

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Arzneimitteltoxische Hepatopathie



Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Resektables Pankreaskarzinom: Vergleichbares Gesamtüberleben unter Fluorouracil/Folinsäure und Gemcitabin

Morbus Cushing: Positive Effekte mit Pasireotid

Bisphosphonate: Kein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom?

Notizen

1

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 1
Januar 2011

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/M.
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 Thevs †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
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. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Neuherberg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – eine neue Ära beginnt

1

Übersichten

Stephan Roßhart und Hans Christian Spangenberg, Freiburg

Arzneimitteltoxische Hepatopathie

3

Zertifizierte Fortbildung



11

Jörg Kreuzer, Limburg

Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen

13

Klinische Studie

Resektables Pankreaskarzinom: Vergleichbares Gesamtüberleben unter
Fluorouracil/Folinsäure und Gemcitabin

23

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

25

Morbus Cushing: Positive Effekte mit Pasireotid

Therapiehinweise

26

Bisphosphonate: Kein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom? – Lumbaler
Bandscheibenvorfall: Sind Benzodiazepine bei der Behandlung der Ischialgie
wirksam? – Fersenblutentnahme bei Neugeborenen: Saccharose-Lösung lindert
keine Schmerzen – Postoperative Wundinfektionen: Gentamicinschwamm kann
Infektionen nicht verhindern

Kongresse, Symposien, Konferenzen

29

Periphere Neuropathie: 8%iges Capsaicin-Pflaster lindert Schmerzen bis zu
drei Monate lang – Rheumatoide Arthritis: Risiko für Lymphome und Infektionen
durch Biologika erhöht? – Bevacizumab beim Ovarialkarzinom: Progressionsfreies
Überleben verlängert, optimale Dosierung und Therapiedauer offen

Notizen

33

Impressum

32

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – eine neue Ära beginnt

Alle Ärzte wissen, dass Vorhofflimmern ein wichtiger Risikofaktor für den Schlaganfall ist. Patienten, die bereits eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder einen Schlaganfall erlitten haben und unter Vorhofflimmern leiden, haben ein besonders großes Risiko. Die einzige bewiesenermaßen wirksame Prophylaxe ist die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten [1]. Angesichts der vielfältigen Probleme, die diese Substanzgruppe mit sich bringt, insbesondere der Tatsache, dass es schwierig ist, den INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu halten, ist verständlich, warum auch bei bestehender Indikation nur die Hälfte aller Patienten tatsächlich antikoaguliert wird. Daneben bedeuten die regelmäßigen Gerinnungskontrollen vor allem für ältere, schlecht mobile Menschen mitunter eine unüberwindbare Schwierigkeit. Vitamin-K-Antagonisten haben darüber hinaus eine Vielzahl von Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten. Daher war es dringend an der Zeit, neue Substanzen zu entwickeln, die all diese Nachteile nicht haben. Dies sind die neuen direkten Thrombinhemmer und die Faktor-Xa-Inhibitoren [2, 3]. Für drei dieser Substanzen liegen jetzt Ergebnisse aus großen randomisierten Studien vor:

In der *RE-LY-Studie* wurden zwei verschiedene Dosierungen von *Dabigatran* zweimal täglich im Vergleich mit Warfarin bei über 18 000 Patienten mit Vorhofflimmern untersucht [4, 5]. 20% dieser Patienten hatten zuvor bereits eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten [6]. Die Studie zeigte, dass die niedrigere Dosis von *Dabigatran* (2×110 mg) genauso wirksam ist wie Warfarin und die höhere Dosis (2×150 mg) zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen führt. Unter beiden Dosierungen wurde eine 60- bis 80%ige Reduktion von zerebralen parenchymatösen Blutungen und intrakraniellen Blutungen einschließlich Subduralhämatomen erreicht.

Die zweite Substanz ist *Rivaroxaban*, das in der *ROCKET-AF-Studie* untersucht wurde. Die Ergebnisse wurden beim amerikanischen Herz-Kongress im November 2010 präsentiert. Für die Studie wurden 14 264 Patienten mit Vorhofflimmern rekrutiert. Verglichen wurden 20 mg *Rivaroxaban* einmal täglich und Warfarin. Die eingeschlossene Patientengruppe hatte einen wesentlich schlechteren klinischen Befund als die Patientengruppe in der *RE-LY-Studie*; 50% der Patienten hatten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. Die Studie ergab in der Intention-to-treat-Analyse eine 21%ige relative Risikoreduktion für den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie zugunsten von *Rivaroxaban*, die knapp die statistische Signifikanz „verpasste“. In der Per-Protokoll-Analyse zeigte sich allerdings eine signifikante Überlegenheit. Auch unter *Rivaroxaban* kam es zu einer signifikanten relativen Reduktion intrakranieller Blutungen um 33%.

Apixaban wurde in der *AVERROES-Studie* bei Patienten untersucht, die entweder keine Vitamin-K-Antagonisten einnehmen wollten oder bei denen der behandelnde Arzt der Meinung war, dass diese Substanzgruppe zu gefährlich sei. In der Studie, die 5 600 Patienten umfasste, wurden die Patienten dann entweder mit 2×5 mg *Apixaban*/Tag oder Acetylsalicylsäure in einer Dosierung zwischen 81 und 324 mg behandelt. Die Studie wurde vorzeitig vom Sicherheitskomitee abgebrochen, da sich eine 54%ige hochsignifikante relative Risikoreduktion zugunsten von *Apixaban* für die Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien fand. Die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen war in den beiden Gruppen vergleichbar. Die Studie wurde beim europäischen Kardiologenkongress im August 2010 in Stockholm präsentiert.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die neuen Antithrombotika den Vitamin-K-Antagonisten deutlich überlegen sind. Streng genommen haben Vitamin-K-Antagonisten nur noch eine Indikation bei Patienten, die bereits seit längerem stabil eingestellt sind und bei denen es möglich ist, den INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu halten. Acetylsalicylsäure sollte in Zukunft in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern gar nicht mehr eingesetzt werden, da es in der einzigen randomisierten Studie, in der es untersucht wurde, der EAFT-Studie (European atrial fibrillation trial) [1], nicht signifikant besser war als Placebo und da die AVERROES-Studie eindeutig zeigt, dass Apixaban gegenüber Acetylsalicylsäure eine bessere Wirkung hat. Soweit die guten Nachrichten für unsere Patienten mit Vorhofflimmern.

Die drei genannten Substanzen werden von Boehringer-Ingelheim (Dabigatran), der Fa. Bayer (Rivaroxaban) und von Bristol-Myers Squibb (Apixaban) entwickelt. Wie in solchen Fällen üblich, steht allerdings zu befürchten, dass vor und nach Zulassung der neuen Substanzen zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern nicht die Wissenschaftler, sondern die Marketing-Mitarbeiter die Überhand gewinnen. Ich befürchte, dass dann ein Wettkampf von Argumenten beginnt, welche Substanz möglicherweise bei welchen Patienten wirksamer ist, und damit dann das eigentliche Ziel, nämlich so viele Patienten mit Vorhofflimmern wie möglich auf die neuen Substanzgruppen umzustellen, aus den Augen verloren wird. Bei allen Argumenten, die dann aufgetischt werden, sollte nicht vergessen werden, dass für große randomisierte Studien nur die Ergebnisse für den primären Endpunkt wirklich relevant sind. Subgruppen-Analysen sind hilfreich, um neue Hypothesen zu formulieren, tragen aber nicht in allen Fällen dazu bei, einzelne Substanzen mit großer Trennschärfe voneinander zu differenzieren. Daher hoffe ich auf einen Gewinn der Wissenschaft und der klinischen Vernunft über das Marketing.

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

1. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273–84.
3. Camm A, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2010;31:2369–429.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
5. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10, 10 e1–2.
6. Diener H, Connolly S, Ezekowitz M, Wallentin L, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; in press.

Arzneimitteltoxische Hepatopathie

Stephan Roßhart und Hans Christian Spangenberg, Freiburg

Das Phänomen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie spielt heutzutage insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Zahlen an multimorbiden und entsprechend mit mehreren Medikamenten gleichzeitig behandelten Patienten eine wichtige Rolle. Im folgenden Beitrag werden die Charakteristika der verschiedenen Reaktionstypen, die Risikofaktoren, die klinischen Merkmale sowie die bei der Diagnostik zu beachtenden Aspekte erläutert. Zudem werden die wichtigsten hepatotoxischen Substanzen, prognostisch relevanten Faktoren und die neuesten therapeutischen Ansätze zusammengefasst.

Arzneimitteltherapie 2011;29:3–10.

