

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
K. Kochsiek
E. Mutschler
J. Schölmerich
C. Unger

Myasthenia gravis – immunsuppressive Therapie

Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression



Einfluss von PPI auf die Bioverfügbarkeit von Calcium-Präparaten

Herzinsuffizienz – Ferri-Carboxymaltose bessert subjektive Symptome deutlich

Infektionen auf der Intensivstation – Orientierung am Procalcitonin-Spiegel verringert den Antibiotikaeinsatz

Diabetes mellitus Typ 2 – Überleben als Funktion von HbA_{1c}

5

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
28. Jahrgang · Heft 5
Mai 2010

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
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. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Jürgen Schölmerich, Regensburg

Prioritäten sind nötig 149

Warum das Gesundheitssystem nicht zur Ruhe kommt

Übersichten

Jörn P. Sieb

Myasthenia gravis 151

Überblick über die immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten unter besonderer Berücksichtigung von Mycophenolatmofetil

Consensus

Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression 158

Zusammenfassung der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“

S3-Leitlinie „Unipolare Depression“: Ist eine aktiv-abwartende Begleitung bei leichten Depressionen vertretbar? 166

Kommentar

Zertifizierte Fortbildung 169



Fragen aus der Praxis

Einfluss von PPI auf die Bioverfügbarkeit von Calcium-Präparaten 171

Klinische Studie

Herzinsuffizienz: Ferri-Carboxymaltose bessert subjektive Symptome deutlich 173

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 175

Lungenkarzinom: Am Gefäß angreifende Therapieansätze

Therapiehinweise 176

Infektionen auf der Intensivstation: Orientierung am Procalcitonin-Spiegel verringert den Antibiotikaeinsatz – Diabetes mellitus Typ 2: Überleben als Funktion von HbA_{1c}

Kongresse, Symposien, Konferenzen 180

Krebserkrankungen: Auch ältere Patienten profitieren von modernen Therapieverfahren – Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika: Aprepitant verstärkt die prophylaktische Wirkung von Ondansetron/Dexamethason – Kniegelenk-Läsionen: Re-implantierte Knorpelzellen differenzieren sich im Knie weiter

Impressum 182

Prioritäten sind nötig

Warum das Gesundheitssystem nicht zur Ruhe kommt

Betrachtet man Umfragezahlen zu Sorgen und Wünschen der Bevölkerung, rangiert das Gesundheitssystem neben Arbeitsplätzen und Frieden unabhängig von der betrachteten Personengruppe immer auf den vorderen Rängen. Trotzdem – oder vielleicht gerade deshalb – gelingt es seit Jahrzehnten nicht, das System so umzustrukturieren, dass für mehr als ein Jahr keine Kassandrarufer in den Medien erscheinen, berufsständische Organisationen oder Industrieverbände den eigenen Untergang prophezeien, Arbeitgeberverbände über Gesundheit als Lohnkostenfaktor jammern oder gar das ganze System als ineffizient und den Patienten gefährdend dargestellt wird. Angesichts des hohen Interesses der Bevölkerung an diesem Thema verwundert es nicht, dass alle diese Befürchtungen nur zu gerne von den Medien transportiert werden, was sicherlich mit dazu beiträgt, dass die Ängste und Klagen sowie die Hilflosigkeit der Politik nicht geringer werden.

Nimmt man einen Jahrgang gesammelter Kommentare, Leitartikel und anderer Mitteilungen zur Gesundheitsreform zur Hand, fällt auf, dass es an jeglicher konsensueller Rangordnung der Ziele der ständig angeforderten Reformen fehlt. Dies erklärt wohl die frustrierten Bemühungen und zeigt auch den Weg zu einer Lösung.

Was könnte eine Regierung also tun?

Zunächst einmal müssten die Ziele einer Strukturierung (Reform) des Gesundheitssystems definiert und in eine gewertete Reihenfolge gebracht werden. Dies wäre eine größere Parlamentsdebatte wert. Erst danach kann man sich damit beschäftigen, die zahlreichen Komponenten des Gesundheitssystems geordnet nach diesen Zielen und im Kontext miteinander entsprechend einer solchen Hierarchie umzustrukturieren.

Wie könnte eine solche Hierarchie aussehen?

- *Primäres Ziel:*
Nutzung der möglichen medizinischen Hilfen durch alle Mitglieder der Gesellschaft (Verzicht auf Rationierung, Triage und Priorisierung)
- *Sekundäre Ziele:*
Erhaltung des medizinischen Fortschritts (Forschung und Weiterentwicklung);
Begrenzung der Ausgaben auf das durch das primäre Ziel und den gesellschaftlichen Konsens definierte Maß
- *Tertiäre Ziele:*
Sicherstellung der Existenz der Arbeitsplätze in der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie;
Sicherstellung adäquater Arbeitszeiten und adäquater Bezahlung der verschiedenen „Leistungserbringer“ im Gesundheitssystem

Um diese Ziele in ihrer Hierarchie zu erreichen, sind verschiedene Schritte erforderlich. Zunächst muss ein gesellschaftlicher Konsens definiert werden. Das heißt – und dazu wäre eine Parlamentsdebatte nützlich –, es muss erfasst werden, was die primären Wünsche der Gesellschaft sind. Daran anschließend ist es erforderlich, das medizinisch Nützliche zu definieren. Das heißt umgekehrt, das nicht Nützliche auszugrenzen. Sodann müssen die zur Realisierung der oben genannten Ziele erforderlichen „Leistungserbringer“ qualitativ und quantitativ erfasst werden. Nur dann wird es möglich, die Effekte jeder Umstrukturierung auf den medizinisch-technischen Komplex ohne Rücksicht auf das ubiquitäre Klagen zu erfassen. Wenn alle diese Daten bekannt sind, kann es gelingen, die entsprechenden Stellen und deren Finanzierung an die so definierten Notwendigkeiten anzupassen. Schließlich muss die klinische Forschung auf ihren verschiedenen

Ebenen, von der grundlagenorientierten über die krankheitsorientierte bis zur patientenorientierten und Versorgungsforschung, sichergestellt werden.

Es ist evident, dass eine solche Konzeption, ganz abgesehen von der schwierigen initialen Phase der Gewichtung der Ziele einer Reform, neben Zeit vor allem politische Kraft und Gestaltungsfähigkeiten benötigt. Ein solcher Ansatz muss daher möglichst früh in einer Legislaturperiode beginnen, 2010 bietet dafür eine Chance und es ist zu hoffen, dass sie genutzt wird.

*Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich,
Regensburg*

Myasthenia gravis

Überblick über die immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten unter besonderer Berücksichtigung von Mycophenolatmofetil

Jörn P. Sieb, Stralsund

Die derzeit zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzten Immunsuppressiva haben teilweise erhebliche Nebenwirkungen und sind somit bei einem Teil der Patienten nicht hinreichend verträglich beziehungsweise ausreichend wirksam. Folglich besteht in der Myasthenie-Therapie Bedarf für ein sicheres und gleichzeitig gut wirksames Immunsuppressivum. Das relativ gut verträgliche Mycophenolatmofetil (MMF) wird daher in dieser Indikation inzwischen zunehmend als „Ausweichimmunsuppressivum“ eingesetzt.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten bei Myasthenia gravis. Der Schwerpunkt liegt auf den derzeit verfügbaren Daten zum Einsatz von Mycophenolatmofetil. Fallberichte, retrospektive Serien und Pilotstudien ergaben einen günstigen Effekt bei der Mehrzahl der damit therapierten Myasthenie-Patienten. In zwei randomisiert und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien blieb jedoch ein Glucocorticoid-einsparender Effekt aus und Mycophenolatmofetil war Prednison in der Initialtherapie nicht überlegen. Der Aussagewert dieser Untersuchungen wird aber unter anderem durch deren kurze Untersuchungsdauer eingeschränkt. Die Übersicht über die publizierten Daten unterstützt die klinische Beobachtung einer Glucocorticoid-einsparenden Wirkung von Mycophenolatmofetil, die jedoch erst im zweiten oder dritten Therapiejahr signifikant wird.

Arzneimitteltherapie 2010;28:151–7.

Die Myasthenia gravis beruht auf einer immunologisch bedingten Störung der neuromuskulären Signalübertragung. Klinisch zeigt sich eine bei Belastung zunehmende Schwäche der Skelettmuskulatur. Typischerweise, aber keineswegs bei allen Patienten, finden sich zunächst okuläre Symptome wie fluktuierend ausgeprägte Doppelbilder und eine ein- oder beidseitige Schwäche der Lidhebung. Bei den meisten Myasthenie-Kranken kommt es nach dieser initialen Krankheitsphase meist innerhalb von 24 Monaten zu einer Generalisation der Muskelschwäche (Tab. 1). Im Extremfall können sich im Krankheitsverlauf myasthenische Krisen entwickeln. Dabei handelt es sich um lebensbedrohliche Exazerbationen der Myasthenie, die durch eine zunehmende respiratorische Insuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit gekennzeichnet sind [16, 29]. Die Myasthenie ist eine schwere, das gesamte Leben beeinträchtigende Erkrankung, die eine langjährige und individuell ausgerichtete Therapie erfordert.

Epidemiologie

Die Mehrzahl der Betroffenen erkrankt im jüngeren Erwachsenenalter oder im Senium. Ein Erkrankungsbeginn vor der Pubertät ist bei Menschen mit weißer Hautfarbe ausgesprochen selten. Frauen sind etwa doppelt, im gebärfähigen Alter sogar dreimal so häufig betroffen wie Männer. Männer erkranken bevorzugt im höheren Lebensalter und

zeigen dann eher eine okuläre Verlaufsform. Die jährliche Inzidenz der Myasthenie wird mit 3 bis 4/Million, die Prävalenz mit etwa 60 bis 150/Million angegeben. Somit muss von 5 000 bis 12 000 Myasthenie-Kranken in Deutschland ausgegangen werden. Bemerkenswerterweise nimmt die Häufigkeit der Myasthenie zu, was vermutlich auf der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme der Altersmyasthenie beruht.

Pathophysiologie

Die Myasthenie ist eine besonders gut verstandene, jedoch heterogene Autoimmunerkrankung [16, 29]. Folge des Autoimmunprozesses ist eine Störung der neuromuskulären Signalübertragung, was die bei Muskelbelastung charakteristischerweise zunehmende Schwäche erklärt. Bei den meisten Myasthenie-Patienten werden polyklonale Autoantikörper gegen den nikotinischen Acetylcholinrezeptor (AChR) gebildet. Dies ist ein Kationen-selektiver und Transmitter-gesteuerter Ionenkanal. Die Anti-AChR-Autoantikörper reduzieren die Zahl der verfügbaren Acetylcholinrezeptor-Ionenkanäle pro neuromuskulärer Endplatte und es

Prof. Dr. Jörn P. Sieb, Klinik für Neurologie, Geriatrie und Palliativmedizin, Hanse-Klinikum Stralsund, Große Parower Straße 47-53, 18435 Stralsund, E-Mail: j.sieb@klinikum-hst.de

Tab.1. Klinische Einteilung der Myasthenia gravis (modifizierte MGFA[Myasthenia Gravis Foundation of America]-Klassifikation 2000) (nach [10, 29])

Klasse	Klinisches Bild
I	Rein okuläre Myasthenie (beschränkt auf äußere Augenmuskeln)
II	Leicht- bis mittelgradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit/ohne Beatmung*

Die Klassen II bis IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen: A = Schwerpunkt im Bereich der Extremitäten und/oder des Gliedergürtels, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen; B = besondere Beteiligung der oropharyngealen und/oder der Atemmuskulatur, geringe bis gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder der rumpfnahen Muskelgruppen

* Nasensonde erforderlich, keine Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb

kommt zu einer komplementvermittelten Destruktion des postsynaptischen Apparats. Folge ist eine verminderte postsynaptische Depolarisation bei Ausschüttung von Acetylcholin aus der Nervenendigung durch ein nervales Aktionspotenzial. Dies gefährdet die Ausbildung eines muskulären Aktionspotenzials durch die Öffnung spannungsgesteuerter Natriumkanäle, was sich in einer abnormen Ermüdbarkeit der Muskulatur äußert.

Bei etwa 90% aller Patienten mit einer generalisierten Myasthenie und etwa 50% der Patienten mit einer auf die äußeren Augenmuskeln beschränkten Schwäche (okuläre Myasthenie; Tab. 1) sind Anti-AChR-Autoantikörper nachweisbar. Bei etwa 40% der Fälle einer generalisierten Myasthenie ohne Nachweis von Anti-AChR-Autoantikörpern finden sich Autoantikörper gegen eine muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK). Die MuSK ist zellulär an der Ausbildung von AChR-Clustern beteiligt. Klinisch besteht bei der Anti-MuSK-Antikörper-positiven Myasthenie häufig eine ausgeprägte oropharyngeale Schwäche mit erschwertem Sprechen, Kauen und Schlucken. Das Risiko myasthener Krisen ist besonders hoch und das therapeutische Ansprechen eher schlecht [16, 29].

Die Myasthenie ist eine organspezifische, antikörpervermittelte und T-Zell-abhängige Autoimmunerkrankung. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr ist der Thymus morphologisch verändert und es liegen eine Thymitis oder ein Thymom vor. Bei einer Thymitis mit lymphofollikulärer Hyperplasie ist die Produktion von Anti-AChR-Antikörpern Folge einer klassischen durch Antigene ausgelösten Immunreaktion, die möglicherweise vollständig im Thymus verläuft. Entsprechend versucht man seit Jahrzehnten durch eine Thymektomie den Verlauf der Myasthenie zu beeinflussen. Da prospektive Studien zur Thymektomie fehlen, ist der Nutzen dieser chirurgischen Therapie jedoch weiterhin unklar [16, 29].

Therapieoptionen im Überblick

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hebt in ihrer Leitlinie zur Therapie der Myasthenie hervor, dass die in der Praxis oft erfolgreich eingesetzten und empirisch be-

gründeten Therapieoptionen „wie bei vielen anderen seltenen Erkrankungen weiterhin auf einer niederen Ebene der Evidenz-basierten Therapieempfehlungen stehen“ [10]. Aktuelle Cochrane Reviews beziehungsweise Cochrane Reports haben dem Einsatz von Glucocorticoiden [28], Immunsuppressiva [12] und hochdosierten Immunglobulinen [9] zum Thema, wobei jeweils die geringe Zahl randomisierter Studien hervorgehoben wird. Die Heterogenität dieses relativ seltenen Krankheitsbilds erschwert selbstredend die Durchführung kontrollierter Therapiestudien.

Bei der Myasthenie-Therapie kommen neben der symptomatischen Therapie mit Cholinesterasehemmern verschiedene immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Substanzen zum Einsatz. Weitere Optionen sind die i.v.-Gabe von Immunglobulinen, Aphereseverfahren und die Thymektomie.

Symptomatische Therapie

Cholinesterasehemmer wirken lediglich symptomatisch, indem sie die Acetylcholinesterase an der motorischen Endplatte hemmen. Der der Erkrankung zugrunde liegende immunologische Krankheitsprozess wird dadurch nicht beeinflusst. Dieses Wirkprinzip wurde bereits 1934 in die Myasthenie-Therapie eingeführt. Damals war bei einer einzelnen Myasthenie-Patientin Physostigmin eingesetzt worden. Randomisierte Therapiestudien wurden nie unternommen. In Deutschland wird nahezu ausschließlich Pyridostigminbromid (Kalymin[®], Mestinon[®]) eingesetzt, das bereits 1953 in die Therapie eingeführt wurde. Die in Deutschland ebenfalls für die Myasthenie-Therapie zugelassenen Cholinesterasehemmer Neostigminmetilsulfat (nur i. v. zu verabreichende Präparate im Handel, z. B. NEOSTIG 0,6 mg Carino) und Distigminbromid (Ubretid[®]) werden dagegen kaum eingesetzt, Distigminbromid wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie überhaupt nicht erwähnt [10]. Stattdessen werden aufgrund der möglicherweise geringeren muskarinergen Nebenwirkungen einzelne Myasthenie-Patienten mit Ambenoniumchlorid (Mytélase[®]) behandelt, das in Frankreich von der Firma Sanofi-Aventis hergestellt wird [16].

Immunsuppressive Therapie

Der Nutzen einer Immunsuppression bei einer generalisierten Myasthenie wird allgemein akzeptiert, allerdings ist dieser formal nur für wenige der verwendeten Immunsuppressiva durch randomisierte Studien mit Klasse-1-Evidenz belegbar. Bei generalisierter Myasthenie wird die Einleitung einer Immunsuppression befürwortet, um eine langfristige Stabilisierung der klinischen Situation zu erreichen und insbesondere auch um myasthene Krisen als lebensbedrohliche Krankheitskomplikation zu verhindern. Immerhin erleiden weiterhin noch etwa 20% der Myasthenie-Kranken zumindest eine myasthene Krise in ihrem Krankheitsverlauf.

Glucocorticoide

Eine Immunsuppression wird häufig mit der Gabe eines Glucocorticoids eingeleitet, um einen möglichst raschen Therapieeffekt zu erreichen. Die Ansprechrate wird mit 70 bis 80% innerhalb weniger Wochen angegeben, wobei sich die myasthene Schwäche während der ersten Therapietage

passager akzentuieren kann [25]. Bei Myasthenia gravis ist eine langfristige, über mehrere Jahre erfolgende oder gar lebenslange Immunsuppression erforderlich. Aufgrund des Spektrums erheblicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei einer langfristigen höher dosierten Glucocorticoid-Therapie wird durch die Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum in der Langzeittherapie versucht, die Glucocorticoid-Dosis allmählich zu reduzieren und schließlich, was auch häufig möglich ist, zumindest passager zu beenden.

Azathioprin

In der Langzeittherapie der Myasthenia gravis wird meist Azathioprin (z. B. Imurek®) eingesetzt, das erst im Jahr 2004 formal für diese Indikation zugelassen wurde. Weitere für die Myasthenie-Therapie ausdrücklich zugelassene Immunsuppressiva stehen in Deutschland bislang nicht zur Verfügung, was ein großes Manko in der Patientenbetreuung darstellt.

Azathioprin wurde bereits 1969 aufgrund einer retrospektiven Studie durch Mertens et al. in die Myasthenie-Therapie eingeführt [22]. Klinische Studien ergaben übereinstimmend Besserungsraten zwischen 60 und 80 % durch den Einsatz von Azathioprin, wobei jedoch meist retrospektiv und nicht kontrolliert vorgegangen wurde [17]. In einer kontrolliert durchgeführten, französischen Studie zeigte sich im Vergleich zwischen Prednison und Azathioprin erst in der Langzeitbeobachtung von durchschnittlich 30 Monaten ein günstigerer Effekt bei den mit Azathioprin behandelten Myasthenie-Patienten [23]. Eine kontrollierte Studie mit der Kombination von Prednison und Azathioprin [24] ergab im Vergleich zur Prednison-Monotherapie einen positiven Effekt durch den zusätzlichen Einsatz von Azathioprin. Beispielsweise wurde eine Reduktion der erforderlichen Prednison-Dosis erreicht.

Die klinische Wirkung von Azathioprin setzt im Vergleich zu Glucocorticoiden deutlich später und anfangs weniger verlässlich ein [2]. Meist wird es bei generalisierter Myasthenie deshalb, wie bereits erwähnt, initial mit einem Glucocorticoid kombiniert und das Glucocorticoid abhängig vom klinischen Verlauf nach etwa 6 bis 12 Monaten, gegebenenfalls auch später, langsam ausschleichend dosiert [19].

Teilweise erweist sich Azathioprin in der Myasthenie-Therapie jedoch als unzureichend wirksam oder unverträglich:

- Bei etwa 20% der Patienten wird mit Azathioprin auch in Kombination mit einem Glucocorticoid keine befriedigende Stabilisierung erreicht, so dass der Einsatz anderer Immunsuppressiva im Sinne einer Therapieeskalation empfohlen wird [10, 16]. Insbesondere die erst 2001 beschriebene Anti-MuSK-Antikörper-positive Unterform der Myasthenie spricht offenbar häufig nicht ausreichend auf eine konventionelle Immunsuppression mit Azathioprin an, so dass eine intensivierte immunsuppressive Therapie erforderlich wird [8].
- Bei einem Teil der Patienten erweist sich Azathioprin durch eine ausgeprägte Myelosuppression oder Lebertoxizität als unverträglich, so dass die Azathioprin-Medikation abgebrochen werden muss. Bei Patienten mit einem angeborenem Thiopurin-Methyltransferase-(TPMT)-Mangel ist eine rasch nach Therapiebeginn mit

Azathioprin einsetzende Myelosuppression möglich [18]. Bei Verdacht auf das Bestehen eines TPMT-Mangels muss die Azathioprin-Behandlung unterbrochen werden, die TPMT-Aktivität in den Erythrozyten bestimmt werden und dann gegebenenfalls die Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum erfolgen.

