildungsstörung verstärkt, vor allem Granulozytopenie, erhöhte Spiegel von Cyclophosphamid		X		
Cyclophosphamid	Agranulozytose, Blutbildungsstörung	X			
Detajmium	Toxizitätssteigerung von Detajmium				X
Detajmium	Wirkungsverminderung von Detajmium	X	X		
Diazoxid	Blutdruckabfall, Hyperglykämie	X			
Diflunisal	Wirkungsverminderung des Diuretikums			X	
Digoxin	Herzrhythmusstörungen begünstigt				X
Dihydralazin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Dihydrotachysterol	Hyperkaliämie	X			
Diisopropylamin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Dimenhydrinat	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Disopyramid	Blutdruckabfall verstärkt		X		
Disopyramid	Wirkungsverminderung bei Hypokaliämie	X		X	
Diuretika	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortsetzung Tabelle 2. Wechselwirkungen der Diuretika

Arzneimittel	Auswirkung	H	SA	SC	SP
Famciclovir	Erhöhte Spiegel des aktiven Metaboliten	X			
Felodipin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Fludrocortison	Hypokaliämie verstärkt	X	X		
Fluorouracil	Blutbildungsstörung verstärkt, vor allem Granulozytopenie, erhöhte Spiegel von Fluorouracil		X		
Fluorouracil	Agranulozytose, Blutbildungsstörung	X			
Framycetin, extern	Nierenschaden, Ototoxizität erhöht, Kombination meiden			X	
Gatifloxacin	Torsades de pointes möglich durch Hypokaliämie	X	X	X	
„Glitazone“ (Thiazolidindione)	Wirkungsverminderung von Thiazolidindionen	X	X	X	
„Glinide“ (Nateglinid, Repaglinid)	Wirkungsverminderung von „Gliniden“	X	X	X	
Glucocorticoide	Hypokaliämie verstärkt	X	X	X	
Guanethidin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Guanfacin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Herzglykoside	Wirkungsverminderung bei Hyperkaliämie				X
Herzglykoside	Toxizitätssteigerung bei Kalium- oder Magnesiummangel	X	X	X	
Indapamid	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Indoramin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Indometacin	Hyperkaliämie verstärkt				X
Indometacin	Wirkungsverminderung des Diuretikums	X			
Insulin	Wirkungsverminderung von Insulin	X	X	X	
Insulin	Hyperglykämie, Hyponatriämie	X			
Kaliumcanrenoat	Hyperkaliämie verstärkt				X
Kaliumiodid, hoch dosiert	Hyperkaliämie, bei hohen Iodid-Dosierungen				X
Kaliumpräparate	Herzrhythmusstörungen, Hyperkaliämie, Kombination meiden				X
Kaliumpräparate	Beschleunigte Ausscheidung, Dosierung anpassen		X		
Kaliumsparende Diuretika	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Ketorolac	Hyperkaliämie verstärkt				X
Ketorolac	Wirkungsverminderung des Diuretikums		X		
Labetolol	Orthostatische Dysregulation		X		
Lacidipin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Laxanzien	Hypokaliämie verstärkt	X	X	X	
Lercanidipin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Lithiumsalz	Toxizitätssteigerung von Lithiumsalzen	X	X		X
Lithiumsalz	Erhöhte Spiegel von Lithiumsalzen	X		X	
Mefenaminsäure	Hyperkaliämie				X
Mefenaminsäure	Wirkungsverminderung des Diuretikums			X	X
Mesalazin	Wirkungsverminderung des Diuretikums			X	
Metformin	Wirkungsverminderung	X	X	X	
Methotrexat	Blutbildungsstörung verstärkt, vor allem Granulozytopenie, erhöhte Spiegel		X		
Methotrexat	Agranulozytose, Blutbildungsstörung	X			
Methyldopa	Wechselseitige Wirkungssteigerung	X	X		
Metildigoxin	Herzrhythmusstörungen begünstigt				X
Molsidomin	Blutdruckabfall verstärkt	X			
Morphin	Orthostatische Hypotonie, Wirkungsverstärkung des Diuretikums		X		
Moxonidin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Neomycin	Nierenschaden, Ototoxizität			X	
Nicergolin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Nicotinsäure-Derivate	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Nimodipin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Nitropräparate	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	

Fortsetzung Tabelle 2. Wechselwirkungen der Diuretika

Arzneimittel	Auswirkung	H	SA	SC	SP
Nitroprussid	Blutdruckabfall verstärkt		X	X	
Norepinephrin	Wirkungsverminderung von Norepinephrin	X	X	X	
NSAR	Akutes Nierenversagen bei hypovolämischen Patienten			X	
NSAR	Hyperkaliämie				X
NSAR	Wirkungsverminderung des Diuretikums	X	X	X	
Paromomycin	Nierenschaden, Ototoxizität			X	
Pentoxifyllin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Phenothiazine	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		X
Phenothiazine	Orthostatische Hypotonie	X			
Phenoxybenzamin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Phenylbutazon	Wirkungsverminderung des Diuretikums	X	X	X	X
Pholedrin	Wirkungsverminderung		X		
Platinhaltige Zytostatika	Nierenschaden, Ototoxizität verstärkt			X	
Prednimustin	Hypokaliämie verstärkt		X	X	
Prenylamin	Kammerflimmern durch Kaliummangel, ventrikuläre Tachyarrhythmie		X		
Probenecid	Wirkungsverminderung von Probenecid	X	X		
Probenecid	Wirkungsverminderung des Diuretikums			X	
Probenecid	Wirkungsverstärkung des Diuretikums	X			
Procainamid	Blutdruckabfall	X			
Psychopharmaka	Blutdruckabfall verstärkt		X	X	X
Reboxetin	Hypokaliämie	X	X	X	
Reserpin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
Salicylate	ZNS-Toxizität verstärkt durch hohe Salicylat-Dosierungen	X	X	X	
Saluretika	Blutdruckabfall verstärkt	X		X	X
Saluretika	Elektrolytstörung verstärkt			X	
Schleifendiuretika	Blutdruckabfall verstärkt		X		X
Schleifendiuretika	Elektrolytstörung verstärkt	X	X		
Schleifendiuretika	Hypokaliämie	X			
Sertindol	Hypokaliämie verstärkt, Kombination meiden (Kontraindikation)	X	X	X	
Sotalol	Herzrhythmusstörungen (Hypokaliämie-bedingt)	X	X	X	
Sulfinpyrazon	Wirkungsverminderung	X	X		
Sulfonylharnstoffe	Wirkungsverminderung	X	X	X	
Sulfonylharnstoffe	Hyperglykämie			X	
Sulfonylharnstoffe	Hyponatriämie	X			
Sulindac	Wirkungsverstärkung des Diuretikums	X			
Suxamethonium	Neuromuskuläre Blockade verstärkt	X			
Tacrolimus	Hyperkaliämie verstärkt, Kombination meiden				X
Terfenadin	EKG-Veränderungen, QT-Verlängerung bei Hypokaliämie, Kombination meiden	X	X	X	
Tetracycline	Nierenschaden		X		
Theophyllin	Wirkungsverstärkung des Diuretikums	X	X	X	
Theophyllin	Veränderte Spiegel			X	
Thiazid-Diuretika	Blutdruckabfall verstärkt		X		X
Thiazid-Diuretika	Elektrolytstörung			X	
Thiazid-Diuretika	Hypokaliämie			X	
Tizanidin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Tizanidin	Bradykardie	X	X	X	
Tobramycin (Inhalat)	Kombination meiden			X	
Toremifen	Hyperkalziämie	X			
Tranlycypromin	Blutdruckabfall	X			
Trapidil	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortsetzung Tabelle 2: Wechselwirkungen der Diuretika

Arzneimittel	Auswirkung	H	SA	SC	SP
Triamcinolon, mukosal	Hypokaliämie verstärkt		X		
Triamteren	Hyperkaliämie verstärkt				X
Trifluoperazin	Orthostatische Dysregulation	X			
Trimazosin	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Trimethoprim	Hyponatriämie	X			
Trimethoprim/Sulfonamid	Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura bei alten Patienten	X			
Urapidil	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	
Vasodilatoren	Blutdruckabfall verstärkt	X	X	X	X
Verteporfin	Verstärkte Photosensibilisierung	X			
Viquidil	Blutdruckabfall verstärkt	X	X		
Vitamin D ₃	Hyperkalziämie (erhöhtes Risiko bei Hypoparathyreodismus)	X			
Zytostatika	Verlängerte Leukopenie	X			

Tab. 3. Nebenwirkungen der Diuretika (H = Hydrochlorothiazid, SA = Saluretika, SC = Schleifendiuretika, SP = Spironolacton)

		H	SA	SC	SP
Atemwege	Allergisches Lungenödem	X	X		
	Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten, Nasenbluten, Nasenlaufen, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis	X			
Blut/Lymph	Agranulozytose, Anämie, Blutbildungsstörung, Leukopenie, Thrombozytopenie	X	X	X	
	Agranulozytose, Anämie, aplastische Anämie, Blutbildungsstörung, Hämolyse, hämolytische Anämie	X	X		
	Hämolytische Anämie (infolge Antikörperbildung gegen Thiazid), Neutropenie, Petechien, Purpura	X			
Haut und Haare	Hautausschlag, allergische Hautreaktion	X	X	X	X
	Urtikaria	X	X		X
	Lupus-erythematoses-ähnliches Syndrom, Pruritus	X	X	X	
	Erythem, Photosensibilisierung, Lichtdermatose	X	X		
	Epidermolysis, Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, makulopapulöses Exanthem, Hauttrockenheit	X			
Herz/Kreislauf	Unerwünschter Blutdruckabfall, orthostatische Hypotonie	X	X	X	X
	Orthostatische Dysregulation, Palpitationen	X	X		X
	Embolie, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufversagen, Ödem (bei missbräuchlichem Dauergebrauch), Synkope, Thrombose (durch Hypovolämie bedingt), Vaskulitis	X	X	X	
	EKG-Veränderungen	X	X		
	Blässe, Brustschmerzen, Retrosternalschmerz, Venenthrombose	X			
Nervensystem	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwächezustand	X	X	X	X
	Einschränkung des Reaktionsvermögens	X	X		X
	Nervosität	X			X
	Arzneimittelmisbrauch – Abusus aus kosmetischen Gründen	X	X	X	
	Bewusstseinsstörung, Koma durch schwere Kaliumverluste	X		X	
	Benommenheit, Krampfanfälle bei starker Diurese, Lethargie, Parästhesien, Somnolenz, Verwirrtheit – bei starker Diurese	X	X		
	Depression, Libidoverlust, Neuropathie, Schlafstörungen, Sensibilitätsstörung	X			
Sinnesorgane	Schwindel, Sehstörungen	X	X	X	X
	Augentrockenheit, Drehschwindel	X	X	X	
	Hörstörung, Tinnitus			X	
	Kurzsichtigkeit (Verschlechterung), Störungen des Geschmacksinns (bitter), verschwommenes Sehen	X			
Stützapparat	Muskelkrampf, Muskelverspannung		X	X	X
	Muskelschmerz, -schwäche, Wadenkrämpfe	X	X	X	
	Myopathie	X		X	
	Muskelzuckungen			X	
	Arthralgie, Gliederschmerzen	X			