Das Thema „arzneimitteltoxische Hepatopathie“ – im angloamerikanischen Raum auch als Drug-induced liver injury (DILI) bezeichnet – spielt insbesondere in der heutigen Medizin bei zunehmend multimorbiden und medikamentös multipel therapierten Patienten eine wichtige Rolle. Um das Phänomen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie verstehen zu können, ist es zunächst einmal von großer Bedeutung, zwischen dem idiosynkratischen und dem intrinsischen Typ zu unterscheiden:

- Grob vereinfacht handelt es sich beim *intrinsischen Typ* um einen dosisabhängigen und damit vorhersagbaren Prozess. Als Prototyp einer Substanz kann in diesem Fall der Wirkstoff Paracetamol genannt werden.
- Beim *idiosynkratischen Typ* liegt im traditionellen Sinn ein dosisunabhängiger und damit nicht vorhersagbarer Prozess vor. Hier kann Halothan (nicht mehr im Handel) als Beispiel herangezogen werden. Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass idiosynkratische Reaktionen meist bei Medikamentendosierungen über 50 mg pro Tag auftraten, was wiederum eine dosisabhängige Komponente impliziert [20, 34, 38, 51].

Bei den meisten Fällen von arzneimitteltoxischer Hepatopathie handelt es sich um den idiosynkratischen Reaktionstyp. Zahlreiche Medikamente haben das Potenzial, eine Leberschädigung herbeizuführen. In der Literatur werden vor allem Antibiotika, Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) als die Hauptverursacher von Leberschäden beschrieben. Leider sind die meisten epidemiologischen Studien zu diesem Thema retrospektiv angelegt und lassen einen standardisierten Studienaufbau zum Ausschluss anderer Ätiologien vermissen. Erschwerend kommt hinzu, dass über unerwünschte Arzneimittelreaktionen im Allgemeinen zu selten berichtet wird; somit ist die wahre Inzidenz der arzneimitteltoxischen Hepatopathie in Zahlen schwer fassbar. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt lediglich eine prospektive Studie zur Inzidenz der arzneimitteltoxischen Hepatopathie am Beispiel der französischen Bevölkerung vor. Hierbei ergab sich eine Inzidenz von 13,9 auf 100 000 Einwohner.

Man könnte die Ergebnisse dieser Untersuchung durchaus als „Goldstandard“ für die wahre Inzidenz der arzneimitteltoxischen Hepatopathie heranziehen [59]. Dennoch geht man davon aus, dass bei bis zu 30% aller akuten Hepatitiden eine arzneimitteltoxische Hepatopathie zugrunde liegt und sie die Ursache von bis zu 10% aller hepatologischen Konsultationen darstellt [22, 27, 49, 60]. In bis zu 50% ist sie der Grund für einen neu diagnostizierten Ikterus, und in den Vereinigten Staaten ist sie sogar der häufigste Auslöser des akuten Leberversagens [39, 42, 50].

Risikofaktoren

Betrachtet man den idiosynkratischen Typ, so ist über die genaue Pathogenese noch wenig bekannt. Zahlreiche Risikofaktoren konnten jedoch bereits näher identifiziert und benannt werden (Tab. 1).

Nicht-genetische Risikofaktoren

Das *Patientenalter* kann für bestimmte Medikamente ein Risikofaktor sein. Ein treffendes Beispiel hierfür ist der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Kindern und das damit assoziierte Reye-Syndrom [5, 40]. Das hepatotoxische Potenzial von Isoniazid hingegen erhöht sich signifikant mit zunehmendem Alter [5, 32]. In einer großen amerikanischen Studie lag die altersspezifische Inzidenz der Hepatotoxizität von Isoniazid bei 4,4 pro 1000 Patienten im Alter zwischen 25 und 34 Jahren, wohingegen sie für ein Patientenkollektiv oberhalb des 50. Lebensjahres auf 20,83 pro 1000 Patienten anstieg [26]. Eine ähnliche Aussage konnte für die Hepatotoxizität von Amoxicillin/Clavulansäure getroffen werden [46]. Die Gründe für diese Beobachtungen sind derzeit ungeklärt.

Prof. Dr. med. Hans Christian Spangenberg, Dr. med. Stephan Roßhart, Medizinische Klinik II, Abt. Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg, E-Mail: hans.spangenberg@uniklinik-freiburg.de

Tab. 1. Risikofaktoren einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie

Nicht-genetische Risikofaktoren	Genetische Risikofaktoren
- Alter	- Polymorphismen der Cytochrom-P450-Isoenzyme
- Geschlecht	- Polymorphismen des HLA-Systems
- Medikamentendosis	- Polymorphismen des Zytokinsystems
- Medikamenteninteraktionen	
- Metabolisierungsprofil	
- Alkoholkonsum	
- Lebergrunderkrankung	

Ebenso scheint das *Geschlecht* eine Rolle zu spielen. Man geht aufgrund der höheren Prävalenz von Frauen in den aktuell publizierten Studien von einem höheren Risiko für das weibliche Geschlecht aus [5]. Darüber hinaus wurde über einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Schweregrad der arzneimitteltoxischen Hepatopathie berichtet. Nahezu 90% der Patienten mit einem fulminanten Leberversagen waren Frauen [47]. Gleichmaßen war die Rate an Lebertransplantationen bei Frauen höher [56]. Dieser Zusammenhang ist im Augenblick noch Gegenstand zahlreicher kontroverser Diskussionen.

Ein weiterer Risikofaktor ist die *Medikamentendosis*. Wie bereits erwähnt, ist mittlerweile bekannt, dass die applizierte Dosis nicht nur für den intrinsischen Typ, sondern auch für den idiosynkratischen Typ eine Rolle spielt [34, 38, 51]. Lamert et al. stellten fest, dass die Einnahme von mehr als 50 mg jeglicher oraler Arznei pro Tag sowohl das Risiko für eine arzneimitteltoxische Hepatopathie erhöhte als auch die Prognose verschlechterte [38].

Außerdem ist die *Höhe des hepatischen Metabolismus* ein wichtiger Faktor. So wurde für Medikamente mit einer hepatischen Metabolisierungsrate von mehr als 50% eine signifikante Erhöhung der Hepatotoxizitätsrate gezeigt [37]. Es gibt mehr als 20 verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme in der menschlichen Leberzelle [29]. Über Induktion und Suppression entsprechender CYP450-Isoenzyme kann beispielsweise bei Kombination von Arzneimitteln das toxische Potenzial im Vergleich zu dem der Einzelsubstanzen um ein Vielfaches gesteigert sein. So kann unter anderem über eine Enzyminduktion die Anreicherung toxischer, reaktiver Metaboliten vermittelt und eine Leberschädigung verursacht werden [71]. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Inzidenz an Leberschädigungen unter Kombination von Isoniazid und Rifampicin signifikant höher war als bei Einsatz nur eines der beiden Wirkstoffe [52, 62].

Ein weiterer, im klinischen Alltag wichtiger Risikofaktor ist der *Genuss von Alkohol bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie*. Wohl bekannt sind die Auswirkungen eines akuten und auch chronischen Alkoholkonsums auf die Hepatotoxizität von Paracetamol [58]. Wenig erforscht ist hingegen der Einfluss von Alkohol auf das toxische Potenzial bei idiosynkratisch schädigenden Substanzen. Abgesehen von Methotrexat, Isoniazid und Halothan gibt es keine Belege für die Steigerung der Toxizität derartiger Arzneistoffe durch Alkohol. Trotz dieses offensichtlichen Mangels an Evidenz

ist Alkoholkonsum ein wichtiges Kriterium des RUCAM-Bewertungssystems (s. u.) zur Klärung der Kausalität der arzneimitteltoxischen Hepatopathie. Folglich ist es stets sinnvoll, eine Alkoholanamnese zu erheben.

Besonders kontrovers sind die Diskussionen über den Einfluss einer bestehenden *Grunderkrankung* auf die Suszeptibilität der Leber gegenüber potenziell toxischen Medikamenten. Bereits mehrfach wurde gezeigt, dass Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung im Vergleich zu lebergesunden Patienten kein höheres Risiko besitzen, eine arzneimitteltoxische Hepatopathie zu entwickeln [45, 57]. Patienten mit bestehender Lebererkrankung sind allerdings – am ehesten aufgrund ihrer bereits beeinträchtigten Leberfunktion – anfälliger für komplizierte und ungünstige Verläufe einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie, wobei die Art der zugrunde liegenden Lebererkrankung keine Rolle zu spielen scheint.

Genetische Risikofaktoren

Bedenkt man das seltene und unvorhersehbare Auftreten von idiosynkratischer arzneimitteltoxischer Hepatopathie, so erscheint die Annahme einer starken genetischen Komponente dieses Prozesses als wahrscheinlich [4, 17, 55, 66, 70]. Dennoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestimmten genetischen Merkmalen und dem Phänomen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie bisher nur für wenige Arzneimittel gezeigt werden [4, 17, 55, 67, 70]. Ein Beispiel ist die Assoziation zwischen dem HLA-B*5701-Genotypen und der Flucloxacillin-vermittelten Hepatotoxizität [18]. Aufgrund der enormen Komplexität und Vielfalt des menschlichen Genoms liegt die Möglichkeit zur routinemäßigen Voraussage des Eintretens einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie anhand eines genetischen Patientenprofils noch in weiter Zukunft.