- Bei bis zu 10% der Patienten tritt bei Therapiebeginn eine individuelle Unverträglichkeit, eine Idiosynkrasie, mit Unwohlsein, Fieber, Hautreaktionen und Erbrechen auf. Hier müssen die Azathioprin-Einnahme sofort beendet und therapeutische Gegenmaßnahmen veranlasst werden. Wegen der Möglichkeit einer solchen Idiosynkrasie sollte in den ersten Therapietagen zur Testung der Verträglichkeit niedrig dosiert mit 50 mg/Tag behandelt werden. Im Weiteren beträgt die tägliche Erhaltungsdosis dann im Allgemeinen 1,5 bis 3 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei oder drei Einnahmezeitpunkte [10].
- In der Betreuung von Myasthenie-Patienten erweist sich der verzögerte Beginn der Azathioprin-Wirkung (frühestens nach einer Einnahme über 6 bis 12 Monate) immer wieder als Schwierigkeit.

Weitere immunsuppressive Behandlungsstrategien

Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit von Azathioprin können verschiedene andere Immunsuppressiva zum Einsatz kommen, die jedoch alle nicht zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen sind und deren Stellenwert in der Myasthenie-Therapie bislang nicht durch kontrollierte Studien belegt ist. Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie können bei Versagen der Standardtherapie mit Azathioprin und Glucocorticoiden folgende Immunsuppressiva in dieser Reihenfolge erwogen werden [10], allerdings ist auch diese Reihenfolge nicht ausreichend mit Evidenz belegt:

- *Ciclosporin (CSA, z. B. Sandimmun®)*: Ciclosporin wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie geprüft (Klasse-1-Evidenz) [31]. Die Behandlung muss durch Spiegelbestimmungen im Blut überwacht werden. Im Vergleich zu Azathioprin soll der klinische Wirkungseintritt rascher, meist innerhalb von 4 bis 6 Wochen erkennbar sein. Allerdings weist Ciclosporin ein breites Spektrum unerwünschter, meist dosisabhängiger Arzneimittelwirkungen auf, wobei neben opportunistischen Infektionen, Myelosuppression, Hirsutismus und gastrointestinalen Symptomen die Nephrotoxizität und die arterielle Hypertonie besonders beachtet werden müssen. Zu den unerwünschten neurologischen Arzneimittelwirkungen gehören Tremor, Kopfschmerzen, erhöhte Krampfbereitschaft und selten das Auftreten einer reversiblen, posterioren Leukenzephalopathie. Die vom Patienten selbst als störend wahrgenommenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind ein wesentlicher Grund für mangelnde Therapieverlässlichkeit und den häufigen Wunsch nach Umsetzen auf ein anderes Immunsuppressivum [10].
- *Mycophenolatmofetil*: siehe unten
- *Cyclophosphamid*: Das alkylierende Zytostatikum kann nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Myasthenie bei sehr schwerem Krankheitsverlauf nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden. Es liegen positive Erfahrungen und Studien mit verschiedenen

Therapieschemata vor. Unter anderem wurde über einen myeloablativen Einsatz von hochdosiertem Cyclophosphamid berichtet [7].

- **Methotrexat:** Systematische Untersuchungen bei der Myasthenie liegen nicht vor, es wird in dieser Indikation jedoch gelegentlich als Ausweichimmunsuppressivum eingesetzt.
- **Tacrolimus:** Die Wirkung und das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus (FK506) sind vergleichbar mit denjenigen von Ciclosporin. Tacrolimus wurde in Japan entwickelt und ist dort zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen [32].
- **Rituximab (MabThera®):** Es existieren mehrere Einzelfallberichte über die erfolgreiche Anwendung von Rituximab, einem monoklonalen CD20-Antikörper zur Depletion von B-Lymphozyten, bei Patienten mit schwerer Therapie-refraktärer Myasthenia gravis [8]. Systematische Untersuchungen wurden jedoch bislang nicht unternommen. Die Therapie erscheint auch wegen des Risikos einer progressiven, multifokalen Leukenzephalopathie eher als risikoreich.

Darüber hinaus wird in der Literatur vereinzelt über den Einsatz anderer Immunsuppressiva – beispielsweise von Etanercept – bei Myasthenie berichtet. Die Datenlage ist jedoch jeweils dürftig.

Weitere Therapieoptionen

Für die Krisenintervention stehen die intravenöse Gabe von *Immunglobulinen* und *Aphereseverfahren* (Plasmapherese, Immunadsorption) zur Verfügung. Für die seit Jahrzehnten zur langfristigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durchgeführte *Thymektomie* fehlen prospektive Daten.

Mycophenolatmofetil

Der Stellenwert von Mycophenolatmofetil (MMF; CellCept®) in der Myasthenie-Therapie wurde systematisch untersucht. Es ist in Kombination mit Ciclosporin und Glucocorticoiden

Myasthenie-Scores:

Zur aktuellen Beurteilung und Beschreibung des Befunds im Verlauf, beispielsweise nach Änderung eines Therapieregimes, wurde eine Reihe spezifischer Myasthenie-Scores entwickelt. Eine genaue Darstellung dieser Scores findet sich in [16].

Zur Erfassung der generalisierten Verlaufsform ist der 1981 veröffentlichte **Besinger-Myasthenie-Score** besonders verbreitet. Dieser erfasst in 10 Parametern das Ausmaß der Myasthenie anhand von Rumpf- und fazio-pharyngealer Muskulatur, Atmung und Okulomotorik. Je nach Befund werden 0 (normale Muskelfunktion) bis 3 Punkte (schwere Beeinträchtigung) vergeben. Das Besondere an diesem Score ist die Erfassung der Zeit bis zum Auftreten bestimmter morotischer Defizite, beispielsweise bis zum Absinken der Arme im Armhalteversuch. Zunehmend wird der Besinger-Score jedoch in einer modifizierten Form eingesetzt (**QMG-Score** [Quantitative myasthenia gravis score]).

Andere Scores erfassen zum Beispiel die Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten wie Zähneputzen oder Aufstehen von einem Stuhl (**ADL-Score** [Activities of daily living]) oder systematisch die Kraft bestimmter Muskelgruppen (**MMT** [Myasthenia gravis manual muscle test]).

zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßungsreaktion bei Patienten mit allogenen Nieren-, Herz- oder Lebertransplantaten zugelassen. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie heißt es derzeit [10]: „MMF ist eine Option beim Versagen von Azathioprin und wird in der Transplantationsmedizin zunehmend gegenüber Azathioprin bevorzugt.“

Pharmakologie

Mycophenolatmofetil ist das Prodrug der immunsuppressiv wirkenden Mycophenolsäure. Die Substanz ist ein nicht kompetitiver, selektiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, einem Schlüsselenzym bei der De-novo-Synthese von Guanotin-Nukleotiden in T- und B-Lymphozyten. Mycophenolsäure wirkt stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen, da für deren Proliferation die De-novo-Synthese von Guanotin unerlässlich ist, während andere Zelltypen auch über einen Wiederverwertungsstoffwechsel verfügen. Darüber hinaus hemmt Mycophenolsäure die Produktion von Antikörpern. Die AUC (area under the curve, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) ist bei interindividuellen Schwankungen proportional zur Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 17,9 Stunden. Mycophenolatmofetil ist nicht nephro-, neuro- oder hepatotoxisch. Die Nebenwirkungen sind meist nicht erheblich. Es kann zu Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, peripheren Ödemen, Medikamenten-induziertem Fieber und Leukopenie kommen. Eine Therapieüberwachung mit regelmäßigen Blutbildkontrollen ist erforderlich.

Studienlage

Eine Literaturrecherche in der Medline-Datenbank am 01. März 2010 mit der Suchbegriff-Kombination „myasthenia“ und „mycophenolate“ ergab 48 Publikationen. Der Suchbegriff „review“ war dabei als Ausschluss definiert worden. Anhand derselben Suchbegriffe wurden über die Abstracts zweier besonders wichtiger Kongresse (American Academy of Neurology, 61th Annual Meeting, 2009, Seattle, WA [online-Zugang über mindcull.com]; International Conference on Myasthenia Gravis, 2009, Paris) zwei weitere relevante Beiträge gefunden. Von den insgesamt 50 Publikationen wurden für den vorliegenden Beitrag dann diejenigen Therapiestudien zum Einsatz von Mycophenolatmofetil bei Myasthenia gravis berücksichtigt, in die mindestens 10 Patienten eingeschlossen waren (neun Publikationen in Fachzeitschriften und zwei Kongressbeiträge) (Tab. 2).

Nach einem ersten, im Jahr 1998 erschienenen Fallbericht zum günstigen Therapieeffekt von Mycophenolatmofetil [13] wurden neben weiteren Fallberichten und kleinen Fallserien (z. B. [27]) zwei offene Studien zur Therapie mit Mycophenolatmofetil bei Therapie-resistenter Myasthenie publiziert [4, 5]. In beiden Untersuchungen erfolgte die Behandlung der 32 bzw. 12 Myasthenie-Patienten mit zweimal 1 g Mycophenolatmofetil täglich. Es zeigte sich bei 22 von 32 [4] bzw. bei 8 von 12 Patienten [5] eine klinisch maßgebliche Besserung der Muskelkraft und ein geringerer Glucocorticoid-Tagesbedarf. Dieser günstige Effekt stellte sich trotz der bei allen Patienten vorliegenden, vorab nur schwer therapeutisch zu beeinflussenden Myasthenie ein.

Tab. 2. Therapiestudien mit einer Fallzahl von mindestens 10 Patienten zum Einsatz von Mycophenolatmofetil (MMF) bei Myasthenia gravis

Quelle	Studientyp	Therapieindikation	Therapie	Fallzahl	Ergebnisse/Kommentar
[4]	Retrospektive Fallserie	Schwere der Myasthenie bei nicht ausreichendem Effekt vorangegangener Therapiemaßnahmen, Glucocorticoid-Einsparung	2 × 1 g MMF täglich; durchschnittliche Beobachtungszeit 12 Monate (Spannbreite 3–36 Monate)	32	Durchschnittliche Besserung des Myasthenie-Scores (QMG) von 2,2 auf 1,2; 10 Patienten ohne Besserungstendenz; Glucocorticoid-Einsparung bei 16 Patienten (50%); Besserung wurde durchschnittlich nach 4,8 Monaten beobachtet
[5]	Offene Studie ohne Randomisierung	Therapieresistente Myasthenie, anhaltend Glucocorticoide erforderlich	2 × 1 g MMF täglich über 6 Monate	12	Signifikante Besserung in folgenden Scores: MMT, QMG, ADL; bei 8 der 12 Patienten trat bereits nach 2 bis 8 Therapiewochen eine Besserung ein
[21]	Doppelt-verblindet, Plazebo-kontrolliert	Bislang nicht ausreichender Therapieeffekt; Ausschlusskriterien: okuläre Myasthenie (MGFA I), schwere respiratorische bzw. bulbäre Schwäche (MGFA IVb, V), Thymom in der Vorgeschichte	2 × 1 g MMF täglich über 5 Monate	14 (7 mit MMF)	Besserung, jedoch nicht statistisch signifikant (MMT, QMG, Anti-AChR-Antikörper-Serumtitert)
[6, 20]	Retrospektive Fallserie	Myasthenia gravis, individuelle Therapieentscheidung	1–3 g MMF täglich über mindestens 3 Monate	85	Bei 62 Patienten pharmakologische Remission; signifikante Besserung im MMT und QMG; 6% Therapieabbruch wegen MMF-Toxizität
[3]	Prospektive Fallserie, keine Randomisierung	Okuläre Myasthenie	1,0 g MMF täglich, initial in Kombination mit Prednison, beginnend mit einer Tagesdosis von 40–60 mg; Beobachtungszeit durchschnittlich 4,2 Jahre	31	Bei 87% der Patienten blieb eine Generalisation aus; keine schwerwiegenden Nebenwirkungen <i>Kommentar:</i> Dies ist eine der wenigen Studien, die sich mit der sehr wichtigen Frage beschäftigen, ob die frühzeitige Einleitung einer Immunsuppression bei okulärer Myasthenie das Risiko einer Generalisation reduziert. Die Studie gibt Hinweise darauf, dass dies tatsächlich der Fall ist. Lediglich bei etwa 20% der Myasthenie-Patienten bleibt ansonsten eine Generalisation aus.
[26]	Doppelt-verblindet, Plazebo-kontrolliert	Myasthenia gravis, anti-AChR-positiv, MGFA-Stadien II, III, IVa, Prednison/Prednison-Äquivalent ≥ 20 mg/Tag für mindestens 4 Wochen	2 g MMF täglich + Glucocorticoide vs. Plazebo + Glucocorticoide über 36 Wochen	176*	Keine Wirksamkeit von MMF fassbar
[30]	Doppelt-verblindet, Plazebo-kontrolliert	Myasthenia gravis, anti-AChR-positiv, ohne vorangegangene immunsuppressive Therapie; Ausschlusskriterien: schwere oropharyngeale Schwäche, respiratorische Insuffizienz, Thymom	2,5 g MMF + 20 mg Prednison täglich vs. Plazebo + Prednison über 12 Wochen	80**	Keine Wirksamkeit von MMF fassbar
[8]	Retrospektive Fallserie	Anti-MuSK-positiv Myasthenia gravis	Individuelles Therapiekonzept; Beobachtungszeit 6 Monate bis 29 Jahre	57	Bei einem Teil der Patienten mit anti-MuSK-positiver Myasthenie kann mit den herkömmlichen therapeutischen Maßnahmen keine ausreichende Besserung erreicht werden; diese Patienten profitieren offenbar von einem Einsatz von MMF beziehungsweise Rituximab
[14, 15]	Retrospektive Fallserie	Generalisierte anti-AChR-positiv Myasthenie	Immunsuppression mit MMF über mindestens 3 Monate; Beobachtungszeit 2,2 Jahre (Median)	102, 103	Erster MMF-Therapieeffekt nach 6–12 Monaten, dann deutliche Besserung bis hin zur pharmakologischen Remission; Therapieabbrüche wegen toxischer Nebenwirkungen von MMF <i>Kommentar:</i> Diese bislang lediglich als Kongressbeitrag publizierte Langzeitbeobachtung erbringt Resultate, die konträr sind zu denjenigen zweier kontrollierter, jedoch kürzer dauernder Studien zu Mycophenolatmofetil bei Myasthenie [26, 30]. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Autoren um D.B. Sanders dabei den eigenen Publikationen widersprechen.
[11]	Prospektive, offene Studie	Myasthenia gravis, anti-AChR-positiv	0,5–2,5 g MMF täglich; durchschnittliche Beobachtungszeit 16,9 Monate	11	Klinische Untersuchung, keine Kontrollgruppe, zeigt die klinische Notwendigkeit, Mycophenolatmofetil als Ausweichmedikament bei Myasthenia gravis einzusetzen

MMF: Mycophenolatmofetil; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score (s. **Kasten**); MMT: Manual Muscle Testing Score (s. **Kasten**); ADL: Activities of Daily Living Score (s. **Kasten**); MGFA(Myasthenia Gravis Foundation of America)-Klassifikation: siehe **Tab. 1**; AChR: Acetylcholinrezeptor; MuSK: muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase; * internationale Studie mit 43 Zentren (die Probandenrekrutierung erwies sich anfänglich als schwierig, so dass weitere Zentren beteiligt wurden, u. a. in Indien, Russland, Serbien, Montenegro, Mexiko); ** 13 Zentren in den USA

Eine erste doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführte Therapiestudie, an der 14 Patienten mit einem Wert von über 5 im quantitativen Myasthenia-gravis-Score (QMG; siehe **Kasten**) teilnahmen, wurde 2003 publiziert. In der mit Mycophenolatmofetil behandelten Patientengruppe zeigte sich nach fünfmonatiger Therapie eine Besserung des Scores um durchschnittlich 2,86 Punkte, während sich in der Plazebo-Gruppe eine Besserung um lediglich 0,29 Punkte ergab, doch wurde keine statistische Signifikanz erreicht [21].

Eine retrospektive Fallserie mit 85 Patienten zeigte ebenfalls einen günstigen Therapieeffekt von Mycophenolatmofetil bei Myasthenie [6, 20].

Weiterhin legt eine prospektive, jedoch nicht kontrolliert durchgeführte Untersuchung nahe, dass sich durch eine frühzeitig eingeleitete immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil das Risiko einer Generalisation bei okulärer Myasthenie reduziert [3].

In einer retrospektiven Fallserie zeigte sich, dass bei einem Teil der Patienten mit anti-MuSK-positiver Myasthenie mit den herkömmlichen therapeutischen Maßnahmen auch in der Langzeitbeobachtung keine ausreichende Besserung erreicht werden kann. Diese Patienten profitieren offenbar durch den Einsatz von Mycophenolatmofetil beziehungsweise Rituximab [8].

Eine aus der Neurologischen Universitätsklinik Halle/Saale stammende prospektive, jedoch nicht kontrolliert durchgeführte Fallserie zum Einsatz von Mycophenolatmofetil bei 11 Myasthenie-Patienten hat den positiven klinischen Eindruck nochmals bestätigt [11].

Überraschenderweise führten zwei große, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studien jedoch zu einem anderen Ergebnis [26, 30]: In beiden Studien wurde die Wirkung von Mycophenolatmofetil mit derjenigen von Glucocorticoiden verglichen. In der ersten Studie [26] wurde der Glucocorticoid-einsparende Effekt durch 2 g Mycophenolatmofetil täglich über einen Zeitraum von 36 Wochen bei 88 mit Glucocorticoiden behandelten Myasthenie-Patienten im Vergleich zu 88 Patienten untersucht, die statt Mycophenolatmofetil Plazebo erhielten. In der zweiten Studie [30] wurden Myasthenie-Patienten untersucht, die erstmals auf eine immunsuppressive Therapie eingestellt wurden. Die Studienpatienten erhielten zusätzlich zu 20 mg Prednison täglich 2,5 g Mycophenolatmofetil oder Plazebo über insgesamt 12 Wochen. In beiden Studien war Mycophenolatmofetil Plazebo nicht überlegen.

Diese beiden Studien sind methodisch limitiert und wurden vielfältig in Editorials kritisiert (wie z. B. in [1]). Folgende Punkte sind hervorzuheben:

- In beiden Studien erfolgte eine intensive Behandlung mit Glucocorticoiden, die möglicherweise den günstigen Effekt von Mycophenolatmofetil überlagert hat. In der einen Studie [26] erhielten die Studienteilnehmer vorab immerhin über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen Prednison mit einer mittleren Dosis von $30,7 \pm 12,6$ mg.
- Ein verzögertes Einsetzen der Wirkung von Mycophenolatmofetil ist möglich. In Analogie zeigte sich bei Azathioprin in einer Vergleichsstudie erst ab dem 18. Therapiemonat ein signifikanter Effekt [24].

- Patienten mit schwerer bulbärer Symptomatik, die in Fallberichten und -serien besonders von Mycophenolatmofetil profitierten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Eine Subgruppenanalyse erfolgte nicht.
- Insgesamt kann anhand dieser Studien keineswegs ausgeschlossen werden, dass Mycophenolatmofetil bei bestimmten Myasthenie-Patienten langfristig eine wirksame Behandlung darstellt. Das Ausmaß eines Glucocorticoid-einsparenden Effekts könnte nur in einer längerfristigen Studie geklärt werden.
- Der Erstautor bzw. „Principal Investigator“ beider Untersuchungen, D.B. Sanders, hat bemerkenswerterweise 2009 nachfolgend zwei Kongressbeiträge publiziert, die einen langfristig günstigen Effekt von Mycophenolatmofetil belegen [14, 15] (**Tab. 2**).

Fazit

- Die Myasthenia gravis ist eine schwere, seltene, immunologisch und klinisch überaus heterogene, nicht selten lebensbedrohlich verlaufende Erkrankung. Noch heute kommt es bei etwa 20 % der Myasthenie-Patienten zu myasthenen Krisen.
- Für die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in ihren Leitlinien für die Myasthenie-Behandlung empfohlenen Therapie-Algorithmen gibt es nur eingeschränkt Evidenzen [10]. Die Myasthenie erweist sich bei Einsatz dieser Therapieoptionen im Rahmen eines individuellen Behandlungskonzepts immerhin häufig als gut behandelbar. Ein Teil der Patienten ist jedoch auf intensive und derzeit nicht zugelassene Therapiemaßnahmen angewiesen.
- Der Nutzen einer Immunsuppression zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs einer generalisierten Myasthenie ist außer Zweifel. Eine Immunsuppression ist zumindest über mehrere Jahre, teilweise aber auch lebenslang erforderlich. Aufgrund des Spektrums unerwünschter Nebenwirkungen muss eine lang andauernde Immunsuppression mit einem Glucocorticoid vermieden werden. Als Immunsuppressivum der ersten Wahl wird daher Azathioprin eingesetzt, das erst im Jahr 2004 für die Myasthenie-Behandlung formal zugelassen wurde.
- Myasthenie-Patienten, die Azathioprin nicht vertragen oder bei denen Azathioprin nicht ausreichend wirksam ist, sind auf den Einsatz eines weiteren Immunsuppressivums angewiesen. Entsprechend wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie der mögliche Einsatz mehrerer Immunsuppressiva neben Azathioprin angeführt.
- Der Off-Label-Einsatz von Mycophenolatmofetil erscheint bei generalisierter Myasthenia gravis und nachgewiesener Azathioprin-Unverträglichkeit beziehungsweise klinisch nicht ausreichender Wirksamkeit einer Azathioprin-Monotherapie als gerechtfertigt. Erst nach einer Therapiedauer von mindestens 12 Monaten und suffizienter Dosierung (1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag) kann die Wirksamkeit von Azathioprin ausreichend sicher beurteilt werden. In der Literatur gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen zur Dosierung von Myco-

phenolatmofetil bei generalisierter Myasthenia gravis. Die Therapie muss individuell angepasst erfolgen. Meist wurde Mycophenolatmofetil in einer Tagesdosis von 1 bis 2 g eingesetzt. Es wird nicht in Kombination mit Azathioprin verwendet.