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortsetzung Tabelle 3. Nebenwirkungen der Diuretika

(H = Hydrochlorothiazid, SA = Saluretika, SC = Schleifendiuretika, SP = Spironolacton)

		H	SA	SC	SP
Systemreaktion	Fieber	X	X	X	X
	Allergische Reaktion	X	X	X	
	Anaphylaktische Reaktion	X		X	
	Anaphylaktischer Schock, Schock			X	
	Verschlechtertes Befinden, Kreuzallergie mit Sulfonamiden und Sulfonylharnstoffen, Schüttelfrost	X			
Verdauungsorgane	Brechreiz, Diarrhö, Magen-Darm-Störung, Mundtrockenheit	X	X	X	X
	Abdominalschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gamma-GT erhöht, Übelkeit	X	X		X
	Ikterus		X	X	
	Leberschaden, Transaminasenanstieg			X	
	Cholezystitis (bei bestehender Cholelithiasis), Pankreatitis, Amylase erhöht, Abdominalspasmen, Cholestase, Ileus (auch Subileus), Ileus (paralytischer), LDH-Erhöhung, Magenkrämpfe, Magenschmerz, Oberbauchbeschwerden, Obstipation	X	X		
(intrahepatischer) Ikterus, akute Pankreatitis, Speicheldrüsenentzündung	X				
Harn- und Geschlechtsorgane	Harnstoffpiegelerhöhung, Nephritis (akut interstitielle), Serumcreatininanstieg	X	X	X	
	Azotämie, Harnverhaltung (Verschlechterung einer Harnabflussbehinderung), Miktionsstörung			X	
	Glukosurie, Impotenz, Nierenversagen (akutes)	X	X		
	Nierenschmerzen, Nykturie, Pollakisurie, Polyurie	X			
Endokrinium/ Stoffwechsel	Hyperkaliämie				X
	Hyponatriämie, Elektrolytstörung, Durst	X	X	X	X
	Alkalose (metabolische)		X	X	
	Azidose (metabolische)				X
	Azidose (metabolische, bei Diabetikern)	X			
	Gichtanfall (bei Disposition), Glucosetoleranzstörung, Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Magnesium-Mangel	X	X	X	
	Exsikkose, Hypokalziämie			X	
	Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperkalziämie	X	X		
Sonstiges	Gewichtsabnahme, Exsikkose, Gynäkomastie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion	X			
	Unterkühlung (im Senium als Folge einer Hyponatriämie)	X	X	X	
	Mangelnde Wirkung (ggf. Kombinationstherapie erforderlich), Beeinträchtigung von Schilddrüsenfunktionstests	X			

zu „100er“-Packungen, gerundet, August 2005).

Die Verordnungszahlen sind dem Arzneiverordnungsreport 2003 [7] entnommen und sollen einen Anhaltspunkt für den Erprobungsgrad der Substanzen bieten.

Diuretics for the treatment of hypertension and edema – cost-effective therapeutic alternatives according to § 115c SGB V.

According to the German act on limitation of medication expenditure (Arzneimittelausgabenbegrenzungsgesetz [AABG]) and § 115c of the code of social law (Sozialgesetzbuch [SGB] V), a more cost-effective therapy must be proposed when a patient is discharged from hospital. The present table on diuretics is to be seen as a decision support for an aut-simile substitution. It

has been compiled by the AABG working group of the Federal Association of German Hospital Pharmacists (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker [ADKA e.V.]). The primary publication took place in Krankenhauspharmazie 2005;26:471–80.

Literatur

1. ALLHAT-Studie: Diuretikum besser als neue Antihypertensiva. Arznei-Telegramm 2003;34:1–2.
2. Lacourciere Y, Poirier L. Antihypertensive effects of two fixed-dose combinations of losartan and hydrochlorothiazide versus hydrochlorothiazide monotherapy in subjects with ambulatory systolic hypertension. Am J Hypertens 2003;16:1036–42.
3. Chlortalidon (Hygroton) oder Hydrochlorothiazid (Esidrix u. a.)? Arznei-Telegramm 2003;34:19.

4. Arzneimittelkursbuch 2002/2003. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags GmbH, 2002: 556–81.
5. Erdmann E (Hrsg.). Herzinsuffizienz. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005:199–209.
6. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002;4:507–13.
7. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport 2003. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004:471–2.
8. Erdmann E (Hrsg.). Herzinsuffizienz. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005:265–99.
9. Krämer I. § 115c SGB V gemäß Arzneimittelausgabenbegrenzungsgesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202–7.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

Diabetes mellitus Typ 2

Pioglitazon senkt kardiovaskuläre Sterblichkeit

Die zusätzliche Therapie mit Pioglitazon reduzierte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankung die Gesamtsterblichkeit sowie die Anzahl nicht tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Dieser Effekt könnte auf einer Steigerung der Insulin-Sensitivität bei den Patienten beruhen. Die Ergebnisse der Proactive-Studie wurden auf einer im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von Takeda veranstalteten Pressekonferenz in Dresden im Oktober 2005 vorgestellt.

In Deutschland leiden etwa 10% der Bevölkerung an manifestem Diabetes mellitus Typ 2. Diese Patienten sind unter anderem durch makrovaskuläre/kardiovaskuläre Komplikationen gefährdet, die zu der steigenden Diabetes-bedingten Sterblichkeit entscheidend beitragen. Das zentrale *Bindeglied* hier und somit ein wichtiger *Risikofaktor* dieser Patienten scheint die *Insulin-Resistenz* zu sein. Sie führt nicht nur zu den bekannten Veränderungen im Glucose- und Fett-Stoffwechsel, sondern unter anderem auch zu Veränderungen der Gefäßfunktion.

Die Insulin-Resistenz kann medikamentös mit oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Thiazolidindione beeinflusst

werden. Thiazolidindione sind Agonisten am PPAR- γ -Rezeptor (PPAR- γ , peroxisomaler Proliferator-aktivierter Rezeptor Subtyp γ). Der PPAR- γ -Rezeptor ist ein transkriptionsregulierender Rezeptor im Zellkern, der in einer Vielzahl von Geweben vorkommt. Die Aktivierung ist beispielsweise

- im Fettgewebe mit gesteigerter Adipozytendifferenzierung und
- in der Muskulatur mit gesteigerter Glucose-Aufnahme und -Verwertung verbunden.

Darüber hinaus könnten folgende Wirkungen, die bei einer Aktivierung dieses Rezeptors mit Thiazolidindionen nachgewiesen wurden, interessant sein: In den Gefäßen wurde eine verbesserte

Endothelfunktion, eine antiinflammatorische Wirkung und eine Stabilisierung von Plaques beobachtet. In vitro und in vivo wurden so bereits günstige Effekte der Thiazolidindione auf die *Pathogenese der Arteriosklerose* nachgewiesen.

In einer aktuellen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurde nun untersucht, ob die zusätzliche Therapie mit dem Thiazolidindion *Pioglitazon* (Actos®) in der Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 makrovaskuläre/kardiovaskuläre Risiken und damit Folgeereignisse reduzieren kann. In diese Studie wurden 5238 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert zusätzlich zu jeweils bestehender, den aktuellen Empfehlungen entsprechender medikamentöser Behandlung der Glucose-Stoffwechselstörung und der kardiovaskulären Erkrankung entweder

- Pioglitazon (15 mg/d, auftitriert bis 45 mg/d, n=2605) oder
- Placebo (n=2633).

Zu Studienbeginn nahmen jeweils 62% der Patienten Metformin oder Sulfonylharnstoffe (Mono- und Kombinationstherapie) ein, 30% der Patienten injizierten Insulin. Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten durchschnittlich 34,5 Monate behandelt.

Der *primäre Endpunkt* war zusammengesetzt aus den Ereignissen Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention und Revaskularisation von Beinarterien sowie Beinamputation oberhalb des Knöchels. Dokumentiert wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Erreichen eines der Ereignisse. Der wichtigste *sekundäre Endpunkt* – der kardiovaskuläre Endpunkt – setzte sich aus den Ereignissen Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammen.