Des Weiteren scheinen das angeborene und das erworbene *Immunsystem* in die Pathogenese der idiosynkratischen arzneimitteltoxischen Hepatopathie eingebunden zu sein. Hier sind beispielsweise bestimmte *Polymorphismen des HLA-Systems* zu nennen, die zur bevorzugten Präsentation der auslösenden Substanz führen könnten [41]. Zu erwähnen sind hier das häufige Vorkommen von HLA-DR6 bei durch Chlorpromazin vermittelten Hepatitiden und Schädigungen durch trizyklische Antidepressiva in Zusammenhang mit dem Vorliegen von HLA-A11 [7]. Manche Autoren betrachten derartige immunologische Phänomene als den wohl größten pathogenetischen Faktor [33, 66, 68]. Somit ist es naheliegend, dass sich etwa 25 bis 30% aller DILI-Patienten mit den Symptomen einer Hypersensitivitätsreaktion wie Hautausschlägen, Fieber und Eosinophilie präsentieren [2, 10, 31]. Darüber hinaus kann eine Eosinophilie im Leberparenchym und im peripheren Blut auf die Diagnose einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie hinweisen [10].

Klinische Präsentation und Diagnosefindung

Das Phänomen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie ist ein ernstzunehmendes Problem für Patienten, Ärzte und die forschende pharmazeutische Industrie. Eine besondere

Herausforderung besteht vor allem in der korrekten Interpretation des sehr variablen klinischen Bilds und nicht zuletzt in der Diagnosestellung.

Klinische Präsentation

Die arzneimitteltoxische Hepatopathie kann nahezu jede Form einer akuten und chronischen Lebererkrankung – sowohl in der klinischen Präsentation als auch laborchemisch und histologisch – imitieren. So gibt es durchaus benigne bzw. subklinische und daher asymptomatisch verlaufende arzneimitteltoxische Hepatopathien; zahlreiche Medikamente induzieren moderate Erhöhungen von Leberenzymen, die keine offenkundige klinische Präsentation nach sich ziehen. Von einer subklinischen arzneimitteltoxischen Hepatopathie wird im Allgemeinen dann gesprochen, wenn die Serumkonzentration der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf weniger als das Dreifache der Norm angestiegen ist. In solchen Fällen bilden sich die laborchemischen Auffälligkeiten nach Beendigung der Therapie mit der auslösenden Substanz im Regelfall binnen weniger Wochen vollständig zurück [69]. Für behandelnde Ärzte ist es daher absolut essenziell, bei jeder Erstmanifestation von Symptomen oder Zeichen einer Leberfunktionsstörung an die Diagnose „arzneimitteltoxische Hepatopathie“ zu denken.

Diagnostik

Anamnese, Labor, Bildgebung

Zwar ist es notwendig, die bereits erläuterten Risikofaktoren zu kennen, aber das wohl wichtigste Werkzeug der Diagnosefindung ist eine exakte *Anamnese*. Der Beginn der Therapie, die Einnahmedauer des Medikaments oder der naturheilkundlichen Substanz und der mögliche zeitliche Zusammenhang zur aufgetretenen Symptomatik sind hierbei besonders zu berücksichtigen. Insbesondere der zeitliche Faktor kann sehr hilfreich sein, denn die meisten idiosynkratischen Medikamentenreaktionen ereignen sich innerhalb der ersten zwei Therapiewochen bzw. während des zweiten und dritten Therapiemonats [40]. Dennoch gibt es zahlreiche Ausnahmen mit einer Latenz von mehreren Monaten, wie beispielsweise für Nitrofurantoin und Ximelagatran (nicht mehr im Handel) berichtet wurde [44]. Außerdem sollten ein möglicher Alkoholkonsum und eine abgelaufene Hypotension eruiert werden. Vor allem Letzteres kann zu einem ausgeprägten hepatozellulären Schaden führen und bleibt bei der Anamnese nicht selten unberücksichtigt.

Überdies sollten – falls möglich – die *Leberwerte* vor Beginn der aktuellen Problematik überprüft werden, um einen Vergleichs- bzw. Ausgangswert zu haben. Für viele Arzneistoffe wurden charakteristische klinische Verlaufsformen beschrieben, die nicht obligatorisch vorliegen müssen oder als beweisend angesehen werden dürfen. Solche Charakteristika können aber für die Diagnosefindung sehr zuträglich sein. So zeigt sich beispielsweise bei Isoniazid-, Disulfiram- und Diclofenac-vermittelter Leberschädigung eine mit einer Hepatitis vergleichbare Konstellation. Im Gegensatz hierzu scheint für Amoxicillin/Clavulansäure- oder Makrolid-induzierte Leberschädigungen eine cholestatische Verlaufsform typisch zu sein [25, 40]. Ein besonders wichtiges Werkzeug zur

Herstellung einer Kausalität ist die rasche laborchemische und klinische Erholung des Patienten nach Absetzen der vermeintlich auslösenden Substanz. Gleichwohl gilt es zu bedenken, dass trotz rechtzeitiger Unterbrechung der Medikamentenzufuhr die Gefahr weiterbesteht, an einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie zu versterben oder sich einer Lebertransplantation unterziehen zu müssen [2, 12].

Auch wenn es bereits zu Beginn der Diagnostik deutliche Hinweise auf eine medikamentös bedingte Problematik gibt, handelt es sich bei der arzneimitteltoxischen Hepatopathie immer um eine Ausschlussdiagnose. Trotzdem sollte es dem erfahrenen Kliniker stets möglich sein, die vordringlich notwendige Primärdiagnostik festlegen zu können. Als Basisdiagnostik kann man die *klinische Chemie* und eine *Sonographie des Abdomens* voraussetzen. Im Anschluss ist es unter anderem möglich, die weitere Diagnostik in Abhängigkeit von der Art des Leberschadens zu planen. Handelt es sich beispielsweise um eine primär cholestatische Problematik, so sollte man den *bildgebenden Verfahren* (Ultraschall, Computertomographie und Cholangiographie) den Vortritt lassen. Steht eine hepatozelluläre Schädigung im Vordergrund, ist es von größerer Wichtigkeit, infektiologische Ursachen auszuschließen. Das gilt speziell für Risikopatienten und nach Auslandsaufenthalten.

Histologie

Die Notwendigkeit und der Nutzen einer *Biopsie* in Bezug auf die Diagnosestellung einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie werden immer noch kontrovers diskutiert. Es wird häufig angenommen, dass eine Biopsie zur Diagnosestellung unabdingbar sei. Dies beruht vermutlich auf älteren Studien. Es gibt allerdings keine spezifischen oder gar pathognomonischen feingeweblichen Merkmale einer medikamentös-toxischen Leberschädigung. Einige wenige pathologische Merkmale – zum Beispiel ein gehäuftes Auftreten eosinophiler Granulozyten oder eine granulomatöse Hepatitis – existieren zwar, vergleichbare Bilder lassen sich aber auch bei zahlreichen chronischen und akuten Lebererkrankungen finden [36]. Im besten Fall ist die gewonnene Histologie als kompatibel mit der Diagnose einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie anzusehen. Ungeachtet dessen kann eine Biopsie in seltenen Fällen sehr wertvoll sein und sollte zu jeder Zeit erwogen werden. In diesem Zusammenhang sind Patienten mit einer bereits zugrunde liegenden Lebererkrankung oder dem Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis bei negativer Serologie zu erwähnen.

Diagnostische Hilfsmittel

Verschiedene Verfahren zur Evaluation der Kausalität zwischen Medikamenteneinnahme und toxischer Leberschädigung sind in der Literatur beschrieben. Obgleich diese Werkzeuge im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle spielen, können sie bei der Diagnosestellung als sehr nützliche Hilfsmittel eingesetzt werden. Am häufigsten kommt zu diesem Zweck wohl die *RUCAM-Methode* (Roussel Uclaf causality assessment method; Tab. 2) zum Einsatz, die bis zum jetzigen Zeitpunkt als Goldstandard angesehen werden kann [19, 30, 54]. Darüber hinaus wurde dieses Bewertungsverfahren vom DILI-Verband der USA (DILIN: Drug-induced liver injury network) weiterentwickelt [15].