Myasthenia gravis: Systematic review on the immunosuppressive treatment, especially with mycophenolate mofetil

In myasthenia gravis (MG), the currently available immunosuppressive treatments have significant side effects and some patients do not tolerate them or adequately respond to them. Therefore the possibility of a new immunosuppressant agent that is safe and effective is very appealing. Mycophenolate mofetil (MMF) has generated interest because of its comparatively mild side effect profile. The purpose of this article is to systematically review the current evidence for the therapeutic benefit of MMF in myasthenic patients. Case reports, retrospective studies and pilot studies have reported benefit in the majority of MG patients treated with MMF, including those with refractory disease. However, two randomized controlled trials failed to demonstrate steroid-sparing effect or additional benefit of MMF over prednisone alone as initial immunotherapy, but were limited among others by short duration. This review corroborates the clinical experience that MMF is an effective treatment for many MG patients. Long follow-ups demonstrated a steroid-sparing effect of MMF during the second and third year of therapy that could not be demonstrated by studies of shorter duration.

Key words: Myasthenia gravis, mycophenolate mofetil, azathioprine, immunosuppressive therapy, autoimmune disorders

Literatur

1. Benatar M, Rowland LP. The muddle of mycophenolate mofetil in myasthenia. *Neurology* 2008;71:390–1.
2. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;150:59–62.
3. Chan JW. Mycophenolate mofetil for ocular myasthenia. *J Neurol* 2008;255:510–3.
4. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, et al. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94–6.
5. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97–9.
6. Ciafaloni E, Meriggioli MN, Al-Hayk KA, Rowin J, et al. Mycophenolate mofetil (MM) for myasthenia gravis (MG): A large retrospective analysis. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):A418.
7. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "Rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53:29–34.
8. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:76–83.
9. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002277.
10. Gold R, Hohlfeld R, Melms A, Toyka KV, et al. Myasthenia gravis. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008 [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_070.pdf]; letzter Zugriff am 21.02.2010].
11. Hanisch F, Wendt M, Zierz S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis – a long-term prospective open-label study. *Eur J Med Res* 2009;14:364–6.
12. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005224.
13. Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 1998;51:912–3.
14. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) in AChR-antibody positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. International Conference on Myasthenia Gravis, December 1-2 2009, Paris, France 2009.
15. Hehir MK, Burns TM, Alpers JP, Conaway MR et al. Long-term experience with mycophenolate mofetil (MMF) in myasthenia gravis (MG): retrospective analysis in 103 patients. *Neurology* 2009;72(Suppl 3):A440.
16. Köhler W, Sieb JP. Myasthenia gravis. 3. Auflage. Bremen: Uni-med, 2008.
17. Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature. *Neuromuscul Disord* 1991;1:423–31.
18. Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149–54.
19. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al. Azathioprine a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1988;235:449–53.
20. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al Hayk KA, Rowin J, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438–40.
21. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:494–9.
22. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969;2:321–39.
23. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157–63.
24. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778–83.
25. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291–8.
26. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400–6.
27. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001;46:79–82.
28. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002828.
29. Sieb JP, Schrank B. Neuromuskuläre Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 2009.
30. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394–9.
31. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539–51.
32. Wakata N, Saito T, Tanaka S, Hirano T, et al. Tacrolimus hydrate (FK506): therapeutic effects and selection of responders in the treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106:5–8.

Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression

Zusammenfassung der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ *

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung. Das Wissen um die Behandlungsmöglichkeiten depressiver Erkrankungen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. In einer S3-Leitlinie, die gleichzeitig als nationale Versorgungsleitlinie erarbeitet wurde, werden Diagnostik und Therapieverfahren dargestellt und bewertet. Im Folgenden werden vor allem die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie zusammengefasst.

Arzneimitteltherapie 2010;28:158-66.

Eine Leitlinie ist keine Richtlinie im juristischen Sinne, es handelt sich also nicht um Regeln für das Handeln oder Unterlassen. Leitlinien mit ihren Empfehlungen sind vielmehr auf der Methodenbasis der evidenzbasierten Medizin entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten, die eine dem Einzelfall angemessene Versorgung ermöglichen sollen. Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Die vorliegende S3-Leitlinie wurde zusätzlich als nationale Versorgungsleitlinie (NAV) konzipiert. Deshalb wurden auch die Schnittstellen zwischen der haus-, fachärztlichen und stationären Versorgung berücksichtigt. Die jetzt vorliegende Langfassung der S3-Leitlinie/nationalen Versorgungsleitlinie wurde in einem umfangreichen Konsensusverfahren im Oktober 2009 fertiggestellt und im November 2009 publiziert. Eine vierteljährliche Überarbeitung wird angestrebt. Im Folgenden werden die Inhalte der Leitlinie in der Version 1.0 referiert, Schwerpunkt ist dabei die medikamentöse Versorgung der Patienten.

Evidenz und Empfehlungsgrade

Leitlinien enthalten Empfehlungen, die auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und im Konsens aller an der Erstellung Beteiligten formuliert wurden. *Evidenzbasiertes Vorgehen* bedeutet, die verfügbare Evidenz zu ermitteln und nach methodischen Kriterien zu klassifizieren. Für die Bewertung der Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen (efficacy) liefern randomisierte klinische Studien die zuverlässigsten Ergebnisse. Allerdings wird die Aussagekraft randomisierter kontrollierter Studien insbesondere zum Wirksamkeitsnachweis psychotherapeutischer Verfahren in Deutschland kontrovers beurteilt, da vor allem die Übertragbarkeit für den klinischen Versorgungsalltag [effectiveness] nicht klar erkennbar wird.

Ein Fehlen von randomisierten kontrollierten Studien belegt allerdings nicht die Unwirksamkeit eines Behand-

lungsverfahrens. Deshalb werden auch nicht kontrollierte Untersuchungen, beispielsweise Beobachtungsstudien oder Fallserien, herangezogen. Die Studienmethodik gibt den Ausschlag für die Einordnung des Therapieverfahrens in die *Evidenzebenen* Ia (Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien) bis IV (Expertenmeinung, klinische Erfahrungen). Dabei gilt: Je höher die Evidenzebene, desto stärker die Empfehlung. Grundlage der Evidenzdarlegung in der vorliegenden Leitlinie zu unipolaren Depressionen war die in der Quell-Leitlinie verwendete Modifikation der Evidenzkategorien des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Bei der Vergabe von *Empfehlungsgraden* werden neben der Evidenz auch weitere ergänzende klinische Faktoren berücksichtigt, insbesondere

- ethische Verpflichtungen
- klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe
- Präferenzen der Patienten
- Umsetzbarkeit im Alltag, insbesondere in den verschiedenen Versorgungsbereichen

Die Leitlinie wurde von den folgenden Institutionen herausgegeben:

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (federführend), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (BPTK) (beratend), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BAPK), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGS-HG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW).

Weitere 19 Institutionen waren am Konsensprozess beteiligt und tragen das Ergebnis mit.

*DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BAPK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression-Kurzfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf 2009. www.depression.versorgungsleitlinien.de

Referat: Dr. Barbara Kreutzkamp, Nagelshof 15, 22559 Hamburg

Infokasten 1: Empfehlungsgrade**A**

„Soll“-Empfehlung (starke Empfehlung): Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie von guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).

B

„Sollte“-Empfehlung (Empfehlung): Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebene II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.

O

„Kann“-Empfehlung (Empfehlung offen): Berichte von Expertengruppen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.

KKP

„Klinischer Konsenspunkt“ (gute klinische Praxis): Empfohlen als gute klinische Praxis („good clinical practice point“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

Entsprechend dieser Konsensusaspekte konnte eine Auf- oder Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen.

Zusätzlich zu den Empfehlungen wurden von der Konsensrunde auch *Statements* verabschiedet. Statements wurden dann aufgenommen, wenn es für praktisch wichtige Behandlungs- und Vorgehensweisen keine Evidenzen gab, obwohl sie aus Sicht von Experten und Konsensrunde plausibel waren. In manchen Fällen wird dadurch auch auf zusätzlichen Forschungsbedarf hingewiesen. Über die Aussage der in der S3-Leitlinie verwendeten Empfehlungsgrade siehe **Infokasten 1**.

Anwendungsbereich

Der Geltungsbereich der S3-Leitlinie/nationalen Versorgungsleitlinie umfasst unipolare depressive Störungen. Im Einzelnen sind dies: depressive Episoden (F32), rezidivierende depressive Störungen (F33), anhaltende affektive Störungen (nur Dysthymie, F34.1) und sonstige affektive Störungen (nur rezidivierende kurze depressive Störungen, F38.1). Es werden nur Empfehlungen für Patienten über 18 Jahre ausgesprochen.

Diagnostik

Im ICD-10 werden depressive Störungen als psychopathologische Syndrome von bestimmter Dauer innerhalb der diagnostischen Kategorie der affektiven Störungen definiert. In den jeweiligen Hauptkategorien müssen mindestens zwei, bei schweren Störungen drei Hauptsymptome über zwei Wochen anhalten. Wird die Diagnose Depression in ihrer jeweiligen Subtypisierung gestellt, sollte zusätzlich auf psychische und somatische *Komorbiditäten* geachtet wer-

den; diese sollten gegebenenfalls mitbetreut oder durch Überweisung versorgt werden.

In der *Differenzialdiagnostik* sollte beachtet werden, dass Symptome wie Niedergeschlagenheit, Erschöpfung, Traurigkeit, Selbstzweifel und Resignation auch bei vielen anderen psychischen Störungen vorliegen können und nicht zwangsläufig auf eine Depression hinweisen. Eine Suizidalität muss unbedingt abgeklärt und es muss entsprechend interveniert werden.

In der behandlungsbegleitenden *Verlaufsdiagnostik* ist besonders während der Akutbehandlung eine regelmäßige Kontrolle des Behandlungserfolgs notwendig. Als Instrumente für die Einschätzung der depressiven Symptomatik stehen verschiedene Selbsteinschätzungsskalen (z. B. Beck-Depressionsinventar BDI) sowie Fremdeinschätzungsinstrumente (z. B. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) zur Verfügung.

Stellt sich drei bis vier Wochen nach Behandlungsbeginn keine positive Entwicklung im Sinne der Zielvorgaben ein, sollte das bisherige Vorgehen nicht unverändert fortgesetzt werden (Empfehlungsgrad 0).

Die *Definitionen von Symptomveränderungen* im Verlauf und nach Abschluss der Behandlung sind im **Infokasten 2** wiedergegeben.

Therapie**Behandlungsstrategien und Behandlungsziele**

Es stehen vier *Behandlungsstrategien* zur Verfügung, deren Einsatz von klinischen Faktoren wie der Krankheitsschwere und dem Krankheitsstadium abhängt. Für den Einsatz ebenfalls mitentscheidend ist die Patientenpräferenz. Einsatzgebiet der *aktiv-abwartenden Begleitung* („watchful waiting“) ist primär die leichte depressive Episode. In der Akut- und Erhaltungstherapie sowie in der Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe kann auf eine *medikamentöse* Behandlung, eine *psychotherapeutische* Behandlung oder eine *Kombinationstherapie* zurückgegriffen werden.

Daneben kommen Elektrokrampftherapie, Lichttherapie, Wochentherapie, Sport- und Bewegungstherapie bzw. Ergotherapie sowie künstlerische Verfahren zum Einsatz.

Infokasten 2: Definition von Symptomveränderungen**Ansprechen („Response“)**

Rückgang der depressiven Symptomatik in einschlägigen Skalen um 50 % des Ausgangswerts zu Behandlungsbeginn

Remission

Vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustands oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie

Rückfall („Relapse“)

Wiederauftreten einer depressiven Episode während der Erhaltungstherapie

Vollständige Genesung

Symptomfreie Zeit für mindestens 6 Monate nach Remission

Rezidiv

Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung

Tab. 1. Verfügbare Antidepressiva gegliedert nach Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) und nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI)		
Amitriptylin	25-50	100-300
Amitriptylinoxid	30-60	100-300
Clomipramin	25-50	100-250
Desipramin	25-50	100-250
Doxepin	25-50	100-300
Imipramin	25-50	100-300
Maprotilin	25-50	100-225
Nortriptylin	25-50	50-200
Trimipramin	25-50	100-300
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)		
Citalopram	20	20-40
Escitalopram	10	10-20
Fluoxetin	20	20-40
Fluvoxamin	50	100-250
Paroxetin	20	20-40
Sertralin	50	50-100
Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer)		
Moclobemid	150	300-600
Tranlycypromin	10	20-40
Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)		
Venlafaxin	37,5-75	75-225
Duloxetin	30-60	60
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)		
Reboxetin	4-8	10-100
Alpha₂-Rezeptor-Antagonisten		
Mianserin	30	60-120
Mirtazapin	15	15-45
Selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer		
Bupropion	150	150-300
Melatonin-Rezeptorantagonisten und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptorantagonisten		
Agomelatin	25	25-50
Nichtklassifizierte Antidepressiva		
Trazodon	50-100	200-400

Vorrangige *Behandlungsziele* sind vor allem, die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und letztlich eine vollständige Remission zu erreichen bzw. die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall oder ein Rezidiv zu reduzieren.

Behandlungsphasen

Die Depressionsbehandlung wird in drei Phasen aufgegliedert: die *Akuttherapie*, die *Erhaltungstherapie* (bei alleiniger Pharmakotherapie vier bis neun Monate nach Remission, bei alleiniger Psychotherapie acht bis zwölf Monate nach Remission) und die *Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe*. Eine Rezidivprophylaxe ist bei Patienten indiziert, die ein erhöhtes

Risiko für ein Wiederauftreten der Depression haben, bei denen ungünstige, die Störung unterhaltende Einflussfaktoren oder verminderte Krankheitsbewältigungsressourcen vorliegen.

Versorgungskoordination und Schnittstellen

Nach einer lege artis durchgeführten somatischen, psychopathologischen und psychologischen Diagnostik können leichte bis mittelschwere depressive Störungen durch *alleinige ambulante Therapie* von allen relevanten Behandlergruppen betreut werden. Dazu gehören Hausärzte, Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Nervenärzte, Ärzte mit Zusatztitel Psychotherapie und Psychoanalyse oder psychologische Psychotherapeuten.

Bei hausärztlicher Behandlung ist nach spätestens sechs Wochen bei nicht ausreichender Besserung die Konsultation bei einem Facharzt oder einem ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten zu erwägen. Bei psychotherapeutischer Behandlung ist bei fehlender Besserung nach spätestens drei Monaten die Konsultation eines Facharztes zu empfehlen. Die Überweisung an einen Facharzt ist außerdem zu empfehlen, wenn weitere Komplikationen vorliegen wie unklare Differenzialdiagnostik, schwere Symptomatik, Therapieresistenz oder andere Probleme bei der Behandlung, Selbst- oder Fremdgefährdung sowie psychotische Symptome oder depressiver Stupor.

Wird eine *Behandlung durch ein multiprofessionelles Team* erforderlich, soll eine Überweisung zu einer psychiatrischen Institutsambulanz mit dem Angebot komplexer Behandlungsprogramme geprüft werden.

Eine *Notfallindikation zur stationären Behandlung* besteht vor allem bei akuter suizidaler Gefährdung oder Fremdgefährdung mit fehlender oder eingeschränkter Absprachefähigkeit sowie deutlichen psychotischen Symptomen.

Eine Indikation zur *psychiatrisch-psychotherapeutischen stationären Behandlung* besteht unter anderem bei der Gefahr von depressionsbedingter Isolation, den Therapieerfolg massiv behindernden äußeren Lebensumständen, Therapieresistenz und der starken Gefahr einer (weiteren) Chronifizierung.

Gemäß SGB IX ist eine Indikation für eine *stationäre Rehabilitationsbehandlung* insbesondere bei folgenden Therapiezielen gegeben: Festigung von Behandlungserfolgen, Behandlung von Krankheitsfolgen, Verbesserung des Umgangs mit der (chronischen oder chronifizierten) Erkrankung oder Verbesserung oder Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit.

Pharmakotherapie

Substanzgruppen und Indikationen

Eine Übersicht über die wichtigsten *Substanzgruppen* sowie *Einzelsubstanzen* und deren Standard-Eingangs- und Erhaltungsdosen ist in **Tabelle 1** wiedergegeben. Außer den dort aufgeführten Substanzen werden in der Depressionsbehandlung *Lithiumsalze* eingesetzt. Die Dosierung richtet sich bei dieser Substanz ausschließlich nach den erreichten Plasmaspiegeln. Die übliche Anfangsdosis beträgt 8 bis 12 mmol/Tag, der Zielwert in der Fortsetzungsbehandlung 0,6 bis 0,8 mmol/l.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infokasten 3: Kriterien für die Auswahl eines Antidepressivums**Verträglichkeit**

- Unterschiedliches Nebenwirkungsprofil von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (TZA), vor allem im ambulanten Bereich zu beobachten
- Mehr gravierende Komplikationen unter TZA wie Delir, kardiale Blockbildungen/Rhythmusstörungen oder Harnverhalt
- Bei Verschreibung von Imipramin bei Frauen berücksichtigen, dass weibliches Geschlecht für eine geringere Toleranz gegenüber diesem Antidepressivum prädestiniert

Überdosierungssicherheit

- Einnahme einer Wochenration von TZA in suizidaler Absicht kann letal sein, im ambulanten Bereich daher nur Verschreibung kleiner Packungsgrößen

Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode

- Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressivabehandlung sollte in die erneute Indikationsstellung einbezogen werden

Handhabbarkeit

- TZA verlangen eher eine individuelle Eintitrierung und Kontrolle als die SSRI oder neuere Antidepressiva
- Schrittweises Aufdosieren ist aber auch bei SSRI und neueren Antidepressiva wie Venlafaxin und Mirtazapin sinnvoll

Anwendungserfahrung

- Anwendungserfahrung des Arztes mit einzelnen Antidepressiva ist für die Wirkstoffauswahl bedeutsam

Möglichkeiten bei Nichtansprechen

- Bei TZA ist eine Serumspiegelbestimmung sinnvoll, da für die meisten dieser Antidepressiva ein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert ist

Komorbidität

- Bei Komorbidität mit Zwangsstörung: SSRI oder Clomipramin
- Bei Komorbidität mit ADHS: Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer
- Bei älteren Patienten: siehe Kapitel „ältere Patienten“

Patientenpräferenzen

- Patienten reagieren physisch und psychisch unterschiedlich hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung von Antidepressiva, weswegen die individuelle Gewichtung der unerwünschten Wirkungen bei der Wirkstoffauswahl eine Rolle spielt

Darüber hinaus steht als antidepressiv wirksames Phytopharmakon *Johanniskraut* zur Verfügung. *Benzodiazepine* und *Antipsychotika* sind wie Lithiumsalze im engeren Sinn keine Antidepressiva, werden aber in spezifischen Situationen auch bei Depressionspatienten eingesetzt.

In der Behandlung von *leichten Depressionen* ist der Unterschied zwischen Antidepressiva und Plazebo in klinischen Studien gering („statistisch nicht nachweisbar“). Es dürften daher nur wenige Patienten mit einer leichten Depression von einer Behandlung mit Antidepressiva profitieren. In der Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode sollten Antidepressiva daher unter kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden (Empfehlungsgrad B). Für den Einsatz sprechen zum Beispiel der ausdrückliche Wunsch des Patienten oder Episoden mittelgradiger oder schwerer Depression in der Anamnese (Empfehlungsgrad Statement). Wenn anzunehmen ist, dass die

Symptomatik auch ohne spezifische Behandlung abklingt, kann bei einer leichten depressiven Episode zunächst auch abgewartet werden; hält die Symptomatik nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sich gar verschlechtert, soll über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden (Empfehlungsgrad 0).

Bei *mittelschweren bis schweren Depressionen* ist der Wirkunterschied zwischen Antidepressiva und Plazebo in klinischen Studien ausgeprägter. Bei den schwersten Formen profitieren bis zu 30% der behandelten Patienten über die Plazebo-rate hinaus von Antidepressiva. Mittelgradige und schwere depressive Episoden sind daher die Hauptindikationen für Antidepressiva. Patienten mit dieser Krankheitsschwere soll eine Behandlung mit Antidepressiva angeboten werden (Empfehlungsgrad A). Bei akuten schweren Depressionen soll eine Kombinationsbehandlung von medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad A). Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Auch über das Interaktionsrisiko beispielsweise mit oralen Kontrazeptiva und Antiepileptika sollten die Patienten aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad B).

Die wichtigsten *Auswahlkriterien eines geeigneten Arzneimittels* für die antidepressive Behandlung sind in **Infokasten 3** aufgeführt. Beachtet werden sollten bei der Antidepressiva-Verordnung vor allem die Überdosierungssicherheit und die Nebenwirkungen der Substanzen. Rund die Hälfte der behandelten Patienten klagt unter Antidepressiva über unerwünschte Effekte. Auch das Interaktionspotenzial sollte berücksichtigt werden.