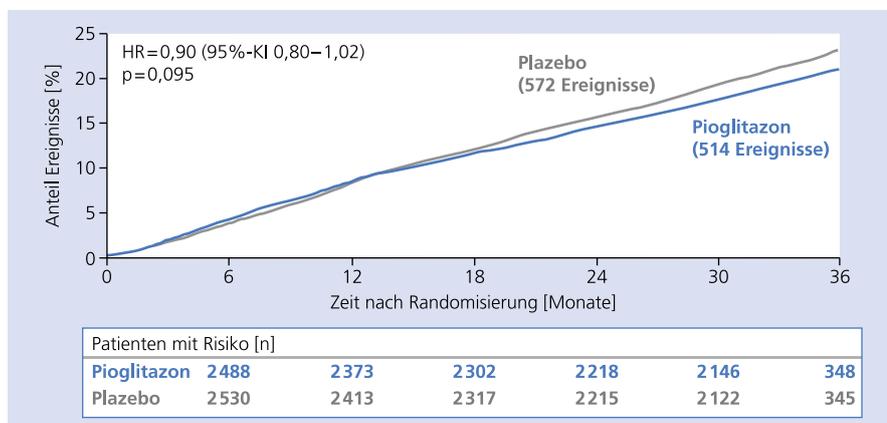


Abb. 1. Einfluss der zusätzlichen Pioglitazon-Behandlung auf den primären zusammengesetzten Endpunkt (Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention und Revaskularisation von Beinarterien sowie Beinamputation oberhalb des Knöchels) (Kaplan-Meier-Analyse, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall) [nach Dormandy JA, et al. 2005]

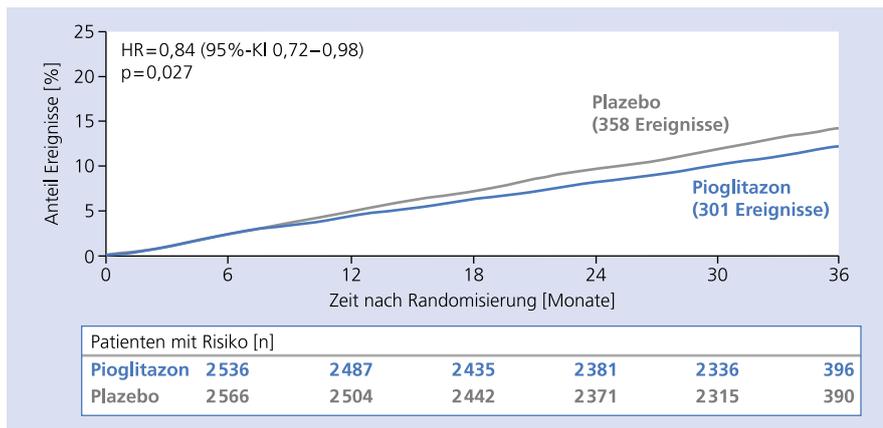


Abb. 2. Einfluss der zusätzlichen Pioglitazon-Behandlung auf den kardiovaskulären Endpunkt (Tod aufgrund aller Ursachen, nichttödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) (Kaplan-Meier-Analyse, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall) [nach Dormandy JA, et al. 2005]

Tab. 1. Einfluss der zusätzlichen Behandlung mit Pioglitazon auf verschiedene Stoffwechselformparameter (mediane Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert, soweit nicht anders angegeben) [nach Dormandy JA, et al. 2005]

Stoffwechselformparameter	Pioglitazon	Placebo	p-Wert
HbA _{1c} -Wert [% absoluter Veränderung]	-0,8 (-1,6 bis -0,1)	-0,3 (-1,1 bis 0,4)	< 0,0001
Triglycerid-Werte [%]	-11,4 (-34,4 bis 18,3)	1,8 (-23,7 bis 33,9)	< 0,0001
HDL-Cholesteroll-Wert [%]	19,0 (6,6 bis 33,3)	10,1 (-1,7 bis 21,4)	0,003
LDL-Cholesteroll-Wert [%]	7,2 (-11,2 bis 27,6)	4,9 (-13,9 bis 23,8)	< 0,0001
LDL-/HDL-Cholesteroll-Quotient [%]	-9,5 (-27,3 bis 10,1)	-4,2 (-21,7 bis 15,8)	< 0,0001

Ereignisse des primären zusammengesetzten Endpunkts traten in der Pioglitazon-Gruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe, der Unterschied war nicht signifikant (Abb. 1). Für den kardiovaskulären Endpunkt wurde bei Patienten, die zusätzlich Pioglitazon erhielten, ein verglichen mit Placebo signifikant besseres Ergebnis gezeigt: Signifikant weniger Patienten starben, erlitten einen nichttödlichen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall (Abb. 2).

Der HbA_{1c}-Wert und der Triglycerid-Serumspiegel wurden durch die zusätzliche Pioglitazon-Therapie deutlicher gesenkt als bei Placebo-Gabe. Der LDL-Cholesteroll-Wert stieg in der Pioglitazon-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe stärker, insgesamt wurde aber bei gleichzeitig gestiegenem HDL-Cholesteroll-Wert ein deutlicherer Abfall des LDL-/HDL-Cholesteroll-Quotienten in der Pioglitazon-Gruppe festgestellt (Tab. 1).

Bislang unbekannt unerwünschte Wirkungen der zusätzlichen Therapie mit Pioglitazon wurden nicht berichtet;

verglichen mit Placebo trat signifikant häufiger Herzinsuffizienz auf – bedingt durch die bekannte vermehrte Flüssigkeitsretention. Dies führte aber nicht zu einer Übersterblichkeit.

Die zusätzliche Therapie mit Pioglitazon zeigte somit im primären Endpunkt keinen signifikanten Vorteil. Als Erklärung könnte die Abhängigkeit einiger der hier zusammengefassten Ereignisse von verschiedenen Parametern dienen (z. B. Entscheidung zur Revaskularisation von Beinarterien in Abhängigkeit vom behandelnden Arzt). Allerdings dürfte dies bei einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie nicht ausschlaggebend sein und ist als Erklärung unbefriedigend.

Ein deutlicher Nutzen für die Patienten konnte aber bei der ausschließlichen Berücksichtigung der Ereignisse des kardiovaskulären Endpunkts gezeigt werden: 48 Patienten müssen über 3 Jahre behandelt werden, um eines dieser Ereignisse zu vermeiden.

Die Glucose- und Fett-Stoffwechselformparameter und die Blutdruckeinstellung

konnten bei zusätzlicher Therapie mit Pioglitazon weiter verbessert werden, obwohl die Patienten bereits leitliniengerecht medikamentös behandelt wurden. Dies kann aber nicht allein für die gezeigte Risikoreduktion im kardiovaskulären Endpunkt bei mit Pioglitazon behandelten Patienten ausschlaggebend gewesen sein. Möglich scheint eine gesteigerte Insulin-Sensitivität durch die Therapie mit dem Thiazolidindion.

Durch die zusätzliche Behandlung mit Pioglitazon konnte weiterhin bei Patienten die Zeit bis zu einer notwendigen permanenten Therapie mit Insulin im Vergleich zur Gabe von Placebo signifikant verlängert werden: Im Berechnungszeitraum von 3 Jahren bedurften so 11,1% der Patienten in der Pioglitazon- gegenüber 22,0% der Patienten in der Placebo-Gruppe einer permanenten Insulin-Therapie (p < 0,0001).

Mit diesen Ergebnissen wird eine therapeutische Option zur Sekundärprävention makrovaskulärer/kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgezeigt. Die in der Prävention mikrovaskulärer Komplikationen etablierte optimale Blutzucker-Spiegeleinstellung ist hier allein nicht ausreichend ist. Möglicherweise ist der Einsatz des Thiazolidindions auch in der Primärprävention sinnvoll. Bislang liegen allerdings dementsprechende Daten nicht vor. Weitere Studien sind wünschenswert – nicht zuletzt auch, um die Frage nach einem Klasseneffekt der Thiazolidindione beantworten zu können.

Quellen

Prof. Dr. med. Dietrich C. Gulba (Düren), Prof. Dr. med. Kristian Rett (Wiesbaden) und Dr. Georg Lübben (Aachen). Pressekonferenz „Fünf Jahre Pioglitazon – mehr als glykämische Kontrolle: Proactive belegt Reduktion kardiovaskulärer Mortalität bei Typ-2-Diabetes“ veranstaltet von Takeda Pharma im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 7. Oktober 2005.

Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the proactive study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279–89.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Asthma bronchiale

Erhöhtes Sterberisiko durch kurzwirksame, leicht reduziertes Risiko durch langwirksame Beta₂-Sympathomimetika

In einer großen populationsbasierten Fall-Kontrollstudie mit an Asthma bronchiale erkrankten Patienten ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika und Tod aufgrund der Erkrankung an Asthma bronchiale – eher ein leicht protektiver Effekt. Mit kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika war dagegen im langfristigen Verlauf die Letalität leicht erhöht.

Kurzwirksame Beta-Sympathomimetika zur symptomatischen Therapie von Asthma bronchiale werden immer wieder mit gravierenden Nebenwirkungen und Todesfällen in Verbindung gebracht. Mitte der 60er Jahre wurde der nicht-selektive Beta-Adrenozeptoragonist Isoprenalin deshalb vom Markt genommen.

Aber auch für den kurzwirksamen selektiven Beta₂-Adrenozeptoragonisten Fenoterol gibt es Berichte über schwere Nebenwirkungen. Die Datenlage zu diesen Antiasthmatica ist allerdings widersprüchlich – so ergaben sich in einer kürzlich publizierten randomisierten Studie keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse unter den kurzwirksamen Beta₂-Adrenozeptoragonisten. Berichte über ein möglicherweise erhöhtes Letalitätsrisiko unter den relativ neuen langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika gibt es dagegen nicht. In einer Fall-Kontroll-Studie sollten nun lebensverlängernde oder lebensverkürzende Eigenschaften der wichtigsten Antiasthmatica an einer großen, bevölkerungsbasiert ausgewählten Patienten-Gruppe über einen sehr langen Zeitraum untersucht werden.

Dazu wurden von verschiedenen Institutionen in Großbritannien Sterberegister ausgewertet und 532 Patienten im Alter von unter 65 Jahren selektiert, bei denen Asthma bronchiale die wahrscheinlichste Todesursache war. Diesen Patienten stellte man altersgleiche Kontrollpatienten mit Asthma bronchiale gegenüber, die möglichst zum selben Zeitpunkt in der gleichen Klinik wie die verstorbenen an Asthma bronchiale er-

krankten Patienten behandelt wurden. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, wurden Kontrollpatienten mit schwerem Asthma bronchiale ausgewählt. Von allen Patienten wurden aus den Krankenakten der behandelnden niedergelassenen Ärzte alle für die Therapie von Asthma bronchiale relevanten Medikamente aufgelistet, die im Lauf des Lebens verordnet worden waren.

In der Auswertung wurde nach *statistischen Zusammenhängen* zwischen der Einnahme bestimmter *Antiasthmatica* und *Tod durch Asthma bronchiale* gesucht.

Für den Zeitraum vier bis zwölf Monate vor dem Indexdatum ergab sich nach Adjustierung auf Krankheitsdauer, frühere Krankenhausaufenthalte, begleitende chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen oder Anzahl anderer eingenommener Medikamente kein Zusammenhang zwischen Letalität und Einnahme eines Antiasthmaticums.