Tab. 2. CIOM/RUCAM-Scale

Parameter, die in Abhängigkeit von der Art des Leberschadens beurteilt werden:					Punkte
Art der Leberschädigung:	Hepatozellulär		Cholestatisch/gemischt		-
Beginn der Symptomatik:	Bei der 1. Anwendung	Bei erneuter Anwendung	Bei der 1. Anwendung	Bei erneuter Anwendung	-
Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Beginn der Symptomatik:	5-90 Tage	1-15 Tage	5-90 Tage	1-90 Tage	+2
	< 5 oder > 90 Tage	> 15 Tage	< 5 oder > 90 Tage	> 90 Tage	+1
Zeit zwischen Absetzen des Medikaments und Beginn der Symptomatik:	≤ 15 Tage	≤ 15 Tage	≤ 30 Tage	≤ 30 Tage	+1
Risikofaktoren:	Alkohol		Alkohol oder Schwangerschaft		+1
	Alter ≥ 55 Jahre		Alter ≥ 55 Jahre		+1
	> 50% Besserung nach 8 Tagen		-		+3
	> 50% Besserung nach 30 Tagen		> 50% Besserung nach 180 Tagen		+2
	-		< 50% Besserung nach 180 Tagen		+1
Verlauf:	Nicht bekannt oder keine Besserung		Nicht bekannt oder keine Besserung		+0
	Verschlechterung/< 50% Besserung nach 30 Tagen		-		-1
Weitere, von der Art des Leberschadens unabhängige Faktoren:					
Begleittherapie:	Einnahmezeitpunkt nicht mit der Symptomatik kompatibel				+0
	Einnahmezeitpunkt kompatibel; leberschädigende Wirkung für den Arzneistoff nicht bekannt				-1
	Einnahmezeitpunkt kompatibel; Arzneistoff bekanntermaßen hepatotoxisch				-2
	Als Ursache des Leberschadens nachgewiesen				-3
	Keine oder nicht bekannt				+0
Ausschluss nicht medikamenten-abhängiger Ursachen:	Ausgeschlossen				+2
	„Möglich“ bis „nicht untersucht“				-2 bis +1
	Wahrscheinlich				-3
Informationen zur Hepatotoxizität des Arzneistoffs:	Reaktion unbekannt				+0
	Reaktion publiziert, aber nicht in die Fachinformation aufgenommen				+1
	Reaktion in der Fachinformation aufgeführt				+2
Reaktion bei erneuter Anwendung:	Positiv				+3
	Kompatibel				+1
	Negativ				-2
	Nicht bekannt/beurteilbar				+0
	Oder Plasmakonzentration des Arzneistoffs bekanntermaßen toxisch				+3
	Oder validierter Labortest mit hoher Spezifität, Sensitivität und hohem Vorhersagewert:				
	- Positiv				+3
- Negativ				-3	
- Nicht auswertbar/bekannt				+0	

Auswertung: ≤0: Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneistoffs und der Symptomatik ausgeschlossen; 1-2: unwahrscheinlich; 3-5: möglich; 6-8: wahrscheinlich; >8 sehr wahrscheinlich

Die wichtigsten hepatotoxischen Substanzen

In der Literatur finden sich zahlreiche Medikamente, für die ein hepatotoxisches Potenzial angenommen wird. Für viele Substanzen existieren lediglich einzelne Fallberichte. Für andere Medikamente wie Isoniazid, Phenytoin, Disulfiram und Amoxicillin/Clavulansäure – um nur einige wenige zu nennen – gibt es genaue Daten, die ihr hepatotoxisches Potenzial belegen [25, 40]. Die am häufigsten mit medikamentös-toxischer Hepatopathie in Verbindung stehenden Substanzgruppen sind Antibiotika, verschiedene Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika [12, 20, 22, 25, 38, 40, 59]. Wegen der Häufigkeit ihrer Anwendung sind hier besonders Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin, Flucloxacillin, Cotrimoxazol, Isoniazid, Rifampicin, Diclofenac und Paracetamol zu erwähnen [2, 9, 12, 20, 22, 56, 59]. Eine hervorragende Zusammenfassung potenziell he-

patotoxischer Medikamente wurde kürzlich durch Suzuki et al. erstellt [64]. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die wichtigsten Auslöser einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie nach Anzahl der Fallberichte und differenziert nach der Art der Leberschädigung [65].

Neben den klassischen Medikamenten sollte zudem auch der Einnahme pflanzlicher Präparate und naturheilkundlicher Medikamente Beachtung geschenkt werden, die ebenfalls hepatotoxisches Potenzial besitzen. Eine zusätzliche Gefahr besteht in der Kontamination zahlreicher Kräuter mit Schwermetallen, Pestiziden, Herbiziden, Mikroorganismen, Pilzen und Pilztoxinen wie Aflatoxin [21]. Verschiedene europäische und amerikanische Arbeiten haben ergeben, dass immer mehr Patienten auf die Wirkung der komplementären Medizin vertrauen und der Gebrauch derartiger Substanzen in den letzten Jahren drastisch gestiegen ist [24, 35, 63]. So nahm der Gebrauch

pflanzlicher Präparate in den USA zwischen 1990 und 1997 um 380% zu, wodurch der Bruttoumsatz von 1,8 auf 5,1 Milliarden US-Dollar anwuchs [23]. Ähnliche Beobachtungen gelten auch für Europa. Hierbei ist zu beachten, dass die Häufigkeit der arzneimitteltoxischen Hepatopathie als Folge einer pflanzlichen Medikation ausgeprägten geographischen Schwankungen unterliegt. Im Rahmen einer spanischen Studie wurden lediglich 2% der Fälle auf den Gebrauch von pflanzlichen Präparaten zurückgeführt [2]. Eine amerikanische Arbeit ergab den Hinweis, dass pflanzliche Substanzen und diätetische Nahrungsmittelergänzungspräparate an rund 9% aller Fälle beteiligt waren. Bei ungefähr 60% dieser Mittel handelte es sich um Substanzen zur Förderung des Muskelaufbaus oder zur Gewichtsreduktion [15].

Auch können pflanzliche Präparate zu bedrohlichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen. Das wohl treffendste Exempel hierfür ist der nicht selten allzu unbedachte Einsatz von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) im Rahmen leichter bis mittelschwerer Depressionen. Johanniskraut kann die CYP450-Isoenzyme 3A4 und 2C9 sowie das Transporterprotein MDR1 induzieren [61]. Über diesen Mechanismus entstehen bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, Simvastatin, Warfarin und Digoxin nicht selten lebensbedrohliche Komplikationen.

Prognose

Bei der großen Mehrheit aller Patienten mit einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie stellt sich nach Absetzen der auslösenden Substanz eine Restitutio ad integrum ein.

Ikterus und AST-Wert

Obschon Patienten mit Ikterus eine schlechtere Prognose haben als diejenigen ohne Ikterus, erlangen sie zu einem überwiegenden Teil eine komplette Remission [2, 12]. Bei der Nachbeobachtung von 785 Patienten mit ikterischem Krankheitsverlauf wiesen 90,8% der Betroffenen keine weitere Lebererkrankung auf. 9,2% der Patienten verstarben oder mussten sich einer Lebertransplantation unterziehen [12]. Hy Zimmerman war der erste Autor, der beschrieb, dass ein medikamentös induzierter Ikterus (Gesamtbilirubin $> 2,5$ mg/dl) mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Diese Beobachtung wurde als „Hy's Law“ bezeichnet. Dessen Validität konnte in der Folgezeit durch drei groß angelegte Studien aus Spanien, Schweden und den USA bestätigt werden. Hierbei betrug die Transplantations- und Mortalitätsrate für Patienten mit einer schweren hepatozellulären arzneimitteltoxischen Hepatopathie in Kombination mit einem Ikterus 9 bis 12% [2, 12]. Somit ist ein ausgeprägter Ikterus als zuverlässiges Prognosekriterium zu werten. Zudem wirkten sich dreifach erhöhte AST-(Aspartat-Aminotransferase-)Werte negativ auf die Prognose aus [12]. Daher kann man derzeit davon ausgehen, dass eine Erhöhung des Gesamtbilirubins und des AST-Werts die wichtigsten laborchemischen Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit hoher Letalität beziehungsweise Transplantationsrate darstellen.