Antidepressiva führen nicht zu einer schnelleren Besserung als Plazebo, stoßen aber den Heilungsprozess wesentlich häufiger an (zusätzlich bei 10 bis 30% der Patienten unter Verum). Bei adäquater Dosierung tritt bei Therapierespondern die Wirkung innerhalb der ersten beiden Wochen nach Behandlungsbeginn ein. Wird in den ersten beiden Behandlungswochen keine Besserung erzielt, sinkt die Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens auf unter 15%. Spätestens nach drei Wochen sollte bei Nichtansprechen die Dosis modifiziert, mit einem anderen Präparat augmentiert oder das Präparat gewechselt werden.

Behandlungsverlauf der Akuttherapie

Der *Beginn der Behandlung* sollte mit einer niedrigen, in **Tabelle 1** mit „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis erfolgen. Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, bei Trizyklika (TZA) diese Anfangsdosis zu halbieren und gegebenenfalls langsam aufzudosieren (Statement). Dabei sind die anticholinergen und chinidinartigen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva zu beachten. Ein erhöhtes Behandlungsrisiko besteht daher in der TZA-Behandlung von Patienten beispielsweise mit einer kardiovaskulären Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie oder bei Verwirrheitszuständen/Delir (Statement).

Bei der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sollte insbesondere zu Behandlungsbeginn geachtet werden auf Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Blutdruckveränderungen), Blutungsneigung bei

gleichzeitiger Gabe zu nichtsteroidalen Antirheumatika, Hyponatriämie vor allem bei älteren Patienten, Diarrhö, Suizidgedanken, erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe, Angst und Agitiertheit. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit des Auftretens der Symptome zu Behandlungsbeginn hingewiesen werden, mit der Bitte, sich im Falle von Nebenwirkungen umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben (Empfehlungsgrad B).

In den ersten vier Behandlungswochen ist eine intensive Aufklärung und engmaschige Betreuung in wöchentlichem Abstand zu empfehlen, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern (gute klinische Praxis). Wichtige Punkte des Aufklärungsgesprächs sind unter anderen Bedenken gegenüber Antidepressiva, Wirksamkeit und Nebenwirkungen (Statement).

Nach dem zunächst wöchentlichen *Monitoring* im ersten Behandlungsmonat wird ein Untersuchungsintervall von zwei bis vier Wochen für die Behandlungsmonate 2 und 3 und danach eine Umstellung auf noch längere Untersuchungsintervalle empfohlen. Dabei ist spätestens nach drei bis vier Wochen die Therapieresponse genau zu überprüfen. Ist keine Verbesserung erkennbar, sollten die Mitarbeit des Patienten und bei dafür infrage kommenden Medikamenten (vor allem tri- und tetrazyklische Antidepressiva) der Plasmaspiegel überprüft werden. Gewichtskontrollen sind vor allem bei der Verordnung von Mirtazapin und den meisten Trizyklika (z.B. Trimipramin und Amitriptylin) sowie Lithiumsalzen wichtig. Bei den trizyklischen Antidepressiva sind wegen der chinidinartigen Effekte mit der Gefahr von Blockbildungen und Arrhythmien regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig. Das *Absetzen* der Antidepressiva erfolgt schrittweise über einen Zeitraum von vier Wochen oder eventuell länger (Statement). Aufgrund seiner sehr langen Halbwertszeit kann Fluoxetin auch über einen kürzeren Zeitraum abgesetzt werden.

Erhaltungstherapie

Antidepressiva sollten mindestens vier bis neun Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus eingenommen werden, weil sich dadurch das Rückfallrisiko erheblich vermindert. Die Dosis der Erhaltungstherapie sollte gegenüber der Akutphase nicht verändert werden (Empfehlungsgrad A). Eine Dosisreduktion impliziert ein erhöhtes Rückfallrisiko.

Rezidivprophylaxe

Patienten mit zwei oder mehr depressiven Episoden mit bedeutsamen funktionellen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit sollten dazu angehalten werden, das Antidepressivum mindestens zwei Jahre lang zur Rezidivprophylaxe einzunehmen (Empfehlungsgrad B). Zur Vorbeugung eines Rezidivs sollte die gleiche Dosierung eingesetzt werden, die in der Akuttherapie wirksam war (Empfehlungsgrad 0). Bei suizidgefährdeten Patienten soll in der Rezidivprophylaxe eine Lithium-Therapie erwogen werden (Empfehlungsgrad A).

Maßnahmen bei Nichtansprechen

Unterschiede in der Enzymaktivität und damit in der Metabolisierung der Arzneimittel bei dem individuellen

Patienten können dazu führen, dass trotz bestimmungsgemäßer Arzneimittelleinnahme keine therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen erreicht werden. Bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum sollte deshalb der *Serumspiegel* überprüft werden. Weitere Gründe für ein Nichtansprechen ist eine mangelnde *Mitarbeit des Patienten* (Empfehlungsgrad 0). Bei zahlreichen Antidepressiva (z.B. TZA, Venlafaxin, Tranylcypromin) kann bei Non-Response die Substanz weiter aufdosiert werden. Dies gilt nicht für SSRI (Empfehlungsgrad 0).

Falls ein *Aufdosieren* der Substanz allein nicht ausreichen sollte, können weitere Strategien erwogen werden: Bei der *Augmentation* wird zusätzlich zum Antidepressivum eine Substanz gegeben, die selbst kein Antidepressivum ist. Eine Augmentation mit Lithium sollte von einem erfahrenen Arzt durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). Bei Patienten, die gut auf die Lithium-Augmentation ansprechen, sollte die Behandlung über mindestens sechs Monate fortgeführt werden (Empfehlungsgrad B). Die Augmentation von Antidepressiva durch Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien wird im Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen (Statement 0).

Switching bedeutet die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum. Es wird empfohlen, beim Wechsel der Substanz auch die Substanzgruppe zu wechseln. Die Wirksamkeit dieser Strategie ist in Studien aber nicht gut belegt. Um etwaige Wechselwirkungen zu vermeiden, sollte das alte Antidepressivum schrittweise ausgeschlichen und das neue aufdosiert werden (Empfehlungsgrad B).

Bei der *Kombination* wird zusätzlich zum nicht ausreichenden Antidepressivum eine weitere antidepressiv wirksame Substanz gegeben. Dabei muss der Patient bereit sein, mögliche weitere Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Für den therapeutischen Nutzen der Verordnung von mehr als zwei verschiedenen Antidepressiva gibt es keine Evidenz. Daher wird als Statement empfohlen: Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivum-Monotherapie nicht ausreichend angesprochen hat, kann zusätzlich zu Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytose-Risikos) oder Mirtazapin ein SSRI oder ein TZA gegeben werden. Nur für diese Kombinationen liegen mehrere positive randomisierte Doppelblind-Studien vor.

Pharmakotherapie chronischer Depressionen

Bei Dysthymie oder Double Depression (Dysthymie plus akute Depression) soll die Indikation für eine pharmakologische Behandlung geprüft werden (Empfehlungsgrad A), bei einer chronischen (mehr als zwei Jahre persistierenden) depressiven Episode sollte eine pharmakologische Behandlung erwogen werden (Empfehlungsgrad B).

Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten können wie jüngere Patienten mit Antidepressiva behandelt werden. Beachtet werden müssen allerdings verstärkt die Nebenwirkungen der Antidepressiva. Unter Lithiumsalzen treten bei Älteren mehr neurotoxische Reaktionen auf. Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen TZA und SSRI, aber auch anderen bzw. neueren Antidepressiva (Moclobemid,

Venlafaxin, Mirtazapin) wurden bislang nicht nachgewiesen. Bei älteren Patienten sollte eine Behandlung mit TZA in einer erniedrigten Anfangsdosis begonnen werden (Statement).

Für die Behandlung von Depressionen bei *Patienten mit einer Demenz* liegen nur sehr wenige Studien vor, die eine Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo zeigen. Grundsätzlich können aber ältere Patienten mit hirnorganischen Erkrankungen und gleichzeitiger Depression in gleicher Weise behandelt werden wie ältere Patienten ohne hirnorganische Erkrankungen. Wird antidepressiv behandelt, muss vor allem auf die anticholinerge Komponente und die sedierende Komponente mancher Antidepressiva geachtet werden (Empfehlungsgrad 0). Sind früher schon einmal schwere Depressionen aufgetreten, erscheint eine Behandlung gerechtfertigt. Es sollte dann möglichst das Präparat gegeben werden, das bei dem Patienten bereits in den früheren Episoden schon gewirkt hat.

Bei einer (geplanten) *Schwangerschaft* und vorbestehender rezidivierender Depression muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Bei hohem Rezidivrisiko ist eine niedrig dosierte antidepressive Behandlung sinnvoll. Als Alternative kann eine Psychotherapie in Erwägung gezogen werden.

Während der Schwangerschaft und während des *Stillens* sollte bei entsprechender Indikation ein Antidepressivum gewählt werden, das nicht teratogen ist und das nicht in der Muttermilch nachweisbar ist bzw. dem Kind nicht schadet. Gegebenenfalls sollten die Mütter in einer Klinik mit angeschlossener Neonatologie entbinden, um etwaige Entzugserscheinungen beim Kind engmaschig überwachen zu können.

Bei Patienten mit *psychotischer Depression*, bei denen Wahnideen oder Halluzinationen auftreten, sollte die Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum erwogen werden. Die optimale Dosierung und Anwendungsdauer bei diesen Patienten sind unbekannt (Empfehlungsgrad B).

Psychotherapie

Bei den verschiedenen Behandlungsmethoden der Psychotherapie werden überwiegend psychologische Mittel als Therapeutika eingesetzt. Auch bei diesen Behandlungsmethoden müssen unerwünschte und schädliche Wirkungen beachtet werden. Dazu gehören falsche Indikationsstellung, mangelnde „Passung“ zwischen Patienten- und Therapeutenpersönlichkeit sowie ein unethisches Verhalten des Therapeuten.

Als psychologische Verfahren, die von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) finanziert werden („Richtlinien-Verfahren“), stehen für die ambulante Behandlung von Patienten mit Depressionen *Verhaltenstherapie* sowie die *tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie* zur Verfügung. Andere Verfahren wie die interpersonelle Psychotherapie (IPT) oder die Gesprächspsychotherapie werden in der ambulanten Versorgung nicht erstattet.

Akuttherapie

Die meisten Belege für eine psychotherapeutische Monotherapie liegen für *leichte bis mittelgradige Depressionen* vor. In

diesen Situationen, also bei leichten und mittelschweren Depressionen, soll dem Patienten eine Psychotherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad A), bei akuten *schweren Depressionen* eine Kombinationsbehandlung von medikamentöser Therapie mit Psychotherapie (Empfehlungsgrad A). Wird ein alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht gezogen, soll bei ambulant behandelbaren Patienten mit akuten mittelschweren bis schweren depressiven Episoden eine alleinige Psychotherapie gleichwertig zu einer alleinigen medikamentösen Therapie angeboten werden (Empfehlungsgrad A).

Depressive Patienten mit *psychotischen Symptomen* sollten in jedem Fall eine medikamentöse Behandlung erhalten (Statement). Bei *Dysthymie, Double Depression* (Dysthymie und depressive Episode) und *chronischer Depression* soll der Arzt

Infokasten 4: Nichtmedikamentöse somatische Therapien

Elektrokonvulsive Therapie

Bei der elektrokonvulsiven Therapie (Elektrokrampftherapie=EKT) wird in Narkose und unter Muskelrelaxation das Gehirn durch kurze elektrische Reize zu einem Krampfanfall angeregt. Das Verfahren ist sicher, innerhalb von sechs Monaten erleiden aber zwischen 50 und 95 % der Patienten einen Rückfall.

Indiziert ist die EKT bei schweren therapieresistenten Depressionen als Alternative zu anderen Optionen (Empfehlungsgrad A).

Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)

Beim partiellen Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte bzw. beim vollständigen Schlafentzug sind positive Wirkungen schon am darauffolgenden Tag zu erwarten. Die Behandlung ist aufgrund der leichten Durchführbarkeit als stützende Maßnahme geeignet.

Die Wachtherapie ist eine ergänzende Maßnahme zur leitliniengerechten antidepressiven Therapie, wenn eine rasche, wenn auch nur kurz anhaltende Response gewünscht wird (Empfehlungsgrad B).

Lichttherapie

Bei der Lichttherapie exponiert sich der Patient einer Lichtquelle mit mindestens 2000 Lux. Die Lichtquelle sollte das Spektrum sichtbaren Lichts aufweisen, die Sitzungen müssen regelmäßig jeden Tag wiederholt werden.

Die Lichttherapie ist eine Behandlungsform für Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen (Empfehlungsgrad A). Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, kann die Lichttherapie den gesamten Winter über fortgesetzt werden (Empfehlungsgrad 0).

Körperliches Training

Körperliches Training kann aus klinischer Erfahrung heraus empfohlen werden. Das Training kann das Wohlbefinden steigern und depressive Symptome lindern (klinischer Konsens).

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) werden durch nichtinvasive magnetische Induktion kortikale Neurone stimuliert. Dabei wird wiederholt (über zwei Wochen hinweg täglich) der linke oder rechte präfrontale Kortex durch ein kurzes, hochintensives magnetisches Feld stimuliert.

Für die rTMS liegt derzeit noch zu wenig Evidenz vor, um Empfehlungen für ihre allgemeine Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können (Statement).

darüber informieren, dass die Kombination von psychotherapeutischen und medikamentösen Maßnahmen einer Monotherapie mit jeweils einer der Maßnahmen überlegen ist (Empfehlungsgrad A). Studien liefern darüber hinaus Hinweise, dass die Medikamenten-Compliance der Patienten durch eine gleichzeitige Psychotherapie erhöht ist (Statement).

Erhaltungstherapie

In der Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe ist eine psychotherapeutische Nachbehandlung mit stützenden Elementen indiziert (Empfehlungsgrad A). Bei therapieresistenter Depression sollte dem Patienten eine angemessene Psychotherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad B).

Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren

Die heute zur Verfügung stehenden nichtmedikamentösen somatischen Therapieverfahren sind im **Infokasten 4** zusammengefasst.

Bei den unterstützenden Therapieverfahren bieten sich drei Verfahren an:

Die *Ergotherapie* zielt auf die Wiederherstellung und den Erhalt von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität in den für den Einzelnen wichtigen Lebensbereichen ab.

Die *Soziotherapie* bietet eine Unterstützung und Handlungsanleitung für chronisch psychisch kranke Menschen; Ziel ist die Überwindung krankheitsspezifischer Defizite und daraus entstehender Beeinträchtigung im sozialen Umfeld. Bei Depressiven beinhaltet das beispielsweise die Anleitung, ärztliche Hilfe und andere Leistungen, die sie in Anspruch nehmen können, tatsächlich auch – gegen den krankheitsspezifischen Widerstand – anzufordern und durchzuhalten.

Die *häusliche psychiatrische Krankenpflege* (HKP) ist ein gemeindeorientiertes Versorgungsangebot. Sie soll dazu beitragen, dass psychisch kranke Menschen ein würdiges, eigenständiges Leben in ihrem gewohnten Lebenszusammenhang führen können. Auch sollen damit häufige Krankenhauseinweisungen durch rechtzeitige ambulante Interventionen verhindert werden.

Therapie bei Komorbidität

Komorbidie psychische Störungen

Gleichzeitig vorliegende komorbide psychische Erkrankungen können den Krankheitsverlauf einer Depression erschweren und/oder zu einer Therapieresistenz führen.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von *Angst- und Zwangsstörungen* ist mit einer erhöhten Symptomstärke, Chronizität und stärkeren funktionellen Einschränkungen zu rechnen. Die Response auf Antidepressiva und Psychotherapie kann eingeschränkt sein, die Suizidrate ist erhöht. Wirksame Behandlungsmethoden bei Vorliegen von depressiven Episoden und komorbiden Angststörungen sind sowohl Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für kognitive Verhaltenstherapie und interpersonelle Therapie) als auch Pharmakotherapie (empirische Belege liegen vor für SSRI und Venlafaxin) (Statement).

Etwa ein Drittel der Patienten mit affektiven Störungen entwickelt im Laufe des Lebens einen Substanzmissbrauch,

beispielsweise eine *Alkoholabhängigkeit*. Bei etwa einem Viertel aller alkoholkranken Männer und der Hälfte aller alkoholkranken Frauen treten Depressionen auf. Bei Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiver Störung reduziert eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva sowohl die depressive Symptomatik als auch die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Alkoholmissbrauch, empirische Belege liegen vor für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin (Statement). Dies gilt auch für eine antidepressive Psychotherapie – sowohl als alleiniges Verfahren als auch in Kombination mit einem Antidepressivum (Statement).

Unabhängig von einer möglichen Krisenintervention sollte eine antidepressive Behandlung aus differenzialtherapeutischen Überlegungen heraus erst nach einer zwei- bis vierwöchigen Alkoholabstinenz begonnen werden (Empfehlungsgrad B).

Die Lebenszeitprävalenz einer komorbiden Depression bei *Essstörungen* liegt einigen Studien zufolge bei 75%. Für die Psychotherapie der komorbiden Depression bei Essstörungen existieren keine systematischen Untersuchungen, so dass über die störungsbezogenen Empfehlungen zu beiden Erkrankungen keine weiteren Empfehlungen gegeben werden können. Zur Verbesserung der Symptomatik einer depressiven Episode im Rahmen einer Bulimia nervosa kann Fluoxetin gegeben werden. Insgesamt sollten bei der Pharmakotherapie einer Depression bei Essstörungen substanzspezifische Effekte auf die jeweilige Essstörung beachtet werden, beispielsweise Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und sedierenden Trizyklika, Übelkeit und Appetitreduktion unter SSRI. Eine Reduktion von Essattacken ist für Fluoxetin belegt (Statement). Die Wirkung von Antidepressiva kann insbesondere bei schlechtem Ernährungszustand und niedrigem Gewicht herabgesetzt sein.

Zwischen depressiven Störungen und *Persönlichkeitsstörungen* besteht nach den Daten klinischer Stichprobenuntersuchungen eine Komorbidität von 30 bis 40%. Die häufigsten komorbiden Persönlichkeitsstörungen sind die ängstlich-vermeidende, die Borderline- und die paranoide Persönlichkeitsstörung. Für die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie mit einem SSRI oder einem MAO-Hemmer oder einem atypischen Antipsychotikum bei einer Komorbidität von depressiver Störung und Borderline-Persönlichkeitsstörung liegen empirische Belege vor (Statement). Psychotherapeutische Verfahren können als Monotherapie oder in Kombination mit Antidepressiva gegeben werden. Empirische Hinweise existieren für die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Therapie und die psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie. Darüber hinaus liegen Hinweise darauf vor, dass bei Komorbidität Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung die Kombination Psychotherapie/Pharmakotherapie besser wirkt als eine alleinige Pharmakotherapie (Statement).

Eine Komorbidität von Depressionen mit *somatoformen Störungen* besteht den Daten von klinischen Stichprobenuntersuchungen zufolge bei rund 50 bis 90% der somatoform gestörten Patienten. Trotz der hohen Komorbidität ist die Studienlage zur Psycho- oder Pharmakotherapie bei dieser Komorbiditätskonstellation unzureichend. Die Behandlung folgt den Leitlinien der jeweiligen Einzelstörung.

Komorbide somatische Erkrankungen

Die Lebenszeitprävalenz für eine depressive oder ein Angststörung bei somatisch Kranken liegt bei 40 %. Neurologische, endokrine und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie onkologische Erkrankungen werden häufig durch depressive Störungen kompliziert. Allerdings ist die Studienlage zur Behandlung dieser Komorbiditäten unzureichend, so dass nur sehr eingeschränkt spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden können. So reduzieren Antidepressiva die depressiven Symptome bei einer Komorbidität von Depression und Angst, belegt auf empirischer Ebene für SSRI und TZA (Statement).

Depressionen gelten als Risikofaktoren sowohl für die Entwicklung einer *koronaren Herzkrankheit* (KHK) als auch für die KHK-Mortalität. Bei der antidepressiven Behandlung sollte die kardiale Verträglichkeit der Antidepressiva berücksichtigt werden. Bei koronarer Herzkrankheit und komorbider mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung soll eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit Sertralin oder Citalopram angeboten werden (Empfehlungsgrad A). Aufgrund ihrer kardialen Nebenwirkungen sollen TZA bei komorbider KHK nicht verordnet werden (Empfehlungsgrad A). Hinsichtlich psychotherapeutischer Interventionen bei depressiver Störung und KHK kann zurzeit keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden (Statement). Patienten mit einer Depression nach *Schlaganfall* sollte unter Beachtung von anticholinergen Nebenwirkungen ein Antidepressivum angeboten werden, empirische Hinweise für eine Wirksamkeit bei diesen Patienten liegen vor für Fluoxetin, Citalopram und Nortriptylin (Empfehlungsgrad B).