Im Zeitraum ein bis fünf Jahre vor dem Indexdatum *korrelierte das Sterberisiko* positiv mit der Einnahme von *kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika* (Odds-Ratio [OR] 2,05) und *invers* mit der Einnahme von *Antibiotika* (OR 0,59).

Der Zusammenhang bei den Beta₂-Sympathomimetika war eher auf die Altersklasse 45 bis 64 Jahre beschränkt, bei den Antibiotika profitierten vor allem die unter 45-Jährigen.

Ein *inverser Zusammenhang* zwischen *Letalität* und der Einnahme von oralen *Glucocorticoiden* zeigte sich für die unter 45-Jährigen.

Ein ebenfalls inverser Zusammenhang zwischen Letalitätsrisiko und *langwirk-*

samen Beta₂-Sympathomimetika (meist Salmeterol, z. B. Serevent®) ergab sich für die Einnahme im Zeitraum ein bis fünf Jahre vor dem Indexdatum – allerdings nur im Trend. Im Trend positiv war die Einnahme von Methylxanthinen ein bis fünf Jahre vor dem Tod.

Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien: Bei den langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika ergaben sich keine Anzeichen für ein gesteigertes Letalitätsrisiko, eher war das Risiko etwas vermindert. Dagegen war die Anwendung kurzwirksamer Beta₂-Mimetika mit einem leicht erhöhten Sterberisiko verbunden. Eine Ursache für diesen Zusammenhang ist nicht ersichtlich, so dass hier weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Der inverse Zusammenhang zwischen Tod an Asthma bronchiale und oralen Glucocorticoiden (in dieser Studie beschränkt auf Patienten unter 45 Jahren) bestätigt ebenfalls andere Untersuchungen und unterstreicht die Bedeutung der regelmäßigen Einnahme von Glucocorticoiden.

Erstmalig wurde in dieser Fall-Kontroll-Studie ein leichter schützender Effekt vor dem Tod an Asthma bronchiale durch Antibiotika errechnet, allerdings überwiegend bei Patienten unter 45 Jahren.

Quelle

Anderson HR, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case control study. *BMJ* 2005;330:117–20.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Neuropathische Schmerzen

Kombinationstherapie wirksamer als Monotherapie?

Die Kombination von retardiertem Morphin mit Gabapentin ist wirksamer bei der Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen als die entsprechende Monotherapie. Die Kombinationstherapie hat additive Wirkungen.

Sowohl für Gabapentin (z. B. Neurontin®) als auch für retardierte Opioide wurde die Wirksamkeit in der symptomatischen Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen belegt. Für beide Substanzen gilt allerdings, dass sie bei höheren Dosierungen häufig nicht toleriert werden. Das Nebenwirkungsspektrum der Substanzen unterscheidet sich, die einzige gemeinsame Nebenwirkung ist die Sedierung. Daher war es naheliegend, eine Kombination der beiden Substanzen im Vergleich zu einer Monotherapie zu untersuchen.

Für diese prospektive randomisierte doppelblinde Crossover-Studie wurden 57 Patienten rekrutiert. 35 Patienten hatten eine chronische diabetische Neuropathie und 22 eine postzosterische Neuralgie. 41 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Die jeweiligen Behandlungsphasen erstreckten sich über 5 Wochen. Als aktives Placebo wurde Lorazepam (z. B. Tavor®) in niedriger Dosis (1,6 mg) verwendet. Die Einzeldosis von retardiertem Morphin (z. B. MST®) betrug 30 mg, die Einzeldosis von Gabapentin 300 mg. In der Morphin-Monotherapie-Gruppe betrug die mögliche Höchstdosis 120 mg am Tag, in der Gabapentin-Monotherapie-Gruppe 3 200 mg und in der Kombinations-Gruppe 60 mg Morphin und 2 400 mg Gabapentin.

Die jeweils ersten 3 Wochen einer Behandlungsphase dienten der Dosistitration, in der 4. Woche wurde dann die vom Patienten gewünschte Dosis beibe-

halten und in der 5. Woche das Medikament wieder ausgeschlichen.

Primäres Zielkriterium war die *Schmerzintensität* auf einer Skala zwischen 0 und 10, die dreimal am Tag erfasst wurde. Es wurden die Werte der 4. Woche verwendet, in der die maximal tolerierte Dosis der jeweiligen Studienmedikation eingenommen wurde. Sekundäre Zielkriterien waren Nebenwirkungen und die Ergebnisse im Short-Form McGill Pain Questionnaire (0–45 Punkte).

Die mittlere maximale Dosis von retardiertem Morphin betrug in der Monotherapie 45 mg und in der Kombinationstherapie 34 mg. Die mittlere Dosis von Gabapentin betrug in der Monotherapie 2 200 mg und in der Kombinations-therapie 1 705 mg.

Zu Studienbeginn betrug der mittlere Schmerz-Score 5,72. Mit der jeweiligen Studienmedikation sank er auf: 4,40 mit Placebo, 4,15 mit Gabapentin, 3,70 mit Morphin und 3,06 mit der Kombination von Gabapentin und Morphin. Der *Unterschied* zwischen der Kombination und Placebo sowie der Monotherapie war *statistisch signifikant*.

Die Werte im McGill Pain Questionnaire betragen 14,4 mit Placebo, 10,7 mit Gabapentin, 10,7 mit Morphin und 7,5 mit der Kombinationstherapie.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Gabapentin waren Sedierung, Mundtrockenheit, Schlafstörungen und Angstgefühle, die Hauptnebenwirkungen von Morphin Verstopfung, Sedierung und Mundtrockenheit. Bei der Kombina-

tionstherapie traten *Verstopfung häufiger* auf als bei der Gabapentin-Monotherapie und *Mundtrockenheit häufiger* als bei der Morphin-Monotherapie.

Kommentar

Kliniker in der Schmerztherapie haben intuitiv schon immer gemacht, was in der hier durchgeführten methodisch sehr aufwendigen Studie belegt wurde, nämlich die Kombinationstherapie zweier Substanzen bei der Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen mit *unterschiedlichem Wirkungsmechanismus*. Die hier vorliegende Studie zeigt nicht nur, dass die Kombination von retardiertem Morphin mit Gabapentin *besser wirksam* ist als die entsprechende Monotherapie, sondern zeigt auch eine *überadditive Wirkung*, da die in der Kombinationstherapie notwendigen *Dosierungen eindeutig niedriger* waren als die Dosierungen in der Monotherapie. Bemerkenswert an der hier durchgeführten Studie ist der Einsatz eines aktiven Placebos, also einer Substanz, die zur leichten Sedierung führt und damit nicht zu leicht als Placebo identifiziert werden kann. Einziger Wermutstropfen ist die erhöhte Rate an Verstopfung und Mundtrockenheit mit der Kombinationstherapie verglichen mit der Monotherapie. Dies ist aber gemessen an den niedrigen Dosierungen der Kombinationstherapie und den damit auch geringeren Kosten zu verschmerzen.

Quelle

Gilron I, et al. Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324–34.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Therapiehinweise

Neurokinin-Rezeptorantagonist

Aprepitant auch bei moderat emetogener Chemotherapie empfohlen

Der Neurokinin-Rezeptorantagonist Aprepitant wird in den neuen Behandlungsempfehlungen der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) nun auch bei moderat emetogener Chemotherapie zusätzlich zu Serotonin-Antagonisten und Glucocorticoden empfohlen. In einer prospektiven randomisierten doppelblind durchgeführten Studie konnte die Wirksamkeit bei dieser Indikation sowohl beim akuten als auch beim verzögerten Erbrechen gezeigt werden, wie bei einem von MSD Sharp & Dohme unterstützten Satellitensymposium im Rahmen der 13. European Cancer Conference (ECCO) Anfang November 2005 in Paris berichtet wurde.

Die Wirksamkeit des Neurokinin-Rezeptorantagonisten Aprepitant bei hochemetogener Chemotherapie, zusätzlich zu Serotonin-Antagonisten und Dexamethason gegeben, war in drei Phase-III-Studien gezeigt worden. Nun liegen Daten zur Wirkung bei moderat emetogener Chemotherapie in publizierter Form vor.

In einer prospektiven randomisierten doppelblind durchgeführten multizentrischen internationalen Studie wurden Frauen mit Mammakarzinom eingeschlossen, die mit einer mäßig emetogenen Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin) behandelt wurden. Das Dosierungsschema ist in **Tabelle 1** aufgeführt. In einem Tagebuch notierten die Patientinnen Daten zu Übelkeit und Erbrechen und eventuell erforderlicher zusätzlicher antiemetischer Medikation.

Tab. 1. Behandlungsregime mit und ohne Aprepitant (Emend®) bei Patientinnen unter mäßig emetogener Chemotherapie

	Tag 1	Tag 2 und 3
Aprepitant-Gruppe (n = 438)	Aprepitant 125 mg p.o. Ondansetron 16 mg p.o. Dexamethason 12 mg p.o.	Aprepitant 80 mg p.o. Plazebo
Kontroll-Gruppe (n = 428)	Plazebo Ondansetron 16 mg p.o. Dexamethason 20 mg p.o.	Plazebo Ondansetron 16 mg p.o.

Tab. 2. Ansprechen auf Aprepitant bei Frauen mit mäßig emetogener Chemotherapie nach dem ersten Zyklus

	Aprepitant	Kontroll-Gruppe	p-Wert
Nach 120 h			
Vollständiges Ansprechen	51 %	42 %	0,015
Kein Erbrechen	76 %	59 %	<0,001
Keine Bedarfsmedikation	59 %	56 %	Nicht signifikant
0 bis 24 h			
Vollständiges Ansprechen	76 %	69 %	0,034
Kein Erbrechen	88 %	77 %	<0,001
Keine Bedarfsmedikation	83 %	80 %	Nicht signifikant
24 bis 120 h			
Vollständiges Ansprechen	55 %	49 %	0,064
Kein Erbrechen	81 %	69 %	<0,001
Keine Bedarfsmedikation	63 %	60 %	Nicht signifikant

Tab. 3. Ansprechen auf Aprepitant bei Frauen mit mäßig emetogener Chemotherapie in Zyklus 2 bis 4

	Aprepitant	Kontroll-Gruppe
Zyklus 2	53,8 %	39,4 %
Zyklus 3	54,1 %	39,3 %
Zyklus 4	55,0 %	38,4 %
Keine Bedarfsmedikation	59,0 %	56,0 %

togener Chemotherapie in publizierter Form vor.