Die Prognose des betroffenen Patienten ist in besonderem Maße von der Dynamik und der Schwere der initialen Le-

Tab. 3. Die im klinischen Alltag wichtigsten Auslöser einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie nach Anzahl von Fallberichten und dem Typ der zugrunde liegenden Leberschädigung [nach 65]

Arzneistoffgruppe/ Arzneistoff	Anzahl Fallberichte nach Art des Leberschadens		
	Hepatozellulär	Cholestatisch	Mischbild
Antimikrobielle Pharmaka:			
Amoxicillin/Clavulansäure	28	26	23
INH + RIP + PZA	26	6	32
Erythromycin	2	4	3
Azithromycin	0	8	0
Flucloxacillin	0	7	1
HAART	4	1	1
Analgetika/Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID):			
Paracetamol	40	0	0
Diclofenac	18	8	3
Ibuprofen	8	3	9
Chemotherapeutika/Immunsuppressiva:			
Flutamid	12	1	5
Azathioprin	5	4	2
Methotrexat	3	0	0
Antikonvulsiva:			
Carbamazepin	6	1	3
Valproinsäure	4	1	3
Antikoagulantien:			
Ticlopidin	8	5	1
Lipidsenker:			
Atorvastatin	6	2	2
Psychopharmaka:			
Paroxetin	4	1	2
Sonstige Substanzen:			
Medizinische Kräuter	26	3	2

INH: Isoniazid; RIP: Rifampicin; PZA: Pyrazinamid; HAART: hochaktive antiretrovirale Therapie

berfunktionsbeeinträchtigung abhängig. Dies zeigt sich sehr gut daran, dass Patienten mit einer idiosynkratischen arzneimitteltoxischen Hepatopathie und akutem Leberversagen in Kombination mit einer Koagulopathie (INR $> 1,5$) und Enzephalopathie eine schlechte Prognose aufweisen, sofern keine Lebertransplantation erfolgt.

Therapiedauer und Dosierung

Die Therapiedauer bis zum Auftreten der Leberschädigung scheint nicht von entscheidender Relevanz zu sein [2, 12, 15]. Eine Fortführung der medikamentösen Therapie bei bereits bestehender Leberdysfunktion hingegen scheint das Risiko eines chronischen Leberschadens zu erhöhen [3, 8, 25]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von mehr als 50 mg oraler Arznei pro Tag sowohl das Risiko für eine arzneimitteltoxische Hepatopathie erhöht als auch die Prognose verschlechtert [38].

Intrinsischer versus idiosynkratischer Typ

Im Allgemeinen ist die Prognose von Patienten mit intrinsischer Reaktion besser als von Patienten mit idiosynkratischer Reaktion. Eine Untersuchung ergab in solchen Fällen eine 60- bis 80%ige gegenüber einer 20- bis 40%igen Überlebensrate ohne Transplantation [16]. Somit könnte die auslösende Substanz selbst bereits die Prognose des Patienten bestimmen.

Histologie

Die Wertigkeit einer Biopsie in Bezug auf die Diagnosestellung der arzneimitteltoxischen Hepatopathie wurde bereits diskutiert. Nun stellt sich die Frage, ob die histopathologische Untersuchung des Lebergewebes bei der Einschätzung der Prognose eine maßgebliche Rolle spielt. Leider gibt es nur sehr wenige zuverlässige Daten zu diesem Thema.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit peripherer Eosinophilie, eosinophiler Leberinfiltration und einer schwach ausgeprägten Leberzellnekrose eine bessere Prognose aufweisen als diejenigen ohne Eosinophilie und mit stark ausgeprägter Nekrose [2, 6, 10, 11, 13, 25, 48].

Langzeitverlauf und Chronifizierung

Letztlich stellt sich die Frage nach dem Langzeitverlauf und der Häufigkeit einer Chronifizierung des Leberschadens. Es gibt eine Anzahl von Fallberichten zur Chronifizierung der Lebererkrankung nach akuter arzneimitteltoxischer Hepatopathie [25]. Die erste hierzu durchgeführte Untersuchung ergab bei 13 von 33 Patienten nach median fünfjähriger Beobachtung laborchemische Residuen oder Auffälligkeiten in der Bildgebung [1]. Ob bei diesen Patienten jedoch eine klinisch relevante Problematik in Bezug auf Morbidität und Mortalität bestand, konnte nicht beantwortet werden. In einer spanischen Studie hingegen konnte die Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Monaten in lediglich 5,7% der Fälle bestätigt werden [3], wobei die auf die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure zurückzuführende arzneimitteltoxische Hepatopathie die höchste Chronifizierungsrate aufwies. Mit 6% erbrachte eine schwedische Untersuchung ein vergleichbares Ergebnis [9]. Man darf annehmen, dass eine vorwiegend cholestatische Verlaufsform zur Chronifizierung neigt, wohingegen eine schwere hepatozelluläre Schädigung ein höheres Letalitäts- und Transplantationsrisiko in sich birgt [3].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Entwicklung einer klinisch relevanten chronischen Lebererkrankung aufgrund einer schweren arzneimitteltoxischen Hepatopathie eher selten ist [8].

Therapie

Die wohl wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind die frühzeitige Identifikation und das sofortige Absetzen der auslösenden Substanz.

Anhand klinischer Studien konnten bisher nur wenige spezifische und aussichtsreiche Therapien etabliert werden. Hierbei sind beispielsweise der Einsatz von N-Acetylcystein bei Paracetamol-Intoxikationen und L-Carnitin für Valproinsäure-vermittelte Problematiken zu erwähnen [14, 53].

Zudem konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von N-Acetylcystein die Überlebensrate ohne Transplantation auch in der Frühphase eines idiosynkratischen akuten Leberversagens verbessert [43]. Die Daten bedürfen allerdings der Bestätigung durch weitere Studien.

Glucocorticoide kommen im klinischen Alltag zwar häufig zum Einsatz, gleichwohl handelt es sich in den meisten Fällen der medikamentös vermittelten Leberschädigungen um eine rein empirische und nicht durch klinische Studien belegte Therapie. Bei Patienten mit begleitenden Hypersensitivitätsreaktionen können Glucocorticoide aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung eine Rolle spielen und sollten in diesen Konstellationen zum Einsatz kommen [28].

Zusammenfassung

Das Phänomen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie spielt insbesondere in der heutigen Medizin bei zunehmend multimorbiden und medikamentös multipel therapierten Patienten eine wichtige Rolle. Man unterscheidet vereinfacht zwischen dem idiosynkratischen, nicht vorhersagbaren und dem intrinsischen, vorhersagbaren Typ, wobei es sich bei den meisten Fällen einer arzneimitteltoxischen Hepatopathie um den idiosynkratischen Reaktionstyp handelt. Die Inzidenz der arzneimitteltoxischen Hepatopathie dürfte bei etwa 13,9 pro 100 000 Einwohner angesiedelt sein. Über die Pathogenese des idiosynkratischen Typs ist noch wenig bekannt. Zahlreiche Risikofaktoren konnten jedoch bereits näher identifiziert und benannt werden. Die nicht-genetischen Risikofaktoren sind für den Arzt im klinischen Alltag wichtig und hilfreich. Die genetischen Risikofaktoren sind zurzeit noch nicht ausreichend gut verstanden, um treffende Patientenrisikoprofile zu erstellen. Durch weitere Studien und den entsprechenden Wissenszuwachs könnten sie in Zukunft jedoch einen wertvollen Beitrag zur frühzeitigen Diagnosestellung leisten.

Die arzneimitteltoxische Hepatopathie kann nahezu jede Form einer akuten und chronischen Lebererkrankung – sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch laborchemisch und histologisch – imitieren. Für behandelnde Ärzte ist es daher absolut essenziell, bei jeder Erstmanifestation von Symptomen oder Zeichen einer Leberfunktionsstörung an die Diagnose „arzneimitteltoxische Hepatopathie“ zu denken. Der Schlüssel zur Diagnosestellung ist hierbei sicherlich eine ausführliche Anamnese. Obwohl es sich bei der arzneimitteltoxischen Hepatopathie um eine Ausschlussdiagnose handelt, sollte es dem erfahrenen Kliniker stets möglich sein, die vordringlich notwendige Primärdiagnostik festlegen zu können. Mittlerweile wurden Instrumente zur Evaluation der Kausalität zwischen Medikamenteneinnahme und toxischer Leberschädigung etabliert. Am häufigsten kommt zu diesem Zweck die RUCAM-Methode zum Einsatz, die bis zum jetzigen Zeitpunkt als Goldstandard angesehen werden kann.

Die am häufigsten mit medikamentös-toxischer Hepatopathie in Verbindung stehenden Substanzgruppen sind Antibiotika, verschiedene Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika. In Anbetracht des wachsenden Vertrauens von Patienten in die Kraft der komplementären Medizin, sollte neben den klassischen Medikamenten zudem auch der

Einnahme pflanzlicher Präparate und naturheilkundlicher Medikamente Beachtung geschenkt werden. Insbesondere pflanzliche Substanzen und diätetische Nahrungsmittelergänzungspräparate zur Förderung des Muskelaufbaus oder zur Gewichtsreduktion sind hierbei zu berücksichtigen. Im Allgemeinen ist die Prognose der arzneimitteltoxischen Hepatopathie als gut anzusehen. In den meisten Fällen ist eine Restitutio ad integrum zu erwarten und die Gefahr der Entwicklung einer klinisch relevanten chronischen Lebererkrankung ist als eher gering zu bewerten.