In Abhängigkeit von Versorgungsbereich, Tumorentität, Schweregrad und Geschlecht haben 30 bis 40 % der Patienten mit *onkologischen Erkrankungen* eine komorbide psychische Störung in einem Zeitraum von 12 Monaten. Bei einer Komorbidität von mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung und einer Tumorerkrankung kann eine Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum, insbesondere einem SSRI, angeboten werden (Empfehlungsgrad 0). Für die Psychotherapie können zurzeit keine spezifischen Hinweise bei dieser Komorbidität gegeben werden (Statement).

Bei Patienten mit einem *Diabetes mellitus* liegt die Prävalenz für die Entwicklung einer Depression bei bis zu 30 %. Bis zu 75 % der Diabetespatienten mit Depression entwickeln dabei chronische Verläufe mit rezidivierenden depressiven Episoden. Eine Depression geht bei diesen Patienten mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung und diabetischen Komplikationen einher.

Bei der Pharmakotherapie bei entsprechend komorbiden Patienten sollten substanzspezifische Effekte auf die diabetische Stoffwechsellage und das Körpergewicht der Patienten beachtet werden. Dazu gehören beispielsweise ein reduzierter Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und sedierenden trizyklischen Antidepressiva (Empfehlungsgrad B). Sollte bei diesen Patienten eine Pharmakotherapie vorgesehen sein, ist SSRI der Vorzug zu geben (Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit sensomotorischer schmerzhafter Neuropathie und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum oder Duloxetin angeboten werden, da diese Medikamente zusätzlich

eine analgetische Wirkkomponente haben. Gegen einen Nutzen dieser Behandlung muss allerdings das Risiko von TZA für eine Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle abgewogen werden (Empfehlungsgrad 0). Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung sollte eine Psychotherapie zur Verringerung der Depressivität und zur Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus angeboten werden (Empfehlungsgrad B).

Patienten mit *chronischen Schmerzen* haben in bis zu 70 % der Fälle eine komorbide depressive Störung. Die Schwere und Dauer des chronischen Schmerzes sind linear abhängig von der Schwere der Depression. Bei dieser Komorbidität sollten in der Pharmakotherapie bevorzugt Antidepressiva mit analgetischen Eigenschaften eingesetzt werden, also vor allem trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin, Desimipramin und Clomipramin (Empfehlungsgrad B). Zur Reduzierung der depressiven Symptomatik kann bei Patienten mit einer Komorbidität chronische Schmerzen/Depression eine Psychotherapie angeboten werden, empirische Belege liegen vor für die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Therapie (Empfehlungsgrad 0).

Die Angaben für die Häufigkeit einer Komorbidität von *Demenz* und Depressionen schwanken stark. Gefährdet sind vor allem Patienten, die anamnestisch oder familiär mit Depressionen vorbelastet sind. Mit einer Prävalenz von rund 50 % häufig ist die Vergesellschaftung von Depressionen bei vaskulären und neurodegenerativen Hirnerkrankungen, die subkortikale Funktionskreise beeinträchtigen. Die Studienlage zur Unterstützung von spezifischen Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität Demenz und Depression ist nicht hinreichend (Statement). Wird eine Pharmakotherapie eingeleitet, sollte das anticholinerge Nebenwirkungspotenzial berücksichtigt werden, da es dadurch zu einem Delir oder einer weiteren Verschlechterung der kognitiven Funktionen kommen kann (Empfehlungsgrad B).

Management bei Suizidgefahr

Die Hauptaspekte der Suizidprävention umfassen das Anbieten eines Gesprächs- und Beziehungsangebots, die Diagnostik von Suizidalität, Klärung und Regelung der aktuellen Situation und die Therapieplanung unter Berücksichtigung der Suizidgefahr. In der akuten Gefahrensituation steht naturgemäß das Gespräch im Vordergrund. Nach der Akutsituation muss sich die Therapieplanung auf eine (möglicherweise) zugrunde liegende Depression konzentrieren (siehe **Infokasten 5**).

Pharmakotherapie

Eine spezifische suizidalitätsmindernde Wirkung konnte für *Antidepressiva* bisher nicht gesichert werden. Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva deshalb nicht eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). In der Behandlung von suizidalen depressiven Patienten können Antidepressiva allerdings unter Beachtung der allgemeinen Empfehlungen zur Milderung der depressiven Symptomatik eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0). Als Besonderheit muss bei diesen Patienten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Letalität hoher Dosen eines Antidepressivums und einer Agitationsstei-

Infokasten 5: Therapieplanung nach suizidaler Akutsituation

Für die Therapieplanung einer depressiven Störung nach einer Suizid-Krisenintervention sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Klärung und Besprechung der weiteren Therapie (ambulant oder stationär)
- Behandlung der Grundstörung – hier Depression – nach den allgemeinen Regeln für Psychopharmakotherapie, Psychotherapie und psychotherapeutischer Basisbehandlung
- Planung und Beginn von Psychopharmakotherapie und/oder Psychotherapie unter Berücksichtigung der Suizidalität

gerung in der Frühphase vorgenommen werden (gute klinische Praxis).

Die Evidenz für *Lithiumsalze* bei depressiven suizidalen Patienten ist besser als die für Antidepressiva: In der Rezidivprophylaxe von suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen eine Behandlung mit Lithium in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad A). Da eine eventuell suizidalitätsfördernde Wirkung von Antidepressiva (insbesondere von SSRI) in erster Linie auf vermehrte Unruhe, Akathisie und exzitatorische Wirkungen zurückzuführen sind, werden zumindest in der akuten Phase bis zum Eintritt der eigentlichen antidepressiven

Wirkung Kombinationen mit einem *Anxiolytikum* und *Hypnotikum* eingesetzt. *Benzodiazepine* wirken dabei kurzfristig entspannend, beruhigend, angstlösend, schlafinduzierend und emotional distanzierend, wodurch das depressive und psychotische Erleben gedämpft wird. Eine Akutbehandlung mit einem Benzodiazepin kann deshalb bei akut suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden, die Behandlungszeit sollte hier unter 14 Tagen liegen (Empfehlungsgrad 0). Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen sollte die antidepressive Medikation mit einem Antipsychotikum ergänzt werden (Empfehlungsgrad B).

Krisenintervention und spezifische Psychotherapien

Die Hauptstrategie bei akuter Suizidalität liegt meist auf einem stützenden und entlastenden Behandlungsmodus. Ist die Selbstgefährdung abgeklungen, wird eine weitere, mehr ursachenbezogene Behandlung eingeleitet. Eine tragfähige therapeutische Beziehung kann bei suizidgefährdeten Patienten per se suizidpräventiv wirken (Statement). Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode sollte eine Psychotherapie erwogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert (Empfehlungsgrad B).

S3-Leitlinie „Unipolare Depression“: Ist eine aktiv-abwartende Begleitung bei leichten Depressionen vertretbar?

Kommentar

Ulrich Hegerl, Leipzig

Die im November 2009 publizierte S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ ist das Ergebnis eines über mehrere Jahre gehenden Konsensusverfahrens, in das viel Engagement, Fleiß und Expertenwissen geflossen ist. Entstanden ist eine wichtige und zentrale Orientierungshilfe bei der Betreuung depressiv Erkrankter in Deutschland. Die hier formulierten Empfehlungen basieren überwiegend auf empirisch belegten Evidenzen. Wie auch in anderen Bereichen der Medizin bleibt dennoch viel Spielraum für subjektiv gefärbte Gewichtungen, so dass, trotz des durchgehenden Bemühens um Objektivität, Faktoren wie Berufsinteressen oder Zusammensetzung der am Konsensusprozess Beteiligten dennoch eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen.

Während zu vielen Behandlungsaspekten der unipolaren Depression national und international wenig Dissens besteht, gibt es andere, zu denen heftig diskutiert wird. Zu Letzteren gehören die Behandlung leichter Depressionen sowie der relative Stellenwert der Psycho- versus Pharmakotherapie. Die Brisanz dieser Themen ergibt sich

- aus der im Vergleich zu mittelschweren und schweren Depressionen eher dünnen Datenlage bei hoher Prävalenz der Erkrankung,

- aus der Größe des Versorgungsproblems und der damit verbundenen gesundheitspolitischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung und auch
- aus den unterschiedlichen Interessen und Erfahrungshorizonten der zuständigen Ärzte und Fachärzte einer-

Prof. Dr. Ulrich Hegerl, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Leipzig, Semmelweisstraße 10, 04103 Leipzig, E-Mail: ulrich.hegerl@medizin.uni-leipzig.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

seits und der psychologischen Psychotherapeuten andererseits.

Es folgen deshalb einige Überlegungen und Anmerkungen zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ in der Version 1.0 bezüglich der Behandlung von Patienten mit leichten Depressionen:

Die S3-Leitlinie nennt hier eine aktiv-abwartende Begleitung als Option, „wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt“ und „Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“. Es werden dann zwar eine Reihe von Gründen genannt, die beim individuellen Patienten doch für eine Pharmakotherapie sprechen; insgesamt kann aber nach diesen Leitlinien bei einem Patienten, der die Kriterien einer leichten Depression erfüllt, durchaus auch zunächst auf eine spezifische antidepressive Behandlung verzichtet werden. Wird eine spezifische Behandlung bei Patienten mit leichten Depressionen angeboten, so ist die Empfehlung bezüglich Psychotherapie eindeutiger als die für Pharmakotherapie formuliert. Hieraus ergeben sich zwei Fragen:

1. Haben Antidepressiva bei Patienten mit leichten Depressionen eine klinisch signifikante Wirkung?

In den Leitlinien wird unter H 3.3.1.1 die Wirksamkeit der Antidepressiva bei leichten Depressionen infrage gestellt; als Belege werden die von Kirsch et al. [6] vorgelegte Metaanalyse sowie die Star*D-Studie genannt. Diese Aussage ist korrekturbedürftig. Die prinzipielle Wirksamkeit der Antidepressiva ist auch bei leichten Depressionen gut belegt, wie sogar in der zitierten Metaanalyse von Kirsch et al. festgestellt wird. Sie wird selbst für Dysthymien, bei denen die Schwere der depressiven Symptomatik geringer ist als bei der leichten Depression, nicht bestritten [7] und ist teilweise auch für Minor-Depressionen belegt [3]. Die kürzlich publizierte MIND-Studie, in die hausärztliche Patienten mit leichteren und subdiagnostischen Depressionen (Minor-Depression) eingeschlossen wurden, bestätigt ebenfalls die Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo bei diesen Patienten [2]. Die große US-amerikanische Star*D-Studie ist in diesem Zusammenhang nicht geeignet, Aussagen zur Wirksamkeit zu machen, schon allein weil keine Placebo-Kontrollgruppen verwendet wurden.

Zu diskutieren ist dagegen die Frage, ob die Größe des Behandlungseffekts klinisch relevant ist und eine Behandlung rechtfertigt. Zur Bestimmung der klinischen Relevanz oder klinischen Signifikanz werden oft vom britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) genannte Kriterien wie eine Placebo-Verum-Differenz von mindestens 3 Punkten im Hamilton-Depressionsscore (HAMD-17) herangezogen. Da die Placebo-Verum-Differenzen mit Zunahme der Depressionsschwere größer werden, sei es weil die Placebo-Response bei schweren Depressionen geringer oder die Verum-Response größer wird, fällt es bei leichten Depressionen schwerer, dieses Kriterium zu erreichen (siehe Metaanalysen von [1, 5, 6]). Die unkritische Übernahme

dieses willkürlich gesetzten Kriteriums ist jedoch zu hinterfragen. Aufgabe der in die Metaanalysen eingehenden Placebo-kontrollierten, randomisierten Zulassungsstudien war ja primär der Nachweis der prinzipiellen Wirksamkeit des Antidepressivums und nicht dessen Wirkstärke.

Es gibt schlagende Argumente, warum das von NICE verwendete Kriterium als Maß der klinischen Signifikanz in hohem Maße irreführend und abzulehnen ist. Es kann zu einer deutlichen Unterschätzung des Unterschiedes zwischen aktiv-abwartender Begleitung versus antidepressiver Behandlung im Versorgungsalltag führen (siehe [4]):

- Die hohen Placebo-Responseraten in den modernen klinischen Studien ergeben sich teils aus dem hohen Aufwand und der intensiven Betreuung der Patienten und der damit verbundenen Aktivierung, Hoffungsvermittlung und Suggestivwirkung. In der Routineversorgung mit der empfohlenen aktiv-abwartenden Begleitung – was immer das bei dem knappen Zeitbudget im Versorgungsalltag bedeuten mag – dürften die positiven Effekte geringer sein.
- In großen klinischen Studien ist damit zu rechnen, dass ein hoher Prozentsatz der Studienteilnehmer die Medikamente nicht oder unregelmäßig einnimmt, was zu einer Unterschätzung der tatsächlich erzielbaren Behandlungseffekte führt. Completer-Analysen wären eine bessere Annäherung als die meist verwendeten Intention-to-treat-Analysen mit „Last observation carried forward“-Analysen.
- Im Versorgungsalltag kann bei Non-Response nach zwei bis vier Wochen reagiert (z.B. Dosiserhöhung, Umstellung auf ein anderes Antidepressivum, Augmentationsstrategien) und so möglicherweise die Responserate erhöht werden.
- In Ländern mit einem fehlenden breiten Krankenversicherungssystem haben Patienten Interesse an einem Studieneinschluss, um so kostenlose medizinische Betreuung zu erhalten. Dies lässt erwarten, dass ungeeignete Patienten in die Studien gelangen, verbunden mit einer hohen Placebo-Responserate und einer Verwässerung der Therapieeffekte.
- Eine kleine Placebo-Verum-Differenz schließt nicht aus, dass es einzelne, sehr deutliche Responder gibt, denen eine segensreiche Behandlung nicht vorenthalten werden sollte. Ein Behandlungsversuch kann sinnvoll sein.
- Das NICE-Kriterium der klinischen Relevanz berücksichtigt nicht den sehr deutlichen und gut belegten rückfallverhütenden Effekt der Antidepressiva. Ebenso werden bei leichten Depressionen mögliche Präventionseffekte hinsichtlich einer Progression zu einer schweren Depression als möglicher Nutzen nicht beachtet.
- Schließlich stellt sich die Frage, ob eine Besserung um 2 Punkte im HAMD-17 als „nicht klinisch relevant“ bezeichnet werden darf. Er kann beispielsweise eine Veränderung von „Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod“ zu „keine Suizidalität“ bedeuten.

Antidepressiva sind demnach bei leichten Depressionen wirksam und über die entscheidende Frage nach der klinischen Signifikanz der Wirkung bedarf es neuer, nicht auf den NICE-Kriterien fußender Ansätze.

2. Wie sind die Belege für die Wirksamkeit und die Größe des Behandlungseffekts bei Psychotherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie?

Es stellt sich die Frage, ob die Präferenz der Psychotherapie bei leichten Depressionen, wie sich aus den Leitlinien ergibt, begründet ist. Auch hier muss wieder zwischen der Evidenzlage bezüglich der prinzipiellen Wirksamkeit und der klinischen Signifikanz der Effekte unterschieden werden. Ein meiner Ansicht nach zu wenig berücksichtigtes methodisches Problem bei Studien zur Wirksamkeit der Psychotherapie ist das der Kontrollgruppe und der fehlenden Verblindung. Dies kann an den Daten der oben erwähnten MIND-Studie verdeutlicht werden, da dies eine der wenigen Studien ist, in der sowohl eine Placebo-Kontrolle als auch eine moderierte Selbsthilfegruppe als Kontrolle für die Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie, KVT) mitgeführt wurden. Während in der MIND-Studie nach 10-wöchiger Behandlung die SSRI-Placebo-Differenz 2,3 Punkte im HAMD-17 betrug, war die Besserungsdifferenz zwischen KVT und moderierter Selbsthilfegruppe 4,8 Punkte und damit eindeutig klinisch bedeutsam. Dies war der Fall, obwohl die Besserung gegenüber Baseline in der SSRI-Gruppe (-6,8) nicht geringer war als in der KVT-Gruppe (-6,7). Die Erklärung ist, dass der Verlauf in der moderierten Selbsthilfegruppe signifikant schlechter war als in allen anderen Gruppen inklusive Placebo. Dies war der Fall, obwohl die moderierte Selbsthilfegruppe verschiedene supportive Elemente enthielt und mit der gleichen zeitlichen Zuwendung wie die KVT einherging. Da bei Psychotherapie eine Verblindung hinsichtlich der aktiven Behandlung und der Kontrollbedingung weder der Patienten noch der Therapeuten möglich ist, ist in den Kontrollbedingungen kaum ein Placeboeffekt (Placebo: „Ich werde gefallen.“) zu erzielen. Es ist dagegen mit Nozeboeffekten zu rechnen, da es für einen depressiv Erkrankten eine sehr bittere Nachricht ist, „nur in der Kontrollgruppe“ zu sein. Wirksamkeitsbelege zur Psychotherapie können aus diesen methodischen Gründen nicht die gleiche Überzeugungskraft haben wie gute Placebo-kontrollierte Antidepressiva-Studien, und die klinische Signifikanz der Psychotherapieeffekte ist noch schwieriger zu beurteilen. Eine Präferenz der Psychotherapie gegen-

über der Pharmakotherapie bei leichteren Depressionen ist deshalb nicht gut begründet. Dies gilt umso mehr, da die Empfehlungen nicht zwischen Psychotherapieverfahren mit guten versus weitgehend fehlenden empirischen Evidenzen differenzieren.

Darf nach diesen Überlegungen und basierend auf fragwürdigen Kriterien der klinischen Signifikanz Patienten, die meist seit Wochen oder Monaten unter leichten Depressionen leiden, eine spezifische Behandlung vorenthalten und mit aktiv-abwartender Begleitung reagiert werden? Diese Frage steht vor dem Hintergrund, dass der Begriff „leichte Depression“ irreführend und verharmlosend ist und der subjektiven und objektiven Schwere der Erkrankung nicht gerecht wird. Selbst subdiagnostische Depressionen haben bereits einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und das psychosoziale Funktionsniveau und gehen mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Suizidrisiko einher (siehe [3]). Hier liegen ein medizinisch und versorgungspolitisch wichtiges Diskussionsfeld sowie nach meiner Ansicht ein Überarbeitungsbedarf der S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ vor. Die Empfehlung, auch bei sogenannten leichten Depressionen generell eine Behandlung mit Antidepressiva oder Psychotherapie einzuleiten, ist gut begründbar.

Literatur

1. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
2. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohlen R, et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; (E-pub ahead of print).
3. Hegerl U, Schönknecht P. Subdiagnostische Depressionen. Gibt es Behandlungen mit klinisch relevanten Effekten? *Nervenarzt* 2009;80:532-9.
4. Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol* 2009 Oct 13; doi:10.1177/0269881109106930.
5. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
6. Kirsch I, Deacon BJ, Hueto-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
7. Lima MS, Moncrieff J. A comparison of drugs versus placebo for the treatment of dysthymia. *Cochrane Library*, 2001: Issue 3.