In einer prospektiven randomisierten doppelblind durchgeführten multizentrischen internationalen Studie wurden Frauen mit Mammakarzinom eingeschlossen, die mit einer mäßig emetogenen Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin) behandelt wurden. Das Dosierungsschema ist in **Tabelle 1** aufgeführt. In einem Tagebuch notierten die Patientinnen Daten zu Übelkeit und Erbrechen und eventuell erforderlicher zusätzlicher antiemetischer Medikation.

Primärer Endpunkt war vollständiges Ansprechen definiert als kein Erbrechen und keine Begleitmedikation in den ersten 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie in Zyklus 1. **Sekundärer Endpunkt** war ein durchschnittlicher Score von mehr als 6 von 7 Punkten im Functional Living Index Emetis Fragebogen.

Von den zwischen Oktober 2002 und Dezember 2003 in die Studie aufgenommenen 866 Patientinnen konnten 857 ausgewertet werden.

Nach der modifizierten Intention-to-treat-Analyse sprachen signifikant mehr Frauen in der Aprepitant-Gruppe als in der Kontroll-Gruppe vollständig an. Aprepitant war sowohl in den ersten 24 Stunden als auch in den nächsten 5 Tagen überlegen (**Tab. 2**). Im Fragebogen gaben signifikant mehr Patientinnen in der Aprepitant-Gruppe an, dass ihr tägliches Leben nicht oder minimal

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

beeinflusst wurde. Besser beurteilt wurde die Aprepitant-Wirkung auf das Erbrechen, während sich in der Wirkung auf die Übelkeit kein Unterschied zur Kontroll-Gruppe ergab.

Bei Patientinnen, die im ersten Zyklus auf die Behandlung angesprochen hatten, wurde die Studie über die folgenden Zyklen weitergeführt (n=744, 85,9%). 650 Frauen beendeten alle vier Zyklen. In der Aprepitant-Gruppe sprachen über die vier Zyklen signifikant mehr Patientinnen auf die Behandlung an als in der Vergleichs-Gruppe (Tab. 3). Auch hier unterschied sich die Häufigkeit der Übelkeit in den beiden Gruppen nicht. Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig. In der Kontroll-Gruppe wurde häufiger Obstipati-

on beobachtet, in der Aprepitant-Gruppe kam es im ersten Zyklus vermehrt zu Dyspepsien.

Aprepitant war bei Patienten mit hochemetogener Therapie im Juni 2004 von der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) als Erstlinienbehandlung in Kombination mit konventioneller Therapie für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie in die Empfehlungen zur Prophylaxe von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen aufgenommen wurden. Seit September 2005 wird Aprepitant nun auch zur Prophylaxe bei Patienten empfohlen, die mit einer moderat emetogenen Chemotherapie behandelt werden.

Quellen

- Mario Di Palma, Satellittensymposium „Advances in Cancer Care: Novel Therapeutic Options“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der ECCO 13, Paris, 1. November 2005.
- Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822–30.
- Herrstedt J, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:1548–55.
- Kris MG, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:85–96. www.mascc.org

sh

Fortgeschrittenes follikuläres B-Zell-Lymphom

Hohe Ansprechrate unter Radioimmuntherapie

Patienten mit einem fortgeschrittenen niedriggradigen follikulären B-Zell-Lymphom sprechen gut auf eine Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Tositumomab an. Die Verträglichkeit der Therapie war zufrieden stellend.

Follikuläre Lymphome bilden den Hauptanteil der Gruppe der indolenten B-Zell-Lymphome. Sie wachsen langsam und bleiben lange Zeit asymptomatisch, so dass sich die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in generalisierten Stadien befinden (Stadium III, meist sogar Stadium IV mit Knochenmarkbefall). Während die lokalisierte Form (Stadium I und II) häufig noch durch gezielte Bestrahlung geheilt werden kann, ist dies im generalisierten Stadium nicht mehr möglich. Allerdings kann beispielsweise durch die Kombination von Chemotherapie mit monoklonalen Antikörpern, die gegen die CD20-Antigene von B-Zellen gerichtet sind, das krankheitsfreie Überleben verbessert werden.

Auch mit der Radioimmuntherapie wurden schon gute Erfolge erzielt. Bei der Radioimmuntherapie werden radioaktive Isotope an tumortypische Antikörper gekoppelt, wodurch die Strahlung weit-

gehend selektiv an die Krebszellen gebracht wird.

¹³¹I-Tositumomab ist bereits zugelassen für die Behandlung rezidivierender oder therapierefraktärer niedrigmaligner Lymphome (USA, Bexxar®). Tositumomab ist ein muriner IgG2 monoklonaler Antikörper, der selektiv an CD20 auf den Oberflächen von gesunden und malignen B-Zellen bindet. In einer offenen Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von ¹³¹I-Tositumomab in der Erstbehandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms untersucht.

In die Phase-II-Studie waren 76 konsekutive Patienten mit einem niedriggradigen B-Zell-Lymphom im Ann-Arbor-Stadium III oder IV einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre, die mediane Zeit zwischen Diagnose und Beginn der Radioimmuntherapie lag bei 8 Monaten. Bei 64 Patienten war das Knochenmark befallen. Die Applikation von ¹³¹I-Tositumomab erfolgte nach

dem Bexxar-Schema, bei dem im ersten Durchgang Tositumomab plus ¹³¹I-Tositumomab zu dosimetrischen Zwecken und 1 bis 2 Wochen später Tositumomab plus ¹³¹I-Tositumomab in therapeutischer Dosierung i. v. gegeben wurde (Gesamtstrahlendosis = 75 cGy).

95 % der Patienten sprachen auf die Therapie an, 75 % der Patienten hatten eine komplette Remission.

Bei Patienten, bei denen in den Knochenmarkzellen per PCR-Reaktion eine Translokation des BCL2-Gens festgestellt worden waren, zeigten 80 % der Patienten mit komplettem Ansprechen auch ein molekulares Ansprechen (Verschwinden der BCL2-Mutationen).

Nach einem medianen Follow-up von 5,1 Jahren errechnete sich eine 5-Jahresrate für das progressionsfreie Überleben von 59 % und ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,1 Jahren.

Die jährliche Rückfallrate ging mit fortschreitender Beobachtungszeit zurück: um 25 % im ersten, 13 % im zweiten und 12 % im dritten Jahr. Nach 3 Jahren betrug die Rückfallrate 4,4 %. Von den 57 Patienten mit komplettem Ansprechen blieben 40 in Remission über 4,3 bis 7,7 Jahre.

Hämatologisch-toxische Nebenwirkungen traten häufig auf, waren aber insgesamt moderat. Kein Patient benötig-

te Transfusionen oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Myelodysplastische Syndrome oder febrile Neutropenien traten nicht auf.

Die in dieser Studie an bisher unbehandelten Patienten mit einem follikulären B-Zell-Lymphom gefundenen Ansprechraten liegen höher als in Studien mit ¹³¹I-Tositumomab an bereits chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass sich die Radioimmuntherapie gerade für die Erstbehandlung eines follikulären Lymphoms eignet. Dabei ergab sich in Multivarianzanalysen lediglich bei Patienten mit Knochenmarkbeteiligung ein verkürztes progressionsfreies Überleben. Allerdings entwickelten 63 % der Patienten Anti-Maus-Antikörper. In Studien mit chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten lag diese Rate nur bei 10 %, was wohl mit der herabgesetzten Immunkompetenz dieser Patienten zusammenhängt. Die Entwicklung von

Anti-Maus-Antikörpern könnte sich möglicherweise negativ auf das Therapieresultat auswirken. Der Einsatz von humanen oder humanisierten Antikörpern hat aber den Nachteil, dass durch die längere Halbwertszeit dieser Moleküle eine ungewollt längere Bestrahlungszeit auch bei gesunden Organen auftritt.

Kommentar

In einem begleitenden Kommentar im New England Journal wird die neue Therapieoption der Radioimmuntherapie bei fortgeschrittenem follikulärem B-Zell-Lymphom prinzipiell als Bereicherung gewürdigt. Die Sicherheitsdaten seien überzeugend, nicht dagegen die Wirksamkeitsdaten. Zum einen sind die Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren nicht repräsentativ für die normalerweise über 60-jährigen Lymphom-Patienten. Außerdem

lässt eine fehlende Kontrollgruppe keine Aussage über den Krankheitsverlauf unter anderen, etablierten Therapieformen zu – beispielsweise „Watchfull-waiting“, Monotherapie mit Chlorambucil (Leukeran®), Fludarabin (Fludara®) oder Rituximab (MabThera®) oder milden Kombinationsschemata. Erst in einer prospektiven Doppelblindstudie wird man den therapeutischen Wert dieser neuen Behandlungsmethode erkennen können.

Quellen

Kaminski MS, et al. ¹³¹I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441–9.

Connors JM. Radioimmunotherapy – hot new treatment for Lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:496–8.

Dr. Barbara Kreuzkamp, München

Fieber unbekannter Ursache

Caspofungin nach allogener Stammzelltransplantation als Zweittherapie wirksam

Das Echinocandin Caspofungin war bei 31 Patienten mit Fieber unklarer Genese oder invasiver Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation als Zweittherapie nach Versagen von Amphotericin B oder einer anderen antimykotischen Ersttherapie wirksam. Zwischen Caspofungin und Ciclosporin wurden keine klinisch bedeutsamen Interaktionen beobachtet.

Bisherige Standardtherapie bei invasiven Mykosen ist Amphotericin B. In einer retrospektiven Analyse wurde nun die Zweitbehandlung mit dem Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) bei 31 Patienten, die nach myeloablativer Konditionierungs-Behandlung und anschließender allogener Stammzelltransplantation trotz antimykotischer Prophylaxe mit Azol-Antimykotika an Fieber unklarer Genese (n=16) oder an einer invasiven Pilzinfektion (n=15) litten, untersucht.