Die wohl wichtigsten laborchemischen Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit hoher Letalität und Transplantationsrate sind die Höhe des Gesamtbilirubins und des AST-Werts. Die wohl wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind die frühzeitige Identifikation und das alsbaldige Absetzen der auslösenden Substanz. Der Effekt von Glucocorticoiden bleibt in den meisten Fällen fraglich.

Die arzneimitteltoxische Hepatopathie ist eine interessante Herausforderung für klinisch tätige Ärzte, Grundlagenforscher und die pharmazeutische Industrie. Für Ärzte besteht die besondere Aufgabe in der korrekten Deutung des bunten klinischen Bildes und der frühzeitigen Diagnostik, um das auslösende Medikament absetzen und die Prognose des Patienten verbessern zu können.

Drug-induced liver injury

Drug induced liver injury (DILI) has become a serious health issue. Generally, drug induced liver injuries can be classified as being intrinsic (predictable) or idiosyncratic (non-predictable), the latter type being by far the most common. The incidence rate of DILI is estimated at about 13.9 per 100.000 inhabitants.

While further research is still needed to obtain a better understanding of the pathogenesis of the idiosyncratic DILI, a number of genetic and non-genetic risk factors have already been identified. However, since genetic risk factors do not allow a prediction of the patients' risk for DILI so far, the identification of non-genetic risk factors is essential in clinical practice. The clinical manifestation, histology and laboratory results of DILI can mimic almost any form of acute and chronic liver disease. Therefore, other liver diseases have to be excluded prior the diagnosis of DILI, however the key to a successful diagnosis is a thorough anamnesis. Though DILI is diagnosed per exclusionem, the experienced clinician should generally be able to choose the appropriate primary diagnostic method. Currently, methodologies to assess the causality between medication and drug induced liver injury are being optimized. RUCAM is presently the most widely-used method and can be regarded as state-of-the-art.

Antibiotics, analgesic and NSAIDs are among those drugs that are most frequently related to drug induced liver injuries. In view of the fact that many patients turn to complementary and alternative medicine, herbal drugs, dietary supplements – such as weight loss and muscle building supplements – and other over-the-counter agents, the effects of these substances should also be considered as triggers and or causes of DILI.

The prognosis of DILI is in general good, since in most cases a full recovery is achieved. However severe cases leading to liver transplantation or death can occur. Chronic liver disease as a consequence of DILI has been reported to occur in approximately 3–6% of patients with DILI. Total bilirubin and AST levels are the most reliable predictors for a severe course of the disease leading to a high mortality and transplantation rate.

Identifying and discontinuing the causative agent is considered to be the most effective therapeutic measure. Glucocorticoids may be effective when systemic immunoreactions are detectable, however no studies have evaluated their effect on disease progression so far. In summary, the diagnosis and treatment of DILI remains a challenging problem for clinicians, researchers and the pharmaceutical industry.

Key words: DILI, drug-induced liver injury, hepatotoxicity, CIOMS/RUCAM scale

Interessenkonflikte

Bei den Autoren des Beitrags liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

1. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731–5.
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–21.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581–8.
4. Andrade RJ, Robles M, Ulzurrun E, Lucena MI. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics* 2009;10:1467–87.
5. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:337–47.
6. Benjamin SB, Goodman ZD, Ishak KG, Zimmerman HJ, et al. The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: analysis of 77 cases. *Hepatology* 1985;5:1163–71.
7. Berson A, Freneau E, Larrey D, Lepage V, et al. Possible role of HLA in hepatotoxicity. An exploratory study in 71 patients with drug-induced idiosyncratic hepatitis. *J Hepatol* 1994;20:336–42.
8. Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009;50:511–7.
9. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:79–85.
10. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1411–21.
11. Bjornsson E, Nordlinder H, Olsson R. Clinical characteristics and prognostic markers in disulfiram-induced liver injury. *J Hepatol* 2006;44:791–7.
12. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481–9.
13. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69:289–302.
14. Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405–9.
15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–34, 1934 e1–4.
16. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:342–9.
17. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:400–11.
18. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816–9.
19. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323–30.
20. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71–80.
21. De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002;347:2046–56.
22. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187–95.
23. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569–75.
24. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ* 2000;321:1133–5.
25. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009;32:55–68.
26. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128:116–23.
27. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute non-fulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:64–7.
28. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother* 2006;40:1196–9.
29. Hasler JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999;20:12–24, 25–137.

30. Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:348–56.
31. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592–600.
32. Jinjuvadia K, Kwan W, Fontana RJ. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2437–43.
33. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489–99.
34. Kenyon KW, Nappi JM. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2003;37:1055–62.
35. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135:262–8.
36. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:364–72.
37. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51:615–20.
38. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008;47:2003–9.
39. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77–88.
40. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145–55.
41. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 2):12–21.
42. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364–72.
43. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–64, 864 e1.
44. Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005;28:351–70.
45. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:159–72.
46. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, Pachkoria K, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850–6.
47. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49:2001–9.
48. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123–30.
49. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:135–43.
50. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–54.
51. Otani K, Kaneko S, Tasaki H, Fukushima Y. Hepatic injury caused by mianserin. *BMJ* 1989;299:519.
52. Pessayre D, Bentata M, Degott C, Nouel O, et al. Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* 1977;72:284–9.
53. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179–97.
54. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010;51:2117–26.
55. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16:3041–53.
56. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018–23.
57. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology* 2004;126:1477–80.
58. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;35:876–82.
59. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451–5.
60. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007;11:477–505.
61. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22:195–206.
62. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99:465–71.
63. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2391–7.
64. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010;33:503–22.
65. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14:6774–85.
66. Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:513–39.
67. Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol* 2008;21:84–92.
68. Utrecht JP. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the “danger hypothesis” and innate immune system. *Chem Res Toxicol* 1999;12:387–95.
69. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006;43:618–31.
70. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:904–16.
71. Yun CH, Okerholm RA, Guengerich FP. Oxidation of the antihistaminic drug terfenadine in human liver microsomes. Role of cytochrome P-450 3A(4) in N-dealkylation and C-hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 1993;21:403–9.

Arzneimitteltoxische Hepatopathie

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu den Reaktionstypen der arzneimitteltoxischen Hepatopathie (DILI) ist falsch?

- A Der intrinsische Reaktionstyp ist dosisabhängig
- B Reaktionen vom intrinsischen Typ sind vorhersagbar
- C Beim idiosynkratischen Reaktionstyp konnte keine dosisabhängige Komponente gezeigt werden
- D Reaktionen vom idiosynkratischen Typ sind nicht vorhersagbar

2. Wobei handelt es sich nicht um einen genetischen Risikofaktor der arzneimitteltoxischen Hepatopathie?

- A Polymorphismus der Cytochrom-P450-Isoenzyme
- B Polymorphismus des HLA-Systems
- C Polymorphismus des Zytokinsystems
- D Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzyms

3. Nicht-genetische Risikofaktoren der arzneimitteltoxischen Hepatopathie – welche Aussage ist richtig?

- A Das Patientenalter ist für alle Arzneistoffe ein Risikofaktor
- B Die hepatische Metabolisierungsrate ist ein wichtiger Risikofaktor
- C Durch Alkoholkonsum kann das hepatotoxische Potenzial von Paracetamol nicht weiter erhöht werden
- D Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine arzneimitteltoxische Hepatopathie bei Patienten mit vorbestehender Leberschädigung schwerer verläuft

4. Welche Aussage zum klinischen Befund bei arzneimitteltoxischer Hepatopathie ist falsch?

- A Sie kann sich klinisch wie nahezu jede Form einer akuten Lebererkrankung manifestieren
- B Bei einem subklinischen Verlauf ist die ALT-Serumkonzentration auf weniger als das Fünffache der Norm erhöht
- C Bei Diclofenac-vermittelter Leberschädigung zeigt sich charakteristischerweise eine mit einer Hepatitis vergleichbare Konstellation
- D Beim subklinischen Verlauf normalisiert sich der Laborbefund in der Regel innerhalb weniger Wochen

5. Welche Aussage zur Diagnostik ist nicht richtig?

- A Bei der Anamneseerhebung sollten Beginn einer medikamentösen Therapie und Einnahmedauer erfragt werden
- B Ob in der Vorgeschichte eine Hypotension aufgetreten ist, sollte unbedingt eruiert werden
- C Bei primär cholestatischer Problematik sollte auf die Basis- die bildgebende Diagnostik folgen
- D Anhand des histologischen Befunds lässt sich eine arzneimitteltoxische Hepatopathie eindeutig feststellen