Leitlinie „Unipolare Depression“

Fragen zum Thema

1. Welche Therapieform ist bei einer leichten depressiven Episode nicht angemessen?

- A Pharmakotherapie mit Amitriptylin
- B Aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“)
- C Kombination von Mirtazapin und SSRI
- D Psychotherapeutische Monotherapie

2. Welche Aussage zur Therapie der unipolaren Depression ist nicht korrekt?

- A Man unterscheidet drei Behandlungsphasen
- B Eine alleinige Therapie mit Antidepressiva sollte nach Remission noch weitere 4–9 Monate fortgesetzt werden
- C Eine Langzeitprophylaxe ist bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko indiziert
- D Nach Erreichen der Remission kann die anfängliche Antidepressiva-Dosis halbiert werden

3. Versorgungskoordination – was ist richtig?

- A Wenn sich eine leichte/mittelschwere Depression unter hausärztlicher Betreuung nach maximal 4 Wochen nicht gebessert hat, sollte ein Facharzt konsultiert werden
- B Die Gefahr einer depressionsbedingten Isolation ist keine Indikation für eine stationäre Behandlung
- C Deutliche psychotische Symptome sind eine Notfallindikation zur stationären Behandlung
- D Tritt unter alleiniger psychotherapeutischer Behandlung nicht innerhalb von maximal 8 Wochen eine Besserung ein, sollte ein Facharzt hinzugezogen werden

4. Kriterien zur Auswahl eines Antidepressivums – welche Aussage ist falsch?

- A Die Anwendungserfahrung des Arztes spielt eine Rolle
- B Bei Komorbidität mit Zwangsstörungen sollten keine SSRI eingesetzt werden
- C Auf Überdosierungssicherheit sollte geachtet werden
- D Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer früheren depressiven Episode sollten berücksichtigt werden

5. Welche Aussage zum Verlauf der Akuttherapie ist nicht korrekt?

- A Im 1. Behandlungsmonat sollten die Patienten wöchentlich untersucht werden
- B Spätestens nach 3–4 Wochen sollte das Therapieansprechen genau geprüft werden
- C Unter Trizyklika-Einnahme sind regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig
- D Im Gegensatz zu Mirtazapin sind bei Lithium-Einnahme keine Gewichtskontrollen erforderlich

6. Maßnahmen bei Nichtansprechen – welche Aussage ist korrekt?

- A Serumspiegelbestimmung ist bei Trizyklika nicht sinnvoll
- B Bei SSRI-Einnahme sollte zunächst aufdosiert werden

- C Eine Augmentation von Antidepressiva durch Carbamazepin wird im Routineeinsatz nicht empfohlen
- D Bei einem Wechsel der Substanz sollte zunächst die Substanzgruppe beibehalten werden

7. Welche Aussage zur Pharmakotherapie der Depression bei Älteren ist falsch?

- A Unter Lithium treten mehr neurotoxische Reaktionen auf
- B Trizyklika sind nachgewiesenermaßen wirksamer als SSRI
- C Die Anfangsdosis sollte bei Trizyklika halbiert werden
- D Patienten mit zusätzlicher Demenz können grundsätzlich genauso behandelt werden wie ältere Patienten ohne hirnorganische Erkrankungen

8. Welche Aussage zu nichtmedikamentösen somatischen Therapien ist korrekt?

- A Elektrokrampftherapie gilt heute als obsolet
- B Einsatzgebiet der Lichttherapie sind saisonal abhängige rezidivierende depressive Episoden
- C Bei partiellem Schlafentzug in der 2. Nachthälfte zeigt sich schon nach einer Woche eine positive Wirkung
- D Die antidepressive Wirksamkeit der transkraniellen repetitiven Magnetstimulation gilt als gesichert

9. Depression und komorbide somatische Erkrankungen – welche Aussage ist korrekt?

- A Bei komorbider koronarer Herzkrankheit sollten Sertralin oder Citalopram bevorzugt werden
- B Bei Krebserkrankungen sollten keine SSRI eingesetzt werden
- C Bei komorbidem Diabetes wird Mirtazapin empfohlen
- D Bei chronischem Schmerz ist Amitriptylin kontraindiziert

10. Behandlung bei Suizidgefahr – was ist falsch?

- A In der Rezidivprophylaxe suizidgefährdeter Patienten sollte eine Lithium-Behandlung erwogen werden
- B V. a. SSRI sollten bis zum Wirkungseintritt mit einem Anxiolytikum und Hypnotikum kombiniert werden
- C Benzodiazepine sollten zur Akutbehandlung suizidgefährdeter Patienten < 14 Tage gegeben werden
- D Antidepressiva werden aufgrund ihrer gesicherten suizidalitätsmindernden Wirkung eingesetzt

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

Lösungen aus Heft 3/2010:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Leitlinie „Unipolare Depression“

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010) für Ärzte und Apotheker

anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Mai 2010 bis
15. Juni 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juni 2010** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Einfluss von PPI auf die Bioverfügbarkeit von Calcium-Präparaten

Gesine Picksak, Christoph Höner zu Siederdisen und Dirk O. Stichtenoth, Hannover

Ein Orthopäde wendet sich mit folgender Fragestellung an das Arzneimittel-Therapie-Informationssystem (ATIS, siehe Kasten):

- Kann eine Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) bei Patienten mit Osteoporose die Bioverfügbarkeit von Calcium-Präparaten so stark vermindern, dass das Frakturrisiko steigt?
- Welche Therapieempfehlungen sind gegebenenfalls zu berücksichtigen?

Antwort von ATIS

Datenlage

Eine Reihe von Studien hat übereinstimmend gezeigt, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Omeprazol durch die Anhebung des pH-Werts im Magen zu einer verminderten Resorption von Calcium führen (Übersichten siehe [1–3]; vgl. Kommentar). Dieser Effekt scheint bei Patienten mit (Risikofaktoren für eine) Osteoporose klinisch relevant zu sein: Zwei große epidemiologische Studien ergaben unter einer mindestens 1-jährigen Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ein fast identisches Odds-Ratio von 1,44 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,30–1,59) bzw. 1,45 (95%-KI 1,28–1,65) für das Auftreten einer Hüftgelenksfraktur [4, 5]. In einer weiteren Studie mit Patienten ohne Risikofaktoren konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibi-

toren und dem Frakturrisiko festgestellt werden [6].

Zur Calciumsubstitution wird am häufigsten Calciumcarbonat eingesetzt, beispielsweise in Calcimagon® oder als Kombination mit Vitamin D in Ideos®. Pharmazeutisch gesehen handelt es sich bei Calciumcarbonat um ein anorganisches Salz, das sich bei saurem pH-Wert im Magen löst und anschließend im Dünndarm resorbiert wird. Demgegenüber sind Calciumcitrat und Calciumgluconat auch bei höheren pH-Werten im Magen löslich und werden besser im Dünndarm resorbiert. Für Calciumcitrat und Calciumgluconat sind daher unter einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren bessere Bioverfügbarkeiten zu erwarten als für Calciumcarbonat, was durch neue tierexperimentelle Studienergebnisse bestätigt wurde [7]. Klinische Studien mit Menschen, die eine daraus resultierende verminderte Frakturgefährdung zeigen, existieren derzeit allerdings nicht.

Empfehlung

Die Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) empfiehlt eine Calciumzufuhr von 1000 bis 1500 mg/Tag, wenn möglich mit der Nahrung [8]. Nur wenn die empfohlene Calciumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte eine Supplementierung erfolgen [8]. Ist eine Supplementierung erforderlich, empfehlen wir bei einer gleichzeitigen Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren Calciumgluconat (z. B. Calcium-Sandoz® Forte/Fortissimum Brausetabletten, frubiase® calcium Trinkampullen) oder Calciumcitrat (z. B. Calcipot®, Calcitrat®).



Was sollte bei Patienten mit (Risikofaktoren für eine) Osteoporose, bei denen eine säuresuppressive Therapie erforderlich ist, berücksichtigt werden?



Bei diesen Patienten kann eine durch eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bedingte verminderte Calciumresorption ein erhöhtes Frakturrisiko zur Folge haben. Daher sollten PPI eindeutigen Indikationen vorbehalten sein (z. B. gastroduodenalen Ulzera, Refluxösophagitis, Helicobacter-Eradikation, Zollinger-Ellison-Syndrom); bei Dyspepsie sollten H₂-Rezeptorantagonisten bevorzugt werden. Außerdem sollten Patienten, die PPI einnehmen, nicht mit Calciumcarbonat substituiert werden, sondern mit Calciumcitrat oder -gluconat, deren Bioverfügbarkeit bei höherem Magen-pH-Wert besser ist.

Die Indikation für eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ist stets kritisch zu überprüfen. Eindeutige Indikationen sind gastroduodenale Ulzera, Refluxösophagitis, Helicobacter-Eradikation und Zollinger-Ellison-Syndrom. Bei den häufigeren unspezifischen dyspeptischen Beschwerden sind H₂-Rezeptorantagonisten zu bevorzugen, da sie nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind [5]. Da H₂-Rezeptorantagonisten im Gegensatz zu den Protonenpumpeninhibitoren

ATIS

Das Arzneimittel-Therapie-Informationssystem ATIS ist ein Service der Abteilung für Klinische Pharmakologie an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Es steht Ärzten in den Abteilungen der MHH, deren Lehrkrankenhäusern und durch die Kooperation mit der KV-Niedersachsen auch allen niedergelassenen und ermächtigten Ärzten in Niedersachsen kostenlos zur Verfügung. Beantwortet werden Anfragen zu Arzneitherapieproblemen in der Schwangerschaft und Stillzeit, Indikationen und Kontraindikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, pharmakotherapeutischen Alternativen, Dosisanpassung und Arzneimittelinteraktionen.

Apothekerin Gesine Picksak, Zentralapotheke, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30623 Hannover, E-Mail: Picksak.Gesine@mh-hannover.de
Christoph Höner zu Siederdisen, Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30623 Hannover

die Magensäuresekretion nur für sechs bis acht Stunden unterdrücken, kann in diesem Fall zudem die zeitversetzte Einnahme des Calcium-Präparats sinnvoll sein.

Voraussetzung für die Umsetzung dieser Empfehlungen ist neben der Information des Patienten eine gute Kommunikation mit dem behandelnden Hausarzt und dem Apotheker.

Kommentar

Protonenpumpeninhibitoren gehören zu den am häufigsten fehlverordneten bzw. im OTC-Bereich fehlgebrauchten Medikamenten [9]. Untersuchungen bei hospitalisierten Patienten haben ergeben, dass bei 50 bis 60% der Verordnungen keine angemessene Indikation gegeben war [2].

Bei Einnahme über längere Zeit sind aufgrund der potenten Hemmung der Magensäuresekretion erhebliche Nebenwirkungen wie Begünstigung von Magen-Darm-Infektionen, ein hypomagnesiämischer Hypoparathyreoidismus sowie ein Vitamin-B₁₂-Mangel zu berücksichtigen [2, 10–15]. Die Langzeittherapie bedarf daher einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung mit fortlaufender Überprüfung der Indikationsstellung.

Einfluss von PPI auf die Resorption von Nährstoffen

Die langfristige Unterdrückung der Magensäuresekretion durch Protonenpumpeninhibitoren kann eine Malabsorption zur Folge haben [16]. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, auf welche Art und Weise die Reduktion der Magensäuresekretion eine mangelnde Resorption zugeführter Nährstoffe zur Folge haben könnte:

- Ein zu wenig saurer intraluminarer pH-Wert begünstigt die Überwucherung des Magen- und Dünndarmepithels mit verschiedenen Bakterienstämmen, wie Studien mit Omeprazol ergeben haben [17].
- Weiterhin wird durch eine verminderte Säurebildung und den dadurch veränderten Säuregehalt im Magen-Darm-Trakt das Löslichkeitsprodukt

von Metallsalzen verändert; die Calciumresorption ist weniger effektiv [17].

Das führt zu der Annahme, dass unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen verringert sein könnte, da die Magensäure für die Resorption von anorganischen Ionen notwendig ist, um sie ausreichend lange in Lösung zu halten, bis sie von der Dünndarmmukosa aufgenommen werden können. Außerdem ist die gastrale Säure dafür verantwortlich, die anorganischen Bestandteile von Verbindungen mit Mineralstoffen und Spurenelementen zu spalten, um sie so dem Körper zur Verfügung zu stellen [18].

Bezüglich der Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen unter einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ist belegt, dass der kurzzeitige Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors keinen klinisch-relevanten Effekt auf die Resorption von Calcium hat [19], die längerfristige Einnahme jedoch bei Risikopatienten wie älteren Frauen zu einer signifikant verminderten Calciumresorption und Begünstigung einer Osteoporose führen kann [20].

Fazit

Protonenpumpeninhibitoren sind eine wertvolle, unverzichtbare Wirkstoffgruppe. Die sehr gute Verträglichkeit birgt die Gefahr eines unkritischen, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, insbesondere in der Selbstmedikation. Angesichts der Risiken einer längerfristigen Gabe ist daher dringend an die für jedes Medikament erforderliche Nutzen-Risiko-Abwägung zu erinnern. Für die Dyspepsie sollte bei Patienten mit (Risikofaktoren für eine) Osteoporose vom Arzt und Apotheker nicht ein Protonenpumpeninhibitor, sondern ein H₂-Rezeptorantagonist empfohlen werden.

Literatur

1. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S2–4.

2. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896–903.
3. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 2009;64:9–13.
4. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83.
6. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951–9.
7. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med* 2009;15:674–81.
8. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009;4:304–24 [http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie_202009_20Langfassung_Druck.pdf].
9. Heibelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2200–5.
10. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536–42.
11. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834–6.
12. Subbiah V, Tayek JA. Tetany secondary to the use of a proton-pump inhibitor. *Ann Intern Med* 2002;137:E219.
13. Force RW, Meeker AD, Cady PS, et al. Ambulatory care increased vitamin B₁₂ requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:490–3.
14. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422–8.
15. Howden C. Vitamin B₁₂ levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29–33.
16. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651–68.
17. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996;39:54–9.
18. Evenepoel P. Alteration in digestion and absorption of nutrients during profound acid suppression. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:539–51.
19. Serfaty-Lacroisniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 1995;14:364–8.
20. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778–81.

Klinische Studie

Herzinsuffizienz

Ferri-Carboxymaltose bessert subjektive Symptome deutlich

Bei Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und III und Eisenmangel verbessert sich durch die i. v. Gabe von Ferri-Carboxymaltose die subjektive klinische Symptomatik, die Einstufung in die funktionellen NYHA-Klassen und die Lebensqualität. Diese Ergebnisse wurden unabhängig davon erzielt, ob die Patienten eine Anämie hatten. Das ergab die randomisierte, doppelblinde FAIR-HF-Studie.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer verschlechterten linksventrikulären Ejektionsfraktion sind trotz guter Behandlung in ihren täglichen Aktivitäten meist stark eingeschränkt. Vor allem Müdigkeit und Dyspnoe verschlechtern die Lebensqualität. Die mangelnde körperliche Leistungsfähigkeit ist unter anderem auch auf eine mangelnde Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff zurückzuführen. Eine zusätzliche Anämie kann die Belastungsintoleranz noch verstärken.

Vor allem Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz entwickeln in bis zu mehr als 40% der Fälle eine Anämie. Zur Entwicklung der Anämie können mehrere Faktoren wie Aktivierung neurohumoraler und entzündlicher Effekte infolge der mangelnden Herzleistung, Niereninsuffizienz und Medikamentenwirkungen beitragen. Auch ein Eisenmangel ist häufig Ursache für eine Anämie bei herzinsuffizienten Patienten, zum Beispiel infolge von Fehlernährung, schlechter gastrointestinaler Eisenresorption und der Langzeiteinnahme von Acetylsalicylsäure mit dem Risiko latenter gastrointestinaler Blutungen. Die Prävalenz eines Eisenmangels beträgt in dieser Patientengruppe 5 bis über 20%.

In kleineren Studien wurde gezeigt, dass sich der klinische Zustand von Herzinsuffizienz-Patienten durch eine intravenöse Eisenzufuhr besserte, teilweise auch unabhängig davon, ob die Patien-

ten eine Anämie hatten oder nicht. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden FAIR-HF-Studie (Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure) sollte untersucht werden, ob durch intravenös applizierte Ferri-Carboxymaltose die klinischen Symptome der Patienten gebessert werden können.

Studiendesign

Einbezogen in die Studie waren 459 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Klassen II oder III mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$ (bei Patienten mit NYHA-Klasse II) oder $\leq 45\%$ (bei Patienten der NYHA-Klasse III), einem Eisenmangel (definiert als Ferritin-Spiegel $< 100 \mu\text{g/l}$ oder zwischen 100 und $299 \mu\text{g/l}$, wenn die Transferrin-Sättigung weniger als 20% betrug) und einem Hämoglobinspiegel von 95 bis 135 g/l . In einer 2:1-Randomisierung erhielten die Patienten intravenös 200 mg Eisenäquivalent, appliziert als Ferri-Carboxymaltose (n=304), oder Plazebo (n=155). Die Behandlung wurde entsprechend dem berechneten Eisendefizit bis zur Normalisierung der Eisenspeicher einmal wöchentlich durchgeführt, die Erhaltungstherapie wurde dann alle vier Wochen gegeben. Falls Ferritinspiegel und Transferrin-Sättigung definierte Grenzen überschritten oder der Hämoglobinspiegel über 160 g/l stieg, wurde bis zur Nor-

malisierung Plazebo anstelle von Ferri-Carboxymaltose verabreicht.

Primäre Endpunkte waren die globale Zustandsänderung gemäß Patientenurteil (unverändert, etwas besser/schlechter, mäßig besser/schlechter oder viel besser/schlechter) und Veränderungen in der NYHA-Einstufung in Woche 24. Sekundäre Studienendpunkte waren unter anderem die in sechs Minuten zu bewältigende Gehstrecke und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ergebnisse

Von den Patienten, die Ferri-Carboxymaltose erhielten, erfuhren 50% – also fast doppelt so viele Patienten wie unter Plazebo – nach eigenem Urteil eine gute oder mäßiggradige Verbesserung ihres Gesamtzustands (Tab. 1; Odds-Ratio [OR] für Verbesserung 2,51;

Tab. 1. Ergebnisse der FAIR-HF-Studie [Anker et al., 2009]

Parameter	Ferri-Carboxymaltose	Plazebo
Zustandsänderung in Woche 24 gemäß Patientenurteil*		
– Viel besser	16 %	10 %
– Mäßig besser	34 %	17 %
– Etwas besser	26 %	28 %
NYHA-Klasse in Woche 24*		
– I	6 %	1 %
– II	41 %	29 %
– III	50 %	65 %
6-min-Gehstrecke		
– Bei Studienbeginn	274 ± 6 m	269 ± 9 m
– Woche 24	313 ± 7 m***	277 ± 10 m
EQ-5D-VAS-Score		
– Bei Studienbeginn	54 ± 1	54 ± 1
– Woche 24	63 ± 1***	57 ± 2
Serum-Ferritin		
– Bei Studienbeginn	53 $\mu\text{g/l}$	60 $\mu\text{g/l}$
– Woche 24	312 $\mu\text{g/l}$ ***	74 $\mu\text{g/l}$
Hämoglobin		
– Bei Studienbeginn	119 g/l	119 g/l
– Woche 24	130 g/l***	125 g/l

*Primärer Endpunkt; *** $p < 0,001$ vs. Plazebo; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analog Scale (visuelle Analogskala 0–100)

95%-Konfidenzintervall [KI] 1,75–3,61; $p < 0,001$).

Bei Studienbeginn hatten über 80% der Patienten eine Herzinsuffizienz vom Schweregrad NYHA III. In Woche 24 wurden 47% der Patienten der Ferri-Carboxymaltose-Gruppe in NYHA-Klasse I oder II eingestuft; in der Placebo-Gruppe waren es lediglich 30% (Tab. 1). Das Odds-Ratio für die Verbesserung um eine NYHA-Klasse betrug 2,40 (95%-KI 1,55–3,71; $p < 0,001$).

Die Verbesserungen des Gesamtzustands und der NYHA-Klasse waren bereits in Woche 4 und Woche 12 vorhanden. Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob eine Anämie vorlag oder nicht. Weitere Subgruppenanalysen zum Beispiel für die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate ≤ 60 ml/min/1,73 m²), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($\leq / > 33\%$) oder das Geschlecht ergaben ebenfalls keinen Einfluss auf die primären Endpunkte. Signifikante Verbesserungen ergaben sich für die Patienten der Verum-Gruppe auch bei der 6-Minuten-Gehstrecke und der Lebensqualität. Die Ferritin- und Hämoglobin-Spiegel stiegen unter Verum signifikant (Tab. 1).

In Bezug auf Mortalität und unerwünschte Wirkungen waren beide Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (Tab. 2).

In der Ferri-Carboxymaltose-Gruppe beendeten 5,3%, in der Placebo-Gruppe 9,0% der Patienten die Behandlung

vorzeitig. Es traten keine schweren allergischen Reaktionen auf. Bei vier Patienten, die die dunkelbraun gefärbte Ferri-Carboxymaltose-Injektion erhalten hatten, verfärbte sich die Injektionsstelle dunkel.

Diskussion

Die Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit i.v. Ferri-Carboxymaltose über 24 Wochen führte zu einer deutlichen Verbesserung der subjektiven Symptome, der NYHA-Klassifizierung und der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Die Wirkung war überraschenderweise unabhängig davon, ob eine Anämie vorlag. Die Studienautoren empfehlen allerdings keine Eisensubstitution bei Hämoglobinwerten über 135 g/l.

Die Ferri-Carboxymaltose-Injektionen wurden gut vertragen; schwere Nebenwirkungen traten nicht häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Warum eine Eisensubstitution so deutlich die Symptome der herzkranken Patienten bessert, ist nicht geklärt. Noch unbeantwortet ist außerdem die Frage, ob auch eine orale Eisen-Substitution zu ähnlich guten Verbesserungen beim subjektiven Befinden von Herzinsuffizienz-Patienten führt.

Quellen

Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436–48.

Tab. 2. Sicherheitsendpunkte und unerwünschte Wirkungen in der FAIR-HF-Studie [Anker et al., 2009]

Parameter	Inzidenz [pro 100 Patient-jahre mit Risiko]	
	Ferri-Carboxymaltose	Placebo
Tod	3,4	5,5
– aus kardiovaskulären Gründen	2,7	5,5
– wegen Verschlimmerung der Herzinsuffizienz	0	4,1
Erste Hospitalisierung	17,7	24,8
– aus kardiovaskulären Gründen	10,4	20,0
– wegen Verschlimmerung der Herzinsuffizienz	4,1	9,7
Kardiale Störung	27,6	50,2**
Gastrointestinale Störung	16,9	6,9
Schmerzen oder Verfärbung an der Injektionsstelle	4,1	0
Infektion/Infestation	37,0	35,8
Störung des Nervensystems	15,6	20,3

** $p = 0,01$ vs. Placebo

Dec GW. Anemia and iron deficiency – new therapeutic targets in heart failure? N Engl J Med 2009;361:2475–7.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

— Bücherforum —

Taschenatlas Toxikologie

Herausgegeben von Franz-Xaver Reichl. 3., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009. 360 Seiten, 145 Farbtafeln von Ruth Hammelehle. Kartoniert. 39,95 Euro.