Alle Patienten erhielten eine begleitende immunsuppressive Therapie gegen Abstoßungsreaktionen, überwiegend mit

Ciclosporin (n=23), hoch dosiertem Prednisolon (n=13) oder monoklonalen Antikörpern (n=4).

Die antimykotische Erstbehandlung erfolgte bei 22 Patienten mit Amphotericin B (bei 5 Patienten liposomales Amphotericin B) und bei 9 Patienten mit Azol-Antimykotika. Diese Therapie war bei 21 Patienten nicht wirksam, 20 Patienten vertrugen sie nicht (Auftreten einer Niereninsuffizienz und im Einzelfall zusätzlicher Lebertoxizität).

Alle Patienten, die nach Versagen dieser Therapie individuell mit Caspofungin behandelt worden waren, wurden retrospektiv in diese Analyse aufgenommen.

24 dieser Patienten hatten eine Neutropenie, im Mittel über 14 Tage vor Beginn der Caspofungin-Therapie.

Die Caspofungin-Dosierung (initial 70 mg) betrug bei der Mehrzahl der Patienten 50 mg täglich, 5 Patienten erhielten wegen erhöhter Bilirubin-Werte eine reduzierte Dosis von 35 mg täglich. Caspofungin wurde über 2 bis 71 Tage (im Mittel 13 Tage) gegeben.

Am Ende der Therapie erreichten 14 Patienten ein vollständiges Ansprechen (Rückgang aller klinischer Symptome und der radiologisch sichtbaren Läsionen um mehr als 90 %) und 9 Patienten einen klinisch stabilen Zustand (Verbesserung klinischer Symptome und der radiologisch sichtbaren Läsionen um mehr als 50 %).

8 Patienten erlitten dagegen eine Verschlechterung. Dabei erreichten fast alle Patienten mit Fieber unklarer Genese ein Ansprechen oder eine Stabilisierung (94 % der Patienten), bei invasiven Mykosen etwas mehr als die Hälfte (53 % der Patienten).

Die Ersttherapie invasiver Mykosen muss häufig wegen Niereninsuffizi-

enz oder Lebertoxizität abgebrochen werden. Ein Vergleich der 14 ersten in dieser Fallserie mit Caspofungin therapierten Patienten mit 28 passenden Kontrollpatienten, die ebenfalls nach einer Transplantation Ciclosporin erhielten, ergab als einzigen signifikanten Unterschied bei den Laborparametern einen häufiger erhöhten Bilirubin-Wert: Bei den Caspofungin-behandelten Patienten stieg dieser von 3,4 mg/dl vor der Behandlung auf 6,8 mg/dl nach der Behandlung (Kontrollgruppe 2,3 mg/dl vorher und 2,2 mg/dl nachher). Die erhöhten Bilirubin-Werte sanken 14 Tage nach dem Ende der Caspofungin-Therapie wieder auf den Ausgangswert in dieser Gruppe. Keine signifikanten Ver-

änderungen nach der Behandlung zeigten sich dagegen beispielsweise bei den Werten für Creatinin, γ -Glutamyltransferase (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) und C-reaktives Protein (CRP).

Schwere unerwünschte Wirkungen der Therapie traten nicht auf.

Bei gleichzeitiger Gabe von Caspofungin und Ciclosporin wurden keine schweren Nebenwirkungen und keine wesentlichen Interaktionen festgestellt. Bei Patienten, die vor der Caspofungin-Gabe stark neutropenisch waren, erholte sich die Anzahl der Neutrophilen während der Caspofungin-Therapie.

Caspofungin scheint somit eine wirksame Zweitbehandlung bei invasiven Mykosen nach allogener Stammzelltransplantation zu sein, die weniger Nebenwirkungen verursacht als die Standardtherapie mit Amphotericin B.

Quelle

Trenschel R, et al. Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:583–6.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Therapieansprechen abhängig von Pathogenese?

Auch wenn es verschiedene neue Erkenntnisse zur Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gibt, ist eine Vorhersage des Therapieansprechens bislang nicht möglich. Aktuelle Daten wurden im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen auf einem von der Firma UCB veranstalteten Satelliten-Symposium im September 2005 vorgestellt.

Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegt ein komplexes Zusammenspiel genetischer Prädisposition, immunologischer Dysregulation und verschiedener Umweltfaktoren zugrunde.

Für den Morbus Crohn (MC) konnte insbesondere ein Polymorphismus des *NOD2/CARD15*-Gens, das für das zytosolische Protein NOD2 kodiert, als Risikofaktor identifiziert werden. NOD2 gehört zur Familie der NBS-LRR-Proteine (Nucleotide-binding site and leucine-rich repeat), die intrazellulär der Erkennung von Mikroorganismen und/oder ihrer Bestandteile dienen. NOD2 erkennt unter anderem einen Bestandteil der Zellwand grampositiver Bakterien – Muramyl-Dipeptid; diese Stimulation kann eine Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF κ B auslösen.

Bei etwa 20 bis 30% der MC-Patienten tritt der Polymorphismus des *NOD2/CARD15*-Gens auf. Insbesondere drei Varianten des Gens führen bei den Trägern zu einem gegenüber der Normalbevölkerung 30- bis 100fach erhöhten Risiko, an MC zu erkranken. Der Beitrag dieses Polymorphismus zur Pathogenese von MC ist bislang nicht eindeutig verstanden. Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist, ob die Mutationen eher zu einem Funktionsverlust oder zu einer gesteigerten Funktion des Proteins führen. Eine Beeinflussung des intestinalen Immunsystems, insbesondere des angeborenen Immunsystems, das einer komplexen Regulation unterliegt, ist denkbar.

Ein Zusammenhang der *NOD2/CARD15*-Varianten mit einem Ansprechen auf die Therapie mit TNF- α -

Antagonisten wurde bislang nicht bestätigt.

Bei Colitis ulcerosa (CU) könnte die reduzierte Expression des *MDR1*-Genprodukts *P-Glykoprotein* (*MDR*, multi drug resistance) zu einem erhöhten Erkrankungs-Risiko beitragen. Dieses Protein scheint neben der Elimination von Xenobiotika aus intestinalen Epithelzellen auch an der Bakterien-Abwehr beteiligt zu sein.

Weitere Polymorphismen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden untersucht. Auch Veränderungen

- der Zell-Zell-Interaktion,
 - der intestinalen Barrierefunktion,
 - bakterieller Antigene sowie
 - der Zytokin-Freisetzung
- sind von Bedeutung.

Vorhersagen des Therapieansprechens sind derzeit noch nicht möglich.

Quelle

Prof. Dr. med. Ulrich R. Fölsch, Kiel, Prof. Dr. med. Gerhard Rogler, Regensburg, Prof. Dr. med. Herbert Lochs, Berlin, Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel. Satelliten-Symposium „Neue Erkenntnisse bei CED und ihre Auswirkung auf die Therapie“, veranstaltet von der UCB GmbH im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) in Köln, 16. September 2005.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Morbus Crohn

Stimulation des unspezifischen Immunsystems als neuer Therapieansatz

Der rekombinante Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors Sargramostim kann bei Patienten mit mittelschwerem- bis schwerem aktiven Morbus Crohn die Krankheits schwere und die Lebensqualität bessern.

Morbus Crohn ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die sich über den gesamten Gastrointestinaltrakt erstreckt. Die Standardtherapie umfasst in den akuten entzündlichen Schüben die Gabe von immunsuppressiven Substanzen. Mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie erscheint aber auch der umgekehrte Ansatz, die Gabe von immunstimulierenden Substanzen, sinnvoll. Neueren Erkenntnissen zufolge sind nämlich die Symptome dieser Erkrankung unter anderem auf ein *unzureichend funktionierendes unspezifisches Immunsystem der Darmschleimhaut* zurückzuführen: Neutrophile und Makrophagen kommen nur unzureichend ihren Phagozytoseaufgaben nach, wodurch Darmbakterien und deren Stoffwechselprodukte ungehindert an die Schleimhautzellen des Darms gelangen und dort eine chronische, T-Zell-vermittelte Entzündung hervorrufen. Der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) ist ein Wachstumsfaktor des Knochenmarks und für die Entwicklung und Funktionsfähigkeit sowohl der Granulozyten als auch der Makrophagen essenziell. Neben den Zellen des Knochenmarks ex-

primieren auch die Epithelzellen des gesamten Gastrointestinaltrakts GM-CSF-Rezeptoren. Mit Sargramostim (in Deutschland nicht zugelassen) steht ein rekombinanter humaner GM-CSF für die Behandlung am Menschen zur Verfügung. Der Wachstumsfaktor wurde bisher vor allem zur Knochenmarkregeneration nach Chemotherapie eingesetzt (Leukine®, USA). In einer Pilotstudie untersuchte man nun die Wirksamkeit von Sargramostim bei Patienten mit Morbus Crohn. In der randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 124 Patienten mit einem *mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn* in einem 2:1-Verhältnis der 56-tägigen Verum- oder Placebo-Behandlung zugewiesen. Die Verum-Behandlung sah die tägliche subkutane Gabe von 6 µg/kg Sargramostim vor. Antibiotika und Aminosalicylate waren als symptomatisch wirksame Bedarfsmedikamente erlaubt, immunsuppressive Basismedikamente und Glucocorticoide durften nicht eingenommen werden. Primärer Endpunkt war das *klinische Therapieansprechen*, definiert als ein *Absinken der Krankheitsaktivität* um

mindestens 70 Punkte auf dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bis zum Behandlungsende.

Am Stichtag – 57 Tage nach Behandlungsbeginn – ergab sich *kein signifikanter Unterschied* beim primären Endpunkt klinisches Therapieansprechen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (**Abb. 1**).