6. Welches Analgetikum gehört nicht zu den wichtigsten Auslösern einer DILI?

- A Metamizol

- B Ibuprofen
- C Paracetamol
- D Diclofenac

7. Welche der folgenden Substanzgruppen wird am häufigsten mit einer DILI in Verbindung gebracht?

- A Hormonelle Kontrazeptiva
- B ACE-Hemmer
- C Antibiotika
- D Diuretika

8. Welche Aussage zur Prognose der arzneimitteltoxischen Hepatopathie ist falsch?

- A Die meisten Patienten erlangen eine komplette Remission
- B Patienten mit Ikterus haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne
- C Die Prognose hängt besonders von der Dynamik und Schwere der initialen Leberfunktionsbeeinträchtigung ab
- D Die Prognose ist beim idiosynkratischen Reaktionstyp im Allgemeinen besser als beim intrinsischen

9. Welche Aussage zur Prognose der arzneimitteltoxischen Hepatopathie ist richtig?

- A Die Therapiedauer bis zum Auftreten der Symptome beeinflusst maßgeblich die Prognose
- B Vorwiegend cholestatische Verlaufsformen neigen offenbar eher zur Chronifizierung
- C Patienten ohne Eosinophilie weisen eine bessere Prognose auf als Patienten mit Eosinophilie
- D Zwischen der täglich oral eingenommenen Arzneistoffmenge und der Prognose gibt es keinen Zusammenhang

10. Welche Aussage zur Therapie ist falsch?

- A Die auslösende Substanz sollte sofort abgesetzt werden
- B Bei Paracetamol-Intoxikationen kommt N-Acetylcystein als Antidot zum Einsatz
- C Glucocorticoide sollten grundsätzlich Teil der Therapie sein
- D Bei Valproinsäure-vermittelter arzneimitteltoxischer Hepatopathie kann L-Carnitin gegeben werden

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 11/2010:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Arzneimitteltoxische Hepatopathie

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. 2760809002426020018; 11.1.–15.2.2011) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–

15.1.2012) 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	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten 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:
11. Januar 2011 bis
15. Februar 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Februar 2011 (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"/>

Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Jörg Kreuzer, Limburg

Der Nutzen einer medikamentösen Therapie von Fettstoffwechselstörungen ist bei erhöhten LDL-Cholesterol-Werten – vor allem für Patienten mit höherem kardiovaskulärem Risiko – durch eine Fülle eindeutiger Studienergebnisse außerordentlich gut dokumentiert. In erster Linie kommen für die Therapie CSE-Hemmer zum Einsatz, bei nicht ausreichender LDL-Senkung oder Statin-Unverträglichkeit können Resorptionshemmer, Nikotinsäure oder Harze angewendet werden. Neben erhöhten LDL-Konzentrationen wirken auch niedrige HDL- und erhöhte Triglycerid-Werte proatherogen. Auch HDL und Triglyceride können medikamentös günstig beeinflusst werden. Bislang basiert die Evidenz für eine Therapie in diesen Fällen jedoch vor allem auf Studien mit verhältnismäßig geringer Teilnehmerzahl oder älteren Studien, die überwiegend in der „Vor-Statins-Ära“ durchgeführt wurden. Bei entsprechender Lipidkonstellation kommt jedoch auch hier eine medikamentöse Strategie zum Einsatz, um das kardiovaskuläre Risiko weiter zu minimieren.

Arzneimitteltherapie 2011;29:13–22.

Dyslipoproteinämien

Fettstoffwechselstörungen sind, in Abhängigkeit vom Phänotyp, mit einem hohen atherogenen Risiko verbunden. Bereits 1965 wurde durch Fredrickson eine Einteilung der Hyperlipoproteinämien (HLP) in sechs Typen vorgenommen [15]. In dieser Klassifikation werden hinsichtlich ihres Phänotyps und ihrer atherogenen Wirkung die in **Tabelle 1** dargestellten Konstellationen unterschieden.

In den letzten Jahren wurde diese Einteilung sukzessive verlassen, da sie der zugrunde liegenden Pathophysiologie und der konsekutiven Behandlung nicht mehr in vollem Umfang gerecht wird. Häufig wird daher bei der Beurteilung von Dyslipoproteinämien eine deskriptive Einteilung unter Berücksichtigung der individuellen Lipidfraktionen und ihrer Bedeutung für die Entstehung der Atherosklerose herangezogen. Proatherogene Lipidkonstellationen sind hohes LDL-Cholesterol, niedriges HDL-Cholesterol und erhöhte Triglyceride.

Low-density-Lipoprotein (LDL)

Dass erhöhte LDL-Spiegel für die Entstehung atherosklerotischer Läsionen und konsekutiver kardiovaskulärer Ereignisse eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen, ist durch unzählige epidemiologische Studien seit Jahren belegt [2, 3, 9, 25]. Dabei konnte wiederholt gezeigt werden, dass erhöhte LDL-Cholesterol-Werte selbst unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren den besten prädiktiven Wert für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit haben [48]. Mit dem Nachweis einer Reduktion der Rate an kardiovaskulären Ereignissen durch eine medikamentöse

Senkung der LDL-Werte wurde dieser Zusammenhang eindeutig (Metaanalyse in [4]).

Entstehung und Funktion

LDL-Partikel werden nicht de novo gebildet, sondern entstehen über mehrere Umbauprozesse aus Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL). Diese setzen sich im Wesentlichen aus Apolipoprotein B-100, Phospholipiden, Triglyceriden und Cholesterolestern sowie geringen Mengen an Apolipoprotein E und C zusammen und werden ins Plasma sezerniert [18]. Durch die Lipoproteinlipase werden etwa 90 % der Triglyceride in den VLDL hydrolysiert. Der überwiegende Anteil des Apolipoproteins wird auf das HDL zurücktransferiert. Es entstehen kleine VLDL-Remnants, sogenannte Intermediate-density-Lipoproteine (IDL). Etwa 50 bis 90 % der VLDL-Remnants, die nicht sofort in die Leber aufgenommen werden, werden in LDL umgewandelt. Beim Menschen wird ein hoher Anteil des IDL nicht in der Leber verstoffwechselt, was – im Vergleich mit anderen Säugetieren – zu einem hohen LDL-Spiegel führt.

LDL sind die Cholesterol-reichsten Lipoproteine. Sie enthalten als einzige Proteinkomponente Apolipoprotein B-100. LDL binden über Apolipoprotein B-100 als Ligand an den LDL-Rezeptor und werden in die Zelle inkorporiert [5]. Etwa zwei Drittel der LDL werden dabei rezeptorabhängig in die Leber und extrahepatische Gewebe aufgenommen, der Rest wird über andere Wege verstoffwechselt. Nach Aufnahme

Prof. Dr. Jörg Kreuzer, Krankenhausgesellschaft St. Vincenz mbH, Abteilung für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Auf dem Schafsberg, 65549 Limburg, E-Mail: j.kreuzer@st-vincenz.de

Tab. 1. Einteilung der Dyslipoproteinämien (nach [15])

Typ	Cholesterin gesamt [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]	Defekt	Symptome	Atherosklerose	Häufigkeit
I	<250	Erniedrigt	>1 000	LPL-Mangel	Leber/Milz-Vergrößerung, eruptive Xanthome, Koliken	-	Extrem selten
IIa	>300	Normal bis erniedrigt	<150	LDL-Rezeptor-Defekt	Sehnenxanthome	↑↑↑	10-25 %
IIb	>300	Oft erniedrigt	150-300	Multipel	Sehnenxanthome	↑↑↑	5-15 %
III	350-500	Oft erniedrigt	350-500	Apo-E2-Homozygotie	Xanthome (tuberös)	↑↑↑	1-10 %
IV	>250	Oft erniedrigt	250-1 000	Unklar	Leber/Milz-Vergrößerung, Xanthome	↑↑	60-70 %
V	>300	Erniedrigt	>1 000	Lipolyse	Eruptive Xanthome, Koliken	↑	5-10 %

HDL: High-density-Lipoprotein; LDL: Low-density-Lipoprotein, LPL: Lipoproteinlipase

Tab. 2. Medikamentöse Therapie von Dyslipoproteinämien

Substanzgruppe/ Arzneistoff	Durchschnittliche Effekte bei maximaler Dosierung		
	LDL-Cholesterol	HDL-Cholesterol	Triglyceride
CSE-Hemmer	50-60% ↓	0-15% ↑	10-15% ↓
Nikotinsäure	20% ↓	15-30% ↑	20-30% ↓
Fibrate	-	5-10% ↑	10-20% ↓
Ezetimib	20% ↓	-	-
Harze	20% ↓	-	-
Omega-3-Fettsäuren	-	-	10-40% ↓

-: kein wesentlicher Effekt zu erwarten

in Lysosomen erfolgt der Abbau, wobei die enthaltenen Cholesterolester zu freiem Cholesterol hydrolysiert werden. Dieses unveresterte Cholesterol reguliert wesentlich den zellulären Cholesterol-Spiegel. Es supprimiert die Transkription der mRNA für LDL-Rezeptoren und Enzyme der Cholesterol-Biosynthese [19, 23].