Die aktualisierte 3. Auflage des Taschenatlas Toxikologie ist in zwei Teile untergliedert: Im 1. Teil „Allgemeine Toxikologie“ werden grundlegende Kenntnisse zu Toxikokinetik und -dynamik, wichtigen Testverfahren und klinischer Toxikologie vermittelt. Auch den Bereichen Umweltmedizin und Umwelttoxikologie ist je ein Kapitel gewidmet. Neu sind die Kapitel „Moderne toxikologische

Testverfahren“ – darin werden die sog. „Omics“-Techniken Genomics, Proteomics und Metabolomics erläutert – und „Schwellenwerte“. Der 2. Teil „Spezielle Toxikologie“ liefert Informationen zu den verschiedenen Schad- und Giftstoffgruppen einschließlich den Auswirkungen von Strahlen und Lärm. Im Anschluss an die chemischen Kampfstoffe wurde ein neues Kapitel zu den wichtigsten biologischen Kampfstoffen ergänzt. Das Buch ist im typischen „Thieme-Taschenatlas-Stil“ aufgemacht: auf der linken Seite Text, auf der rechten die dazugehörigen, auch aufgrund zahlreicher netter Details einprägsamen

vierfarbigen Abbildungen. Im hinteren Teil des Taschenatlas findet man ein umfangreiches Glossar, in dem die wichtigsten fachspezifischen Begriffe und Abkürzungen erläutert werden. Zur Zielgruppe des Buchs gehören sowohl Studierende, beispielsweise der Humanmedizin, Pharmazie, Biologie oder Chemie, als auch praktizierende Mediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler. Durch die kurz gefasste Darstellung kann sich der Leser rasch einen Überblick über die wesentlichen Inhalte des Fachgebiets Toxikologie verschaffen.

Dr. med. Mirjam Tessmer, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Lungenkarzinom

Am Gefäß angreifende Therapieansätze

Als einziger Angiogenesehemmer ist derzeit Bevacizumab für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen. Mit den Vascular disrupting Agents (VDA) befindet sich eine neue Substanzgruppe in der Entwicklung, die bereits bestehende Gefäße zerstört.

Bevacizumab ist derzeit der einzige Angiogenesehemmer, der in der Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem NSCLC eingesetzt werden kann. In einer ganzen Reihe von Studien wurde die zusätzliche Gabe verschiedener anderer Multikinasehemmer in der Erst-, Zweit-, und Drittlinientherapie bei Patienten mit NSCLC geprüft, so von Vandetanib, Sorafenib, Motesanib und Cedarinib. Hiermit ergaben sich aber keine entscheidenden Verbesserungen. In der Monotherapie verbes-

serten die neuen Angiogenesehemmer im Vergleich zu Best Supportive Care das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Möglicherweise gelingt es mit Hilfe von Biomarkern, Subgruppen zu identifizieren, die auf die eine oder andere Substanz gut ansprechen. Ein anderes Konzept ist die Kombination von Bevacizumab mit dem Tyrosinkinasehemmer Erlotinib, der die Tumorzell-Synthese von angiogenen Faktoren hemmt (Abb. 1). In mehreren Phase-II/III-Studien konnten ein verbessertes progressionsfreies und zum Teil ein verbessertes Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie gesehen werden. Derzeit wird in der Studie Innovations bei 220 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV die Wirksamkeit von Erlotinib plus Bevacizumab im Vergleich zu Cisplatin/Gemcitabin plus Bevacizumab untersucht.

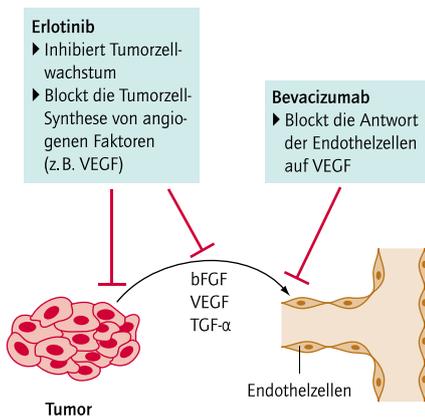


Abb. 1. Das Konzept von Anti-EGFR und Anti-Angiogenese [nach Reinmuth]

VDA - Zerstörung von Gefäßen

Ein neuer Therapieansatz im Bereich der gefäßwirksamen Substanzen sind die *Vascular disrupting Agents* (VDA), die primär bereits existierende Blutgefäße zerstören (Tab. 1). Hier befindet sich eine ganze Reihe von Substanzen in der Entwicklung, beispielsweise ASA404 (Abb. 2), mit dem in einer

Tab. 1. Unterschiede zwischen Vascular disrupting Agents (VDA) und Anti-Angiogenese [nach Reinmuth]

VDA	Anti-Angiogenese
Primär: Zerstörung bereits existierender Blutgefäße	Primär: Verhinderung der Bildung neuer Blutgefäße
Induktion von Endothelzell-Apoptose und Gefäß-„Shut-down“	Inhibition von endothelialer Proliferation und Migration
Erhöhung der Permeabilität	
Größter Effekt im Tumorzentrum	Größter Effekt in der Tumorperipherie

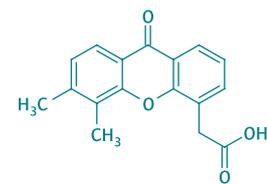


Abb. 2. Vadimezan (ASA404; Novartis), ein Vascular disrupting Agent

Phase-II-Studie 73 Patienten in der Erstlinientherapie zusätzlich zu Carboplatin/Paclitaxel behandelt wurden. In der ASA404-Gruppe wurde das progressionsfreie Überleben um einen Monat von im Median 4,4 auf 5,4 Monate verlängert, das Gesamtüberleben stieg von 8,8 auf 14,0 Monate. Ende März 2010 wurde allerdings die Phase-III-Studie ATTRACT-1 gestoppt, weil die Substanz keine Wirksamkeit zeigte.

Quelle

Reinmuth N. Anti-Angiogenese. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2010.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Therapiehinweise

Infektionen auf der Intensivstation

Orientierung am Procalcitonin-Spiegel verringert den Antibiotikaeinsatz

Mit Therapieempfehlungen, die sich am Procalcitonin-Spiegel orientierten, konnte bei nichtchirurgischen Intensivpatienten mit vermuteten bakteriellen Infektionen der Einsatz von Antibiotika vermindert werden. Im Vergleich zur Standardtherapie wurden keine Nachteile beobachtet, insbesondere keine erhöhte Sterblichkeit.

Die Resistenz vieler Keime, insbesondere der gramnegativen Bakterien, gegen Antibiotika nimmt auf Intensivstationen immer mehr zu und beeinflusst das Überleben der Patienten und den Behandlungserfolg wesentlich. Zu den Schlüsselfaktoren für das Auftreten einer bakteriellen Resistenz gehören unzureichende Maßnahmen, die Infektion unter Kontrolle zu bringen, sowie der Selektionsdruck durch Antibiotika. Die Verordnung von Antibiotika sollte deshalb nur nach genauer Indikations-

stellung und nur so lange wie nötig erfolgen. Neben den herkömmlichen klinischen und bakteriologischen Indikatoren könnten geeignete *Biomarker* wertvolle Entscheidungshilfen für den richtigen Einsatz von Antibiotika liefern.

Procalcitonin ist die inaktive Vorstufe des Hormons Calcitonin. Beim gesunden Menschen lässt sich Procalcitonin nicht nachweisen. Bei systemischen und septisch verlaufenden Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten

sowie beim Versagen mehrerer Organe, wie Leber- oder Niereninsuffizienz, tritt es jedoch in sehr hohen Konzentrationen im Plasma auf. In diesen Fällen korrelieren die Procalcitonin-Spiegel mit der Entzündungsaktivität und der Schwere des Krankheitsbilds. Dagegen sind sie bei Virusinfektionen und chronischen Entzündungen nicht oder nur gering erhöht. Nach Überwindung der Infektion fällt Procalcitonin rasch auf Normalwerte, also wieder unter die Nachweisgrenze.

Studienziel und -design

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie wurde untersucht, ob bei Intensivpatienten mit vermuteter bakterieller Infektion ein auf den Procalcitonin-Spiegel gestütztes Therapieregime den Antibiotikaverbrauch reduzieren kann, ohne das Therapieergebnis negativ zu beeinflussen.

Die sogenannte PRORATA-Studie (Procalcitonin to reduce antibiotic treatments in acutely ill patients) wurde zwischen Juni 2007 und Mai 2008 auf acht Intensivstationen in Frankreich durchgeführt. In die Studie aufgenommen wurden schwerkranke Patienten über 18 Jahre mit einer vermuteten bakteriellen Infektion und einem voraussichtlich mindestens dreitägigen Aufenthalt auf einer Intensivstation. Immunkompromittierte Patienten (Knochenmarkstransplantation, Chemotherapie-induzierte Neutropenie) und Patienten, deren Infektion eine langfristige Antibiotika-Therapie erfordert (z.B. infektiöse Endokarditis, Gelenkinfektionen, Tuberkulose), waren ausgeschlossen.

Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert:

- Procalcitonin-Gruppe (n=311)

- Kontrollgruppe (n=319)

Das Management der Antibiotikabehandlung gemäß der Gruppenzuweisung erfolgte dann offen. Im Procalcitonin-Arm wurde der Einsatz von Antibiotika anhand von vordefinierten Grenzwerten der Procalcitonin-Konzentration gestartet, fortgeführt oder

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

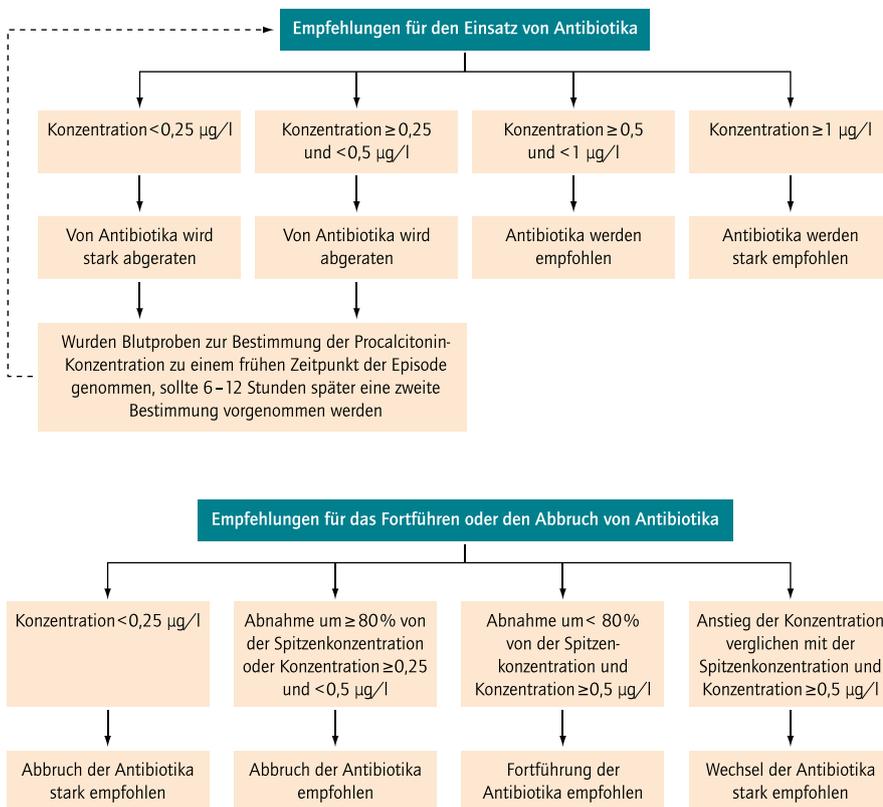


Abb. 1. Protokoll für den Beginn, die Fortführung oder den Abbruch einer Antibiotikatherapie, ausgerichtet am Procalcitonin-Spiegel

beendet (Abb. 1). Die Kontrollgruppe wurde nach den gängigen Therapieempfehlungen mit Antibiotika behandelt; die Auswahl der Arzneistoffe und die endgültige Entscheidung für den Beginn oder das Absetzen des Antibiotikums lagen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Primäre Studienendpunkte waren die Sterblichkeit an den Tagen 28 und 60 (Nicht-Unterlegenheitsanalyse) und die Anzahl der Tage ohne Antibiotika am Tag 28 (Überlegenheitsanalyse). Die Spanne für die Nicht-Unterlegenheit war mit 10% definiert.

Studienergebnis

Neun Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Ausgewertet wurden die Daten von 307 Patienten aus der Procalcitonin- und 314 aus der Kontrollgruppe. Die Infektionen bei Studienaufnahme wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Mikrobiologisch dokumentiert: 213 Patienten (69%) im Procalcitonin- und 222 (71%) im Kontrollarm
- Klinisch dokumentiert: 36 (12%) beziehungsweise 52 Patienten (17%)
- Möglich: 11 (4%) beziehungsweise 7 Patienten (2%)
- Nicht vorhanden: 47 (15%) beziehungsweise 33 Patienten (11%)

Bei den mikrobiologisch dokumentierten Infektionen wurde die empirische antimikrobielle Behandlung für 193 Patienten (91%) aus der Procalcitonin- und für 207 Patienten (93%) aus der Kontrollgruppe als angemessen betrachtet.

Patienten im Procalcitonin-Arm hatten *signifikant mehr Antibiotika-freie Tage* als die Kontrollen, nämlich 14,3 Tage vs. 11,6 Tage (absolute Differenz 2,7 Tage, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,4–4,1; $p < 0,0001$).

Bezüglich der *Sterblichkeit* erwies sich eine am Procalcitonin-Spiegel orientierte Therapie der herkömmlichen Standardbehandlung als nicht unterlegen (Tab. 1). Die absolute Differenz betrug an Tag 28 0,8% (90%-KI –4,6 bis 6,2) und an Tag 60 3,8% (90%-KI –2,1 bis 9,7).

Auch in den sekundären Endpunkten, unter anderem Rückfälle, Tage ohne künstliche Beatmung und Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und in der Klinik, unterschieden sich

Tab. 1. Ergebnisse der PRORATA-Studie [Bouadma et al.]

Endpunkt	Mit Procalcitonin-Bestimmung (n=307)	Kontrollgruppe (n=314)
Primäre Endpunkte		
Zeit ohne Antibiotika	14,3 Tage**	11,6 Tage** (p<0,0001)
28-Tage-Letalität	21,2%	20,4%
60-Tage-Letalität	30,0%	26,1%
Sekundäre Endpunkte		
Rückfall	6,5%	5,1%
Zeit ohne künstliche Beatmung	16,2 Tage**	16,9 Tage**
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation*	15,9 Tage**	14,4 Tage**
Dauer des Krankenhausaufenthalts*	26,1 Tage**	26,4 Tage**

* nach Studieneinschluss; ** Mittelwert

die beiden Studienarme nicht wesentlich (Tab. 1).

Fazit

Am Procalcitonin-Spiegel ausgerichtete Therapieempfehlungen konnten bei schwerkranken Patienten auf Intensivstationen den Bedarf an Antibiotika im Vergleich zu herkömmlichen Standardtherapien deutlich reduzieren, ohne die Sterblichkeit zu erhöhen. Angesichts der zunehmenden Problematik der Multiresistenz, insbesondere auf Intensivstationen, sind alle Strategien, die einen unnötigen Einsatz von Antibiotika und damit auch den Selekti-

onsdruck reduzieren, von großer Bedeutung. Neben bestimmten Serummarkern wie Procalcitonin könnten vorformulierte Therapieprotokolle, die klare Richtlinien für den Beginn und den Abbruch einer Antibiotikatherapie vorgeben, eine wertvolle Hilfe sein.

Quelle

Kollef MH. Will procalcitonin reduce antibiotics use in intensive care? Lancet 2010;375:435–6.
Bouadma L, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:463–74.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzergerlingen

Diabetes mellitus Typ 2

Überleben als Funktion von HbA_{1c}

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 scheint eine ambitionierte Blutzuckersenkung auf einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ebenso wie ein hoher HbA_{1c}-Wert die Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen zu erhöhen. Sollten sich diese Ergebnisse erhärten, müssten die Leitlinien zur Diabetesbehandlung überarbeitet und ein minimaler HbA_{1c}-Wert definiert werden.

Die langfristige Normalisierung des Blutzuckers ist ein zentrales Ziel in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, denn nur so lassen sich Spätkomplikationen verhindern. Ein Maßstab für die Senkung des Blutzuckers ist der HbA_{1c}-Wert, also der Anteil des glykosilierten Hämoglobins am Gesamt-Hämoglobin. Beim Gesunden liegt er unter 6%, bei Typ-2-Diabetikern wurde bislang ein Wert von etwa 6,5% angestrebt.

Aufsehen erregten zwei im Sommer 2008 veröffentlichte Studien, die ADVANCE- und die ACCORD-Studie, bei denen die HbA_{1c}-Werte von Typ-2-Diabetikern durch forcierte anti-diabetische Therapien auf unter 6,5% gesenkt wurden. Ziel dieser Studien war es, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise die Ausbildung einer Makro- und Mikroangiopathie in Abhängigkeit von der

Therapie (konventionell oder forciert) zu untersuchen. Während die Inzidenz von nichttödlichen kardiovaskulären Ereignissen in beiden Studien zurückging, musste die ACCORD-Studie vorzeitig abgebrochen werden, weil die Zahl der Todesfälle unter der forcierten Therapie größer war als unter der Standardtherapie. Dagegen war die Sterblichkeit in der ADVANCE-Studie nicht erhöht, ebenso in einer weiteren Studie mit US-amerikanischen Veteranen, in der ähnlich wie in den beiden anderen Studien das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter normaler oder forciertes Therapie bei Typ-2-Diabetikern untersucht wurde. Metaanalysen ergaben, dass eine forcierte Therapie trotz Senkung des Risikos für vaskuläre Ereignisse und Herzinfarkt keinen Einfluss auf die Mortalität hat. Eine britische Arbeitsgruppe berichtete über eine verringerte Mortalität bei Nachbeobachtung von Patienten mit forciertes, Insulin-gestützter Therapie gegenüber Patienten mit einer oralen Therapie über 10 Jahre. In allen Studien traten Hypoglykämien unter forciertes Therapie häufiger auf als unter konventioneller Therapie. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage wurde eine retrospektive Kohortenstudie initiiert, bei der gezielt der Zusammenhang zwischen der Gesamtsterblichkeit und dem HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 analysiert wurde.

Studiendesign

Ausgewertet wurden Daten aus der General Practice Research Database, einer großen elektronischen Datenbank, die Daten von Allgemeinärzten in Großbritannien sammelt; der Untersuchungszeitraum war von November 1986 bis November 2008. Insgesamt wurden die Daten von fast 48 000 Patienten mit primärem Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 50 Jahren und älter erfasst. Sie wurden in zwei Studienarme aufgeteilt: Kohorte 1 umfasste 27 965 Patienten, deren blutzuckersenkende Monotherapie auf eine Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff umgestellt worden war, und in Kohorte 2 waren 20 005 Patienten, die auf eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika als Komedikation umgestellt worden waren.

Die HbA_{1c}-Werte der Patienten wurden jeweils als Mittelwert aus allen HbA_{1c}-Werten, die zwischen Medikationsänderung und Erreichen eines Endpunkts beziehungsweise Studienende ermittelt worden waren, berechnet. Primäres Studienziel war die Gesamtsterblichkeit. Neben den HbA_{1c}-Werten der Patienten wurden in der Auswertung der Daten verschiedene Faktoren berücksichtigt wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Gesamt-Cholesteroll und Body-Mass-Index.

Studienergebnis

Die durchschnittliche Nachbeobachtung der Patienten belief sich auf 4,5 Jahre in Kohorte 1 und 5,2 Jahre in Kohorte 2. Die Auswertung erfolgte nach Dezilen des HbA_{1c}-Werts. Das niedrigste Sterblichkeitsrisiko sowohl insgesamt als auch bei Auswertung der beiden Kohorten hatten die Gruppen mit einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,5% (Referenzgruppen). Ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko hatten sowohl die Patienten aus den Dezilen mit den niedrigsten HbA_{1c}-Werten (Median des HbA_{1c}-Werts=6,4%) als auch mit den höchsten HbA_{1c}-Werten (Median des HbA_{1c}-Werts=10,5%). In Kohorte 1 ergab sich für die Gesamtsterblichkeit im Vergleich mit der Referenzgruppe ein signifikant erhöhtes adjustiertes Hazard-Ratio (HR) für Patienten im niedrigsten HbA_{1c}-Dezil und im obersten HbA_{1c}-Dezil. In Kohorte 2 bestanden signifikante Unterschiede in den untersten drei HbA_{1c}-Dezilen und den obersten zwei HbA_{1c}-Dezilen (Tab. 1). Beim Vergleich der beiden Gruppen mit dem niedrigsten

HbA_{1c}-Wert war das Hazard-Ratio für die Sterblichkeit in der mit Insulin behandelten Kohorte höher als in der Kohorte, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurde.

Die Ergebnisse zeigten allgemein einen U-förmigen Zusammenhang mit dem niedrigsten HR bei einem HbA_{1c}-Wert von etwa 7,5% (Abb. 1).