Allerdings erreichten *signifikant* mehr Patienten unter der Sargramostim-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gruppe den sekundären klinischen Endpunkt – einen Rückgang des CDAI-Score um mindestens 100 Punkte am Tag 57 – und das Eintreten einer Remission – definiert als ein CDAI-Score von 150 oder weniger Punkten nach Behandlungsende (**Abb. 1**). Auch waren die Therapieansprech- und Remissionsraten am Tag 29 während der Studie sowie 30 Tage nach Therapieende unter der Gabe des GM-CSF signifikant höher als unter Placebo. Dementsprechend wurde bei Verum-Patienten auch eine signifikant größere Steigerung in der *krankheitsbezogenen Lebensqualität* erzielt, gemessen anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

Bei den Nebenwirkungen traten in der Sargramostim-Gruppe signifikant mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (90 vs. 12 %, $p < 0,001$), signifikant häufiger waren auch Knochenschmerzen (37 vs. 7 %, $p < 0,001$). Drei als schwer eingestufte Nebenwirkungen wurden als wahrscheinlich mit der Sargramostim-Gabe in Verbindung stehend eingestuft: Migräne drei Wochen nach Beendigung der Therapie, eine Episode mit Anore-

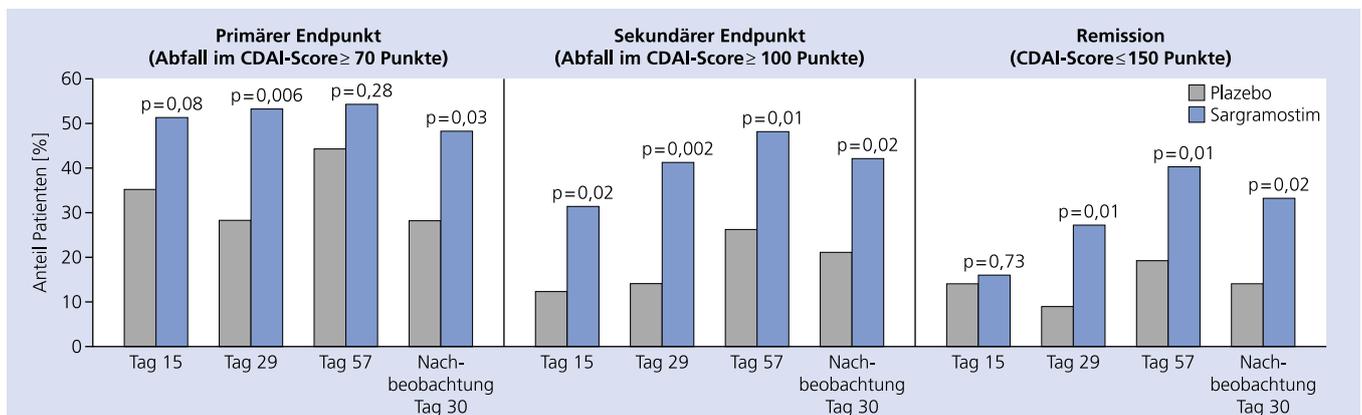


Abb. 1. Wirksamkeit der Therapie mit Sargramostim bei Patienten mit Morbus Crohn, gemessen am Abfall des CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

xie, Schwäche und Lethargie bei einem schlecht eingestellten Hypertoniker mit koronarer Herzkrankheit sowie eine vorübergehende Schwäche der rechten Seite bei vermuteter Demyelinisierung drei Wochen nach Beginn der Behandlung, die aber nach Behandlungsende praktisch vollständig verschwand.

Die Leukozytenzahl stieg unter der Behandlung, sistierte dann aber nach rund 30 Tagen auf dem hohen Niveau bei Beibehaltung der Sargramostim-Dosis und fiel nach Behandlungsende wieder.

Bei einem der 78 Patienten in der Sargramostim-Gruppe wurden GM-CSF-neutralisierende Antikörper gefunden.

Zwar wurde in dieser Studie das primäre Therapieziel verfehlt, doch zeigen die Ergebnisse bei den sekundären Parametern, dass sich unter GM-CSF Sargramostim ohne zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva ein gutes Therapieansprechen, eine zufriedenstellende Remissionsrate und eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität einstellt. Nun müssen weitere Studi-

en folgen, um die Rolle von GM-CSF bei Morbus Crohn zu verstehen und die immunstimulierenden Therapieregimes weiter zu verfeinern.

Quelle

Korzenik JR, et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;352: 2193–201.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

Duloxetin bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie

Duloxetin ist in einer Dosis von 60 und 120 mg/Tag eine wirksame Substanz zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie.

Die Inzidenz des Diabetes mellitus nimmt in zivilisierten Ländern rapide zu. Eine typische Komplikation des Diabetes mellitus ist die diabetische Polyneuropathie, die bei einem Großteil der Patienten mit Schmerzen einhergeht. Die Behandlung erfolgt bisher mit trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva oder retardierten Opioiden. Duloxetin (Cymbalta, Yentreve) ist ein dualer Wiederaufnahme-Hemmer von Serotonin und Noradrenalin. Beide Neurotransmitter spielen eine Rolle bei der Modulation zentraler schmerzleitender Systeme.

In eine 12-wöchige multizentrische doppelblinde Studie wurden 457 Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus aufgenommen. Die Behandlungsgruppen erhielten 20 mg, 60 mg oder 120 mg Duloxetin/Tag verglichen mit Placebo. Einschlusskriterium war ein Wert von mindestens 3 auf einer Skala, mit der die diabetische Neuropathie beurteilt wird (Michigan Neuropathy Screening Instrument). Der primäre Endpunkt war der mittlere Wert auf einer 24-stündigen Schmerzskala, die von 0 bis 11 reichte. Die Erhebung erfolgte über Tagebücher.

457 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und 344, das entspricht 75 %, beendeten die Studie. In den Dosisgruppen mit 60 und 120 mg Duloxetin/Tag kam es zu signifikant mehr Studienabbrüchen, als in der Placebo-Gruppe. Die Patientenpopulation war über die vier Behandlungsgruppen gut vergleichbar. Die mittlere Dauer des Diabetes mellitus betrug 11 Jahre und die mittlere Dauer der diabetischen Polyneuropathie 3,7 Jahre.

Sowohl 60 und 120 mg Duloxetin waren signifikant wirksamer als Placebo. Ein signifikanter Therapieeffekt war bereits eine Woche nach Therapiebeginn zu verzeichnen. Die 20-mg-Dosis war nicht wirksam. So betrug der mittlere 24-Stunden-Schmerzscore in der Placebo-Gruppe –1,90, in der 60-mg-Dosisgruppe von Duloxetin –2,89 und in der 120-mg-Dosisgruppe –3,24. Auch für eine ganze Reihe sekundärer Parameter wie die subjektive Befindlichkeit und den SF36 ergaben sich Unterschiede zugunsten von Duloxetin. Responder, das heißt Personen mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Schmerzintensität waren 26 % in der Placebo-Gruppe, 49 % mit 60 mg und 52 % mit

120 mg Duloxetin/Tag. Die häufigsten Nebenwirkungen, die sich von Placebo unterschieden, waren Übelkeit, Benommenheit, Schwindel, Verstopfung, Mundtrockenheit, vermehrte Schweißneigung, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und allgemeine Schwäche.

Kommentar

Mit Duloxetin hat sich das Spektrum an Substanzen erweitert, mit denen eine schmerzhaftere diabetische Polyneuropathie behandelt werden kann. Aus der Gruppe der Antidepressiva war bisher nur eine Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva mit ihrem entsprechenden Nebenwirkungsprofil berichtet worden. Da eine ganze Reihe der anderen Substanzen zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wie Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin oder Opioiden ebenfalls im unterschiedlichen Ausmaß Nebenwirkungen hervorrufen, ist es wichtig, eine weitere therapeutische Option zur Verfügung zu haben. Duloxetin ist im Moment aber zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie noch nicht zugelassen.

Quelle

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–18.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

Antiretrovirale Medikamente

Virusmutanten kontra Virustatika

Bei der Entwicklung neuer antiretroviraler Medikamente ist deren Resistenzprofil von besonderem Interesse. In-vitro-Tests geben erste Aufschlüsse, zuverlässige Aussagen lassen sich aber nur in klinischen Studien erhalten.

Ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl geeigneter antiretroviraler Medikamente für die HIV-Therapie ist ihr Resistenzprofil. Bei neu entwickelten Substanzen stehen Klinikern in der Regel nur Ergebnisse experimenteller Studien und kleiner Pilotstudien für die Entscheidung über den Einsatz im individuellen Patientenfall zur Verfügung. In einer Übersichtsarbeit wurden Interpretationshilfen für solche Daten zusammengestellt.

Präklinische Studien

In In-vitro-Versuchen werden HIV-1-Stämme steigenden Konzentrationen der neuen antiretroviralen Substanz ausgesetzt, um Aufschlüsse über die Resistenzmechanismen der Viren gegen die neue Substanz, die Entwicklungszeit der Resistenzbildung und die Virulenz der Mutanten zu erhalten.

Führt die neue Substanz zu Mutationen, wie sie bereits unter anderen HIV-Medikamenten zu finden sind, wird es zu problematischen Kreuzresistenzen kommen. Umgekehrt garantiert aber die Entstehung bisher unbekannter Mutationen nicht eine fehlende Kreuzresistenz mit bekannten Substanzen, da in vitro nicht alle Mutationen auftreten, die im lebenden Organismus später zu finden sind. Wirklich aussagekräftig sind daher nur die *In-vivo-Provokationsversuche*.

Die herabgesetzte *Empfindlichkeit* von mutierten Viren gegen die neue Substanz wird im sogenannten „*Phenotypic-Testing*“ überprüft, bei dem bestimmte Genabschnitte von aus Patienten-Plasma gewonnenen Viren per PCR amplifiziert, in einen rekombinanten Virenstamm übertragen und die Virusreplikation in verschiedenen Zelllinien bei verschiedenen Substanz-Konzentrationen untersucht werden.

Hinweise auf eine veränderte Arzneimittelempfindlichkeit von Virusmu-

tanten *in vitro* sind zwar *interessant*, haben aber nur eine *geringe Aussagekraft* für das Verhalten der Viren *in vivo*. Die Empfindlichkeitsschwankungsbreiten für Zidovudin (z. B. Retrovir®), Lamivudin (z. B. Epivir®), Emtricitabin (z. B. Emtriva®) und die nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI) liegen bei etwa 1000, für die Protease-Inhibitoren (PI) bei etwa 100 und für die nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) Stavudin (Zerit®), Didanosin (Videx®), Tenofovir (z. B. Viread®) und Abacavir (z. B. Ziagen®) bei etwa 10.

Zeigt eine neue Substanz Kreuzresistenzen mit bereits zugelassenen Medikamenten, so ist eine klinische Weiterentwicklung nur sinnvoll, wenn die Substanz wichtige Vorteile gegenüber den bisherigen Medikamenten hat.