Medikamentöse LDL-Senkung

Für einen Reihe von Substanzen konnte eine unterschiedlich starke LDL-senkende Wirkung nachgewiesen werden (Tab. 2). Allerdings war der klinische Nutzen je nach Studie und Ausgangsrisiko der Behandelten unterschiedlich. Während nach ausgeprägter LDL-Reduktion meist auch die Mortalität gesenkt wurde, führte mäßige LDL-Reduktion bei niedrigem Ausgangsrisiko im Beobachtungszeitraum häufig lediglich zu einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität [31].

CSE-(Cholesterol-Synthese-Enzym-)Hemmer (Syn.: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, „Statine“)

Bei mittlerweile über 90 000 Patienten, die in prospektiven randomisierten Studien untersucht wurden, konnte der ausgeprägte klinische Nutzen einer Hemmung der Cholesterol-Synthese mittels CSE-Hemmern nachgewiesen werden [4]. Eine LDL-Cholesterol-Senkung um 30 mg/dl (0,8 mmol/l) korreliert mit einer relativen Risikoreduktion für Koronareignisse um 30 % (Abb. 1).

Derzeit sind in Deutschland folgende CSE-Hemmer zugelassen: Lovastatin (z. B. Mevinacor®), Pravastatin (z. B. Pravasin®), Simvastatin (z. B. Zocor®), Fluvastatin (z. B. Local®), Atorvastatin (Sortis®), Rosuvastatin (Crestor®). Sie hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der endogenen Cholesterol-Biosynthese, die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase. Durch den damit verbundenen intrazellulären Cholesterol-Mangel werden – vor allem auf der Leberzelloberfläche – kompensatorisch mehr LDL-Rezeptoren exprimiert, was zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Partikeln aus dem Blut und damit zu einem Absinken des LDL-Cholesterol-Spiegels führt. Durch CSE-Hemmer können LDL-Senkungen von bis zu 60 % erzielt werden. Für jeden der sechs derzeit auf dem Markt befindlichen CSE-Hemmer konnte die klinische Wirksamkeit anhand von Endpunktdaten belegt werden.

Aus der endogenen Cholesterol-Synthese, auch als Mevalonatstoffwechselweg bezeichnet, geht nicht nur Cholesterol hervor, sondern auch eine Reihe von Intermediärprodukten. Von besonderer Bedeutung bei der Behandlung der Arteriosklerose sind hierbei vermutlich die *Isoprenoide*. Dies sind Fettsäuren, die für die Funktion einer Vielzahl von Signaltransduktionsmolekülen von Bedeutung sind. Kommt es zu einem Mangel an Isoprenoiden, so ist die zelluläre Antwort auf eine Reihe von unterschiedlichen Stimuli, beispielsweise Entzündungsreize, verändert. Es gilt daher als wahrscheinlich, dass

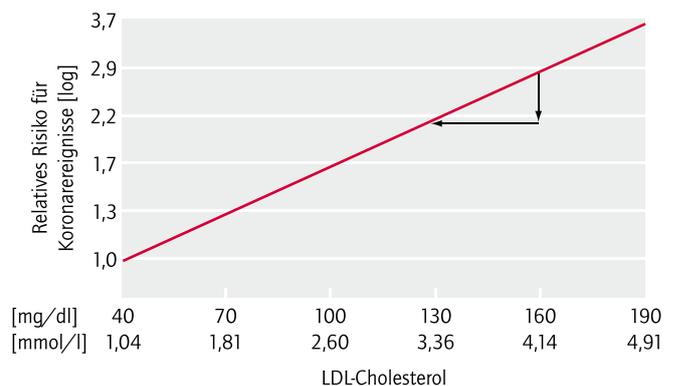


Abb. 1. Reduktion des koronaren Risikos durch LDL-Cholesterol-Senkung. Pro 30 mg/dl LDL-Reduktion sinkt das relative Risiko um 30 % [mod. nach 22].

dieser Mechanismus an den sogenannten pleiotropen, in diesem Fall also Cholesterolvereinigungen, Effekten der CSE-Hemmer beteiligt ist [49].

CSE-Hemmer sind nebenwirkungsarme Medikamente. Vergleicht man die Zahlen der dokumentierten Nebenwirkungen von CSE-Hemmern mit dem dokumentierten Nutzen, dann liegt der Vorteil für die Patienten weit über dem potenziellen Schaden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind moderate Erhöhungen der Transaminasen und – vor allem in Verbindung mit Gemfibrozil oder anderen Fibraten – eine unterschiedlich stark ausgeprägte Schädigung der quergestreiften Muskulatur mit einem Anstieg der Creatinkinase (CK) (Tab. 3) [29].

In der Steno-2-Studie [17] konnte gezeigt werden, dass Diabetiker hinsichtlich ihrer Prognose besonders von einer LDL-Senkung profitieren. Auch in einer Metaanalyse von insgesamt 18 686 Diabetikern, die in kontrollierten Studien mit einem CSE-Hemmer behandelt wurden, ließ sich dies nachweisen [10]. Einzelne Studien wiesen für Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern sogar einen besonders ausgeprägten Behandlungserfolg nach. So war in der 4S-Studie in der Gruppe der Diabetiker die kardiovaskuläre Morbidität unter Simvastatin um relativ 55 % im Vergleich zu Placebo reduziert (Tab. 4), im Gesamtkollektiv um 30 %.

Resorptionshemmer

Durch Ezetimib (Ezetrol®), das über eine Hemmung des Niemann-Pick-C1-Like-1-(NPC1L1-)Proteins die enterale Aufnahme von Cholesterolvereinigungen hemmt, lässt sich als Monotherapie eine LDL-Senkung um bis zu 20 %, in Verbindung mit einem CSE-Hemmer, je nach dessen Dosierung, eine Senkung um bis zu 60 % erzielen. Ob Ezetimib zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt, lässt sich derzeit nicht endgültig entscheiden, da noch keine konklusiven Endpunktstudien vorliegen. Surrogatendpunkte wie die Intima-Media-Dicke (IMT) wurden bei hoher atherosklerotischer Ausgangslast günstig beeinflusst [13], bei wenig ausgeprägten Veränderungen fand sich kein Effekt der Therapie [26]. In einer Studie zur Cholesterolvereinigung bei Aortenstenose mit 2000 Teilnehmern fanden sich Hinweise auf eine karzinogene Wirkung von Ezetimib [32]. In einer Auswertung anderer Studien mit Ezetimib, die mit größeren Studienkollektiven durchgeführt wurden, ließ sich jedoch keine onkogene Wirkung nachweisen.

Gallensäureaustauscherharze

Gallensäureaustauscherharze binden biliäres Cholesterolvereinigungen im Darm und unterbrechen so den enterohepatischen Kreislauf. Bei ausreichend hoher Dosierung ist eine Reduktion des LDL-Spiegels um bis zu 20 % möglich. Nachteile der

Tab. 3. Nebenwirkungen von CSE-Hemmern

Studie/Quelle (Anzahl Patienten)	Studienmedikation	GOT/GPT > 3 × Norm [n]	Myalgie [n]	Creatinkinase > 10 × Norm [n]	Rhabdomyolyse [n]
4S [36] (4 444)	Simvastatin	20		6	1
	Placebo	23		1	0
WOSCOPS [39] (6 595)	Pravastatin	42	0	20	0
	Placebo	32	19	1	0
CARE [34] (4 159)	Pravastatin	66			0
	Placebo	73			0
LCAS [51] (429)	Fluvastatin	5		1	0
	Placebo	1		2	0
AFCAPS/Tex-CAPS [11] (6 605)	Lovastatin	40	20	46	1
	Placebo	20	20	39	0
HPS [24] (20 536)	Simvastatin	77		9	
	Placebo	65		5	
AVERT [50] (341)	Atorvastatin	4			1
	Placebo	0			0

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial; LCAS: Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS: Heart Protection Study; AVERT: Atorvastatin versus Revascularization Treatment

Harze sind, vor allem bei Colestyramin (Quantalan®), weniger bei Colesevelam (Colestagen®), gastrointestinale Nebenwirkungen wie etwa Obstipation.

Nicotinsäure

Nicotinsäure oder Niacin (z. B. Niaspan®) ist ein lösliches B-Vitamin, das günstige Effekte auf alle Lipidfraktionen aufweist. Nicotinsäure vermindert die hepatische Produktion von VLDL und infolgedessen auch von LDL durch eine Reduktion der Apolipoprotein-B-Sekretion. Nicotinsäure senkt außerdem den Lipoprotein(a)- und Fibrinogen-Spiegel. Durchschnittlich senkt Nicotinsäure die LDL-Konzentration um etwa 20 %, den Triglyzerid-Spiegel um 20 bis 30 % und Lipoprotein(a) um 10 bis 20 % und erhöht die HDL