Auch die Wahrscheinlichkeit für das erstmalige Auftreten einer Erkrankung der großen Blutgefäße (Herzinfarkt, Insult, Angina pectoris, Revaskularisation von Koronargefäßen, Carotis oder peripheren Arterien) in Abhängigkeit von den HbA_{1c}-Werten zeigte einen U-förmigen Zusammenhang. In Kohorte 1 traten diese Ereignisse in der untersten HbA_{1c}-Dezile häufiger auf als in der obersten Dezile, und in der untersten Dezile der Insulin-behandelten Kohorte öfter als in der untersten Dezile der Kohorte mit oraler Therapie.

Diskussion

Die derzeitigen Daten sprechen dafür, dass die orale antidiabetische Kombinationstherapie im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse in einem breiten HbA_{1c}-Bereich sicher ist. Für die Insulin-gestützte Diabetes-Therapie allerdings gilt ein engerer Sicherheitsbereich. Dass das Risiko unter Insulin-Therapie höher erscheint, könnte auch daran liegen, dass Patienten, die Insulin erhalten, oft schon länger erkrankt sind, älter sind und/oder weitere Erkrankungen haben, verglichen mit den Patienten, die nur orale Therapien erhalten.

Als mögliche Ursache für den Anstieg der Sterberate infolge der for-

Tab. 1. Hazard-Ratios (HR) für die Gesamtsterblichkeit, bezogen auf das Referenzdezil mit einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,5%

HbA _{1c} -Wert (Median) [%]	Metformin plus Sulfonylharnstoff		Insulin-basierte Therapie	
	HR (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert	HR (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
6,4	1,30 (1,07-1,58)	0,0072	1,79 (1,45-2,22)	<0,0001
6,9	1,07 (0,88-1,31)	0,4882	1,45 (1,17-1,80)	0,0007
7,3	1,03 (0,85-1,26)	0,7716	1,35 (1,09-1,67)	0,0001
7,5	Referenz		Referenz	
7,8	1,06 (0,86-1,3)	0,5872	0,98 (0,79-1,21)	0,8564
8,1	0,99 (0,80-1,23)	0,9162	1,15 (0,95-1,41)	0,1608
8,4	1,12 (0,90-1,39)	0,3067	1,21 (1,00-1,48)	0,0544
8,9	1,09 (0,87-1,37)	0,4368	1,21 (0,99-1,47)	0,0577
9,4	1,23 (0,89-1,55)	0,0733	1,46 (1,21-1,77)	<0,0001
10,6	1,93 (1,55-2,42)	<0,0001	1,80 (1,49-2,17)	<0,0001

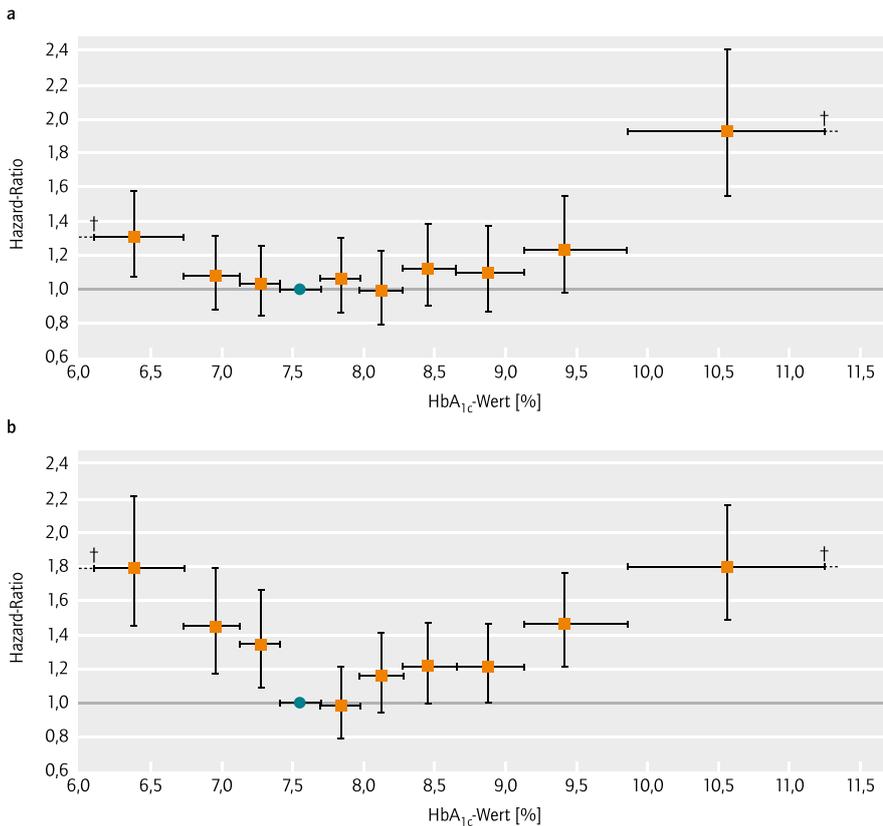


Abb. 1. Adjustierte Hazard-Ratios für die Gesamtsterblichkeit in verschiedenen HbA_{1c}-Dezilen bei Typ-2-Diabetikern, die mit verschiedenen Therapien behandelt wurden. a) Metformin plus Sulfonylharnstoffe; b) Insulin-basierte Behandlungsregime
Vertikale Fehlerbalken: 95 %-Konfidenzintervalle, horizontale Balken: HbA_{1c}-Bereich (die mit † gekennzeichneten Balken sind verkürzt dargestellt), grüne Kreise: Referenzdezile [nach Currie et al., 2010]

cierten Therapie wird ein höheres Risiko für Hypoglykämien diskutiert. Weitere Studien sind notwendig, um die Zusammenhänge zwischen Hypoglykämien und kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise Tod herauszufinden. Hierfür ist eine regelmäßige Bestimmung der Blutglucose-Spiegel notwendig, um alle Hypoglykämien festzustellen – derartige Daten fehlen in der vorliegenden retrospektiven Studie. Gegenüber einer randomisierten, klinischen Studie, die solche Daten zu

ursächlichen Zusammenhängen liefern kann, hat sie jedoch den Vorteil, dass die ermittelten Daten eher der Realität entsprechen, denn die Patienten dürften vom jeweiligen behandelnden Arzt die Therapie erhalten haben, die er unter Beachtung der individuellen Situation ausgewählt hat.

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Resultate der ACCORD-Studie, dass die Mor-

talität bei forcierter Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit niedrigen HbA_{1c}-Werten erhöht ist. Ob die Befunde auch auf Diabetes mellitus Typ 1 übertragen werden können, ist noch unklar.

Ziele künftiger Forschungsarbeiten sollten sein, die Zusammenhänge – auch differenziert nach Therapieschemata – zu untersuchen, um daraus HbA_{1c}-Schwellen zu etablieren und Therapie-Empfehlungen zu formulieren.

In der Praxis aber müssen die Therapien individuell auf den Patienten zugeschnitten sein. Besondere Bedeutung kommt dabei den Nebenwirkungen der Präparate (z. B. Hypoglykämie, Gewichtszunahme) und den individuellen Risiken (Komorbiditäten, Lebenserwartung, Lebensalter) der Patienten zu. Beispielsweise scheinen insbesondere Diabetiker unter 60 Jahren mit einer kurzen Krankheitsdauer und ohne mikro- und makrovasculäre Erkrankungen von einer Therapie mit einer aggressiveren HbA_{1c}-Senkung zu profitieren.

Quellen

Balkau B, Simon D. Survival in people with type 2 diabetes as a function of HbA_{1c}. Lancet 2010;375:438–40.
Currie CJ, et al. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010;375:481–9.
Matthaei S, et al. DDG Praxis-Leitlinie Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009;4(Suppl 2):S138–43; siehe auch unter www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DDG2009_Behandlung_Typ2

Dr. Barbara Ecker-Schlifp,
Holzgerlingen

Die AMT online lesen - gleich nach Erscheinen

<http://www.drugbase.de>

Alle AMT-Hefte von Januar 2003 bis heute im HTML-Format mit der Möglichkeit zur Volltextsuche. Melden Sie sich online für den kostenlosen 10-Tage-Testzugang an. Für Abonnenten wird der Zugang automatisch in einen freien Zugang umgewandelt (bitte bei der Anmeldung angeben, dass Sie die AMT abonniert haben).

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Krebserkrankungen

Auch ältere Patienten profitieren von modernen Therapieverfahren

Ältere Patienten, vor allem wenn sie in guter körperlicher Verfassung sind, haben von einer umfassenden Krebsbehandlung einen vergleichbaren Nutzen wie jüngere Patienten. Das biologische und nicht das kalendarische Alter ist für Therapieentscheidungen bestimmend, wie am Beispiel von Daten zum Kolonkarzinom und Lungenkrebs bei einem Satellitensymposium von Roche Pharma AG beim diesjährigen Krebskongress in Berlin gezeigt wurde.

Das mittlere Erkrankungsalter beim Kolorektalkarzinom liegt bei 70 Jahren. Im Stadium II treten Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre bei bis zu 74%, im Stadium III bei bis zu 82% der Patienten auf. Ältere Patienten profitieren ebenso wie jüngere Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie, wobei bei über 70-jährigen der Einsatz von Capecitabin/Fluorouracil empfohlen wird. Patienten, die eine weniger intensive palliative Therapie benötigen, profitieren von der Kombination aus Fluoropyrimidin und Bevacizumab. Studiendaten zeigen, dass der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) bei älteren Patienten progressions-

freies Überleben und Gesamtüberleben gleichermaßen wie bei jüngeren Patienten verbessert.

Bei Lungenkrebs zeigten die aktuellen Auswertungen der Phase-IV-Studie SAiL (Safety of Avastin in lung cancer), dass Bevacizumab bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar gut wirksam war (Abb. 1). In der 2005 publizierte BR.21-Studie war gezeigt worden, dass der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib (Tarceva®) bei Lungenkrebs-Patienten unter 65 Jahren und bei älteren Patienten vergleichbare Wirkungen hatte. Mit „65plus“ ist nun eine offene Studie geplant, in der die Kombination von Bevacizumab mit Pemetrexed oder

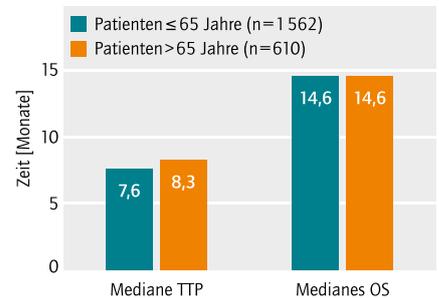


Abb. 1. SAiL-Studie: Vergleichbare Wirksamkeit von Bevacizumab bei jüngeren und älteren Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (TTP = Zeit bis zur Progression, OS = Gesamtüberleben) [nach Garrido et al.]

mit Pemetrexed und Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ohne Plattenepithelhistologie untersucht werden soll.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. U. Wedding, Priv.-Doz. Dr. W. Schütte, Satellitensymposium „Therapie des alten Tumorpatienten: tägliche Herausforderung auf dünner Datenbasis?“, veranstaltet von Roche Pharma AG beim 29. Deutschen Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2010.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika

Aprepitant verstärkt die prophylaktische Wirkung von Ondansetron/Dexamethason

Bei einer moderat emetogenen Chemotherapie kann eine Dreierkombination aus Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason unabhängig von der Tumorentität einen signifikant besseren Schutz vor Übelkeit und Erbrechen bieten als die Ondansetron/Dexamethason-Zweierkombination. Dieses Ergebnis einer randomisierten Doppelblindstudie, die bei der Jahrestagung 2009 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt worden war, wurde im Rahmen der Jahrestagung der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) bei einem Symposium der Firma MSD diskutiert.

Die multizentrische, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie schloss 848 Patien-

ten mit gastrointestinalen Tumoren, Mamma-, Lungen- und Ovarialkarzinom ein. Sie hatten zuvor noch keine

moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhalten und wurden im Rahmen der Studie mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen intravenös behandelt: Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid (< 1500 mg/m²) oder Cytarabin (> 1 g/m²).

Zur Emesis-Prophylaxe erhielten die Studienteilnehmer entweder eine Zweierkombination aus Ondansetron (Tag 1 bis 3) und Dexamethason (Tag 1) oder eine Dreifachkombination aus Aprepitant (125 mg an Tag 1, 80 mg an Tag 2 und 3), Ondansetron und Dexamethason (jeweils Tag 1) sowie Placebo für entfallende Aprepitant- oder Ondansetron-Gaben (Tab. 1).

Der Anteil der Patienten, die eine nicht auf Anthracyclin und Cyclophospha-

Tab. 1. Studienmedikation [mod. nach Rapoport et al., 2009]

Studienarm	Medikation	Dosierung		
		Tag 1	Tag 2	Tag 3
Aprepitant-Regime (n=430)	Aprepitant	125 mg p. o. 1 h vor Chemotherapie	80 mg p. o.	80 mg p. o.
	Ondansetron	8 mg p. o. 30–60 min vor Chemotherapie; 8 mg p. o. 8 h nach der ersten Dosis	Plazebo p. o. alle 12 h	Plazebo p. o. alle 12 h
	Dexamethason	12 mg p. o. 30 min vor Chemotherapie		
Kontroll-Regime (n=418)	Plazebo	p. o. 1 h vor Chemotherapie	p. o.	p. o.
	Ondansetron	8 mg p. o. 30–60 min vor Chemotherapie; 8 mg p. o. 8 h nach der ersten Dosis	8 mg p. o. alle 12 h	8 mg p. o. alle 12 h
	Dexamethason	20 mg p. o. 30 min vor Chemotherapie		

mid basierende Chemotherapie erhielten (Non-AC), lag bei 53,5% (Aprepitant-Regime) beziehungsweise 51,2% (Kontrollgruppe).

Studienergebnisse

Den primären Endpunkt, das Ausbleiben einer Emesis innerhalb von fünf Tagen nach Beginn der Chemotherapie, erreichten in der Aprepitant-Gruppe 76,2% und in der Kontrollgruppe 62,1% der Patienten ($p < 0,001$).

Auch der sekundäre Endpunkt vollständiges Ansprechen (keine Emesis-Episoden, keine Bedarfsmedikation) wurde bei einer Aprepitant-haltigen

Emesisprophylaxe signifikant häufiger erreicht (68,7% vs. 56,3%; $p < 0,001$). Die Überlegenheit des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zeigte sich sowohl beim akuten Erbrechen (innerhalb von 24 Stunden) als auch in der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden; $p < 0,01$). Die Studienteilnehmer profitierten unabhängig von der Art der Chemotherapie (AC- vs. Non-AC-haltig), von Geschlecht und der Art des Tumors.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Studienarmen ähnlich verteilt (62,8% in der Aprepitant-Gruppe, 67,2% in der Kontrollgruppe).

Am häufigsten wurden Obstipation, Fatigue, Kopfschmerzen und Diarrhö beobachtet.

Fazit

In der groß angelegten Studie bot die Dreierkombination aus Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason Patienten mit einem breiten Spektrum an Tumoren einen wirksameren Emesis-Schutz als die konventionelle Zweierkombination aus Ondansetron und Dexamethason, sowohl unter AC-haltiger als auch Non-AC-haltiger moderat emetogener Chemotherapie.

Quellen

Richard Gralla, New York, USA, Bernardo Rapoport, Johannesburg, South Africa, David Warr, Ontario, Canada, „New Management Strategies for CINV: Emerging Trends and Clinical Advances“, Symposium im Rahmen des MASCC/ISOO-Kongress, Rom, 26. Juni 2009, veranstaltet von MSD Oncology.

Rapoport BL, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010;18:423–31: DOI 10.1007/s00520-009-06809.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölln

Kniegelenk-Läsionen

Re-implantierte Knorpelzellen differenzieren sich im Knie weiter

Zur Behandlung fokaler Knorpelschäden im Kniegelenk wurde mit ChondroCelect® das erste Zelltherapieprodukt von der Europäischen Kommission zugelassen. Das Verfahren eignet sich vor allem für Patienten mit einem akuten Knorpelschaden, der noch nicht arthrotisch degeneriert ist. Auf einer Presseveranstaltung der Firma TiGenix im Rahmen des Orthopädiekongresses 2009 wurden die zulassungsrelevanten Studienergebnisse im Vergleich mit der Mikrofrakturierung vorgestellt.

Die Mikrofrakturierung ist momentan wie die Abrasionsarthroplastik oder die Pridie-Bohrung ein Standardverfahren zur Behandlung akuter Knorpelschäden. Die Verfahren zielen darauf ab, durch kontrollierte Schädigung der Knochenoberfläche unter dem lädierten Knorpel Stammzellen zu mobilisieren, die den Defekt auffüllen. Das

neu gebildete Gewebe ist allerdings viel faseriger als der physiologische Knorpel und weist daher auch nicht im gewünschten Maße dessen biomechanische Eigenschaften auf.

Mit ChondroCelect® wird ein generell anderes Verfahren eingesetzt. Es handelt sich um charakterisierte, vitale, ex vivo expandierte autologe Knorpelzel-

len, die bestimmte Markerproteine exprimieren. Die Chondrozyten werden durch Biopsie aus dem Knie des betroffenen Patienten gewonnen. Zur Zellentnahme wird eine wenig belastete Stelle des Femurkondylus gewählt. Die Knorpelzellen des Patienten werden aufbereitet und extrakorporal durch Kultivierung vermehrt. Die Chondrozyten-Suspension wird in einem zweiten Eingriff, der autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT), auf die Knorpelläsion appliziert und mit einer biologischen Membran fixiert. Hier differenzieren sich die re-implantierten Zellen weiter aus. Dieser Prozess benötigt über ein Jahr und wird durch Rehabilitationsmaßnahmen wie konsequente Physiotherapie unterstützt. Voraussetzung für eine erfolgreiche ACT ist die Qualität des Zellprodukts. Das grundlegende Problem dabei: Es sollten möglichst wenig Zellen entnommen werden, die aber bei der

dann notwendigen Vermehrung ihre Differenzierungsfähigkeit behalten müssen, um stabile und strukturierte Knorpelzellen ausbilden zu können.

Bessere Knorpelstruktur führt zu klinischem Benefit

In der Zulassungsstudie wurde die ACT per ChondroCelect® mit dem momentanen Standardverfahren, einer Knochenmarkstimulation durch Mikrofrakturierung, verglichen. Die Studienhypothese lautete, dass nach zwölf Monaten die neue Methode der herkömmlichen klinisch zumindest äquivalent ist, in der longitudinalen Begutachtung über 36 Monate aber überlegen. Grund dafür, so die Annahme, wäre eine bereits nach zwölf Monaten vorliegende strukturelle Überlegenheit des neu gebildeten Knorpelgewebes. Dafür wurden 118 Patienten in neun belgischen und drei internationalen Zentren behandelt, 57 mit der ACT und 61 mit Mikrofrakturierung. Bei 107 Patienten konnte nach 12 Monaten eine Knorpelbiopsie zur Prüfung der Knorpelqualität entnommen werden, und 87 Patienten wurden nach 36 Monaten

bioptisch nachuntersucht. Die Biopsate wurden verblindet ausgewertet. In der Tat konnte nach 12 Monaten, gemäß histomorphometrischen Daten und nach dem ICRS (International cartilage repair society)-Score, eine strukturelle Überlegenheit der ACT konstatiert werden ($p=0,003$ bzw. $p=0,0103$). Die klinischen Parameter wurden mit der KOOS-Skala (Knees injury and osteoarthritis outcome score) ermittelt, einem Fragebogen, der Schmerzen, weitere Symptome wie Schwellung und mechanische Restriktion, Beeinträchtigungen im Alltag und beim Sport sowie die kniebezogene Lebensqualität erfasst. Nach 12 Monaten war hierbei lediglich ein tendenziell besseres Abschneiden der ACT zu verzeichnen. Das primäre Studienziel, ein Nachweis der Nichtunterlegenheit, wurde erreicht. Nach 36 Monaten aber erlangte die ACT mit ChondroCelect® gegenüber der Mikrofrakturierung sowohl beim Schmerzparameter der KOOS-Skala als auch insgesamt eine signifikante Überlegenheit ($p=0,044$ bzw. $p=0,048$).

Damit konnte die Hypothese, dass ChondroCelect®, aufgrund der physiologischeren Ausbildung von Knorpelzellen, gegenüber der Knochenmarkstimulation durch Mikrofrakturierung langfristig auch klinische Vorteile hat, bestätigt werden. Die Methode ist geeignet für Patienten mit Knorpelschäden ab einer Größe von 2 cm². Die Läsion sollte möglichst nicht länger als zwei Jahre zurückliegen, da ansonsten das Gelenk bereits arthrotisch geworden sein kann. Das neue Verfahren ist im Moment auf speziell dafür qualifizierte Zentren beschränkt.

Quellen

Prof. h. c. Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Steinwachs, Zürich, Dr. Gerd Steffens, Leuven, Pressekonferenz „Positive CHMP-Empfehlung von ChondroCelect®, dem ersten zellbasierten Arzneimittel zur Behandlung symptomatischer Knorpelschäden“, veranstaltet von TiGenix N.V. im Rahmen des Deutschen Kongresses für Orthopädie und Unfallchirurgie, Berlin, 22. Oktober 2009.

European Medicines Agency. Assessment Report for ChondroCelect. EMEA/724428/2009. www.ema.europa.eu (Zugriff am 5. April 2010).

Reimund Freye,
Baden-Baden

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Liebing und
Dr. Mirjam Tessmer
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erststadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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