Neue Substanzen, bei denen In-vitro-Untersuchungen zufolge keine Kreuzresistenzen zu erwarten sind, werden häufig für die *Initialbehandlung* von Patienten empfohlen, mit der Begründung, dass bei Therapieversagen die Empfindlichkeit der Viren gegen andere Substanzen aus der selben Klasse noch gewährleistet sei. Da jedoch immer ein Restrisiko für unerwartete Kreuzresistenzen vorhanden ist, ist ein solches Vorgehen nur bei Vorliegen weiterer Vorteile der Substanz gerechtfertigt.

Auch sollte beachtet werden, dass die *In-vitro-Resistenzversuche* bisher nicht verpflichtend mit standardisierten resistenten Isolaten durchgeführt werden müssen. Die Entwicklung und Validierung von entsprechenden *repräsentativen rekombinanten Klon-Sets* beispielsweise mit Resistenzen gegenüber zahlreichen NRTI wird derzeit vorangetrieben. Präklinisch werden darüber hinaus auch Untersuchungen zu synergistischen, additiven oder antagonistischen Effekten der neuen Substanzen durchge-

führt. Aber erst In-vivo-Versuche werden Klarheit beispielsweise über mögliche synergistische Wirkungen schaffen.

Klinische Entwicklung

Zur Entwicklung von Resistenzen und neuen Virusmutanten durch eine neue antiretrovirale Substanz kann erst der Einsatz am Patienten zuverlässige Ergebnisse liefern. Meist wird hier der HIV-1-RNS-Spiegel im Serum als Marker für Erfolg oder Misserfolg einer Substanz herangezogen. Nachteil dieser Untersuchungen ist, dass sich durch das Studiendesign (neue Substanzen werden meist zur Salvage-Therapie oder in HAART-Kombinationen eingesetzt) der *primäre Resistenzmechanismus* der neuen Substanzen oder einer Kombination nicht mehr feststellen lässt. In manchen Fällen sind Therapieversager außerdem lediglich auf Non-Compliance der Patienten zurückzuführen.

Ein wichtiges Ziel klinischer Studien ist auch die Identifizierung von *genotypischen* und *phänotypischen Prädiktoren* für den Erfolg einer antiretroviralen Behandlung. Allerdings ist die Auswertung der Ergebnisse sehr aufwendig, da die komplette Therapieanamnese des Patienten berücksichtigt werden muss, damit beispielsweise auch durch frühere Therapien entstandene Mutationen berücksichtigt werden.

Mittlerweile liegen mehr als 20 Studien, in denen der prätherapeutische Genotyp mit dem virologischen Ansprechen auf ein neues Therapieregime korreliert wurde, vor. Diese verfügen jedoch meist nicht über eine ausreichend große statistische Aussagekraft. Die Ergebnisse der Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudien müssen daher dringend in größeren Studien validiert werden. Denn es fehlen immer noch zuverlässige Empfehlungen, wie HIV-Patienten nach resistenzbedingtem Therapieversagen oder primärer Infektion mit einem resistenten HIV-Stamm behandelt werden sollen.

Quelle

Shafer RW, Schapiro JM. Drug resistance and antiretroviral drug development. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:817–20.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Chlamydia pneumoniae

Arteriosklerose – eine entzündliche Erkrankung

Entzündungsreaktionen spielen eine Schlüsselrolle beim Fortschreiten einer Arteriosklerose. Ob eine Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* hierbei von Bedeutung ist, wurde in zwei großen klinischen Studien überprüft.

Es zeigte sich, dass eine langfristige Gabe von Chlamydien-wirksamen Antibiotika das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht verhindern kann. Möglicherweise spielt *Chlamydia pneumoniae* eine Rolle bei der Initiierung einer Arteriosklerose, hat aber keinen Einfluss auf die Progression.

Vor einem Jahrzehnt glaubte man, dass die koronare Herzerkrankung durch eine konsequente Behandlung von Hypercholesterolämie und Hyperlipidämie bald der Vergangenheit angehört. Leider ist das nicht der Fall. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weiterhin die häufigste Todesursache europäischer Männer unter 65 Jahren. Es bedarf daher neuer Erklärungsmuster und Behandlungsstrategien.

Studien der letzten Jahre zeigen, dass Entzündungsreaktionen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung spielen. Patienten mit instabiler Angina pectoris haben oftmals erhöhte Werte für C-reaktives Protein (CRP) oder Interleukin-6 (IL-6) im Serum.

Das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-entzündlichen Prozessen kontrolliert das Fortschreiten der Arteriosklerose. Metabolische Faktoren beeinflussen dieses Gleichgewicht – so werden bei Hyperlipidämie vermehrt Lipide in der Intima abgelagert und Fettzellen schütten „Adipokine“ – inflammatorische Zytokine – aus. Durch die Entzündungsreaktion wird die atherosklerotische Plaque instabil – es kommt zur Ruptur und zur Bildung eines Thrombus an der Plaqueoberfläche, der zum Verschluss des Koronargefäßes führen kann.

Immer wieder werden auch Infektionen mit der Entstehung der Arteriosklerose in Verbindung gebracht. So wurden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöhte Antikörpertiter gegen das Bakterium *Chlamydia pneumoniae* gefunden und es wurden *Chlamydia-pneumoniae*-Bestandteile in atherosklerotischen

Plaques nachgewiesen. Handelt es sich bei der koronaren Herzerkrankung also eventuell um eine Infektion, die mit Antibiotika behandelbar ist?

In zwei großen Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien wurde diese Hypothese überprüft.

4 162 Patienten mit akutem Koronar-Syndrom wurden über zwei Jahre mit dem Fluorchinolon Gatifloxacin (400 mg/d über 14 Tage, dann jeden Monat für 10 aufeinander folgende Tage) oder Placebo behandelt.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Eintreten eines der folgenden Ereignisse gewertet: Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Hospitalisierung, Durchführung eines revaskularisierenden Eingriffs oder Schlaganfall. Die langfristige Einnahme von Gatifloxacin vermochte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse nicht zu verringern (23,7 % vs. 25,1 % in der Placebo-Gruppe, $p=0,41$). Auch die Auswertung der Untergruppen – Patienten mit erhöhten Antikörpertitern gegen *Chlamydia pneumoniae* oder Patienten mit erhöhtem CRP-Wert – brachte kein anderes Ergebnis.

Interessanterweise ließ sich durch die Gabe von Gatifloxacin auch keine signifikante Senkung des Antikörper-Titers gegen *C. pneumoniae* erzielen.

In einer anderen Studie wurden 4 012 Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung mit 600 mg Azithromycin pro Woche oder Placebo über die Dauer von einem Jahr behandelt. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Rate der kardiovaskulären Ereignisse.

Eine Erklärung für die fehlende Wirksamkeit der antibiotischen Therapien wäre, dass die Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* schon zu lange zurücklag und die Bakterien somit nicht mehr aktiv waren. Möglicherweise spielt die Infektion mit Chlamydien eine Rolle bei der Initiierung einer Arteriosklerose, nicht jedoch bei der Progression der Erkrankung. Diese These wird durch Beobachtungen am Tiermodell gestützt, bei denen Antibiotika eine Arteriosklerose nur verhindern konnten, wenn sie direkt nach der Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* gegeben wurden.

Dennoch eröffnet das Wissen, dass es sich bei der koronaren Herzerkrankung um eine entzündliche Erkrankung handelt, neue Behandlungsmöglichkeiten:

- Bereits heute werden mit dem Immunsuppressivum Sirolimus beschichtete Stents zur Prophylaxe einer Restenose nach Angioplastie eingesetzt.
- Die vielfach verwendeten CSE-Hemmer haben neben Lipid-senkenden auch antiinflammatorische Eigenschaften.
- Im Tiermodell konnte durch spezifische Vakzine beispielsweise gegen oxidiertes LDL, Phospholipide oder Hitzeschockprotein 60 die Ausbildung einer Arteriosklerose gebremst werden.

Quellen

- Hansson GK, et al. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352:1685–95.
- Cannon CP, et al. Antibiotic treatment of chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2005;352:1646–54.
- Grayston JT, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Eng J Med* 2005;352:1637–45.

Dr. med. Anneke Vonend,
Bochum

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

Interaktionen

Caspofungin

Keine Wechselwirkungen mit Mycophenolatmofetil

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) verändert bei gleichzeitiger Gabe die pharmakokinetischen Parameter des Immunsuppressivums Mycophenolatmofetil (CellCept®) nicht, auch die Parameter von Caspofungin werden durch das Immunsuppressivum nicht beeinflusst. Dies ergab eine Placebo-kontrollierte Studie mit gesunden Freiwilligen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Caspofungin und Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) können die Transaminasen im Serum leicht steigen, die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Caspofungin wird nach Untersuchungen an gesunden Freiwilligen um etwa 35 % erhöht. In einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie wurde deshalb das Potenzial von Wechselwirkungen zwischen Caspofungin und My-

cophenolatmofetil untersucht. Um eine zu starke Immunsuppression der Probanden zu vermeiden, erhielten sie allerdings nur an Tag 1 und 14 Mycophenolatmofetil oder Placebo, an den Tagen 1 bis 13 sowie 15 und 16 Caspofungin. Der Vergleich der Plasmaprofile von Caspofungin zeigte keine Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Ebenso zeigte sich kein Unterschied im Plasmaprofil von Mycophenolsäure,

dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil. AUC-Werte, maximale Plasmakonzentration, Halbwertszeit und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Caspofungin und von Mycophenolatmofetil unterschieden sich in Verum- und Placebo-Gruppe nicht signifikant.

Die Kombinationstherapie wurde von den Probanden in der Regel gut vertragen. Es traten keine schweren unerwünschten Wirkungen auf.

Nach diesen Daten ist eine Dosisanpassung bei keiner der beiden Substanzen erforderlich, wenn sie zusammen gegeben werden.

Quelle

Stone JA, et al. Lack of drug interactions between caspofungin and mycophenolate. 45. ICAAC, Washington DC, 16. bis 19. Dezember 2005.

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-Schwen, Dipl.-Journ. Bettina Polk, Dr. Annemarie Musch

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

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

Anzeigenberatung

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

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

gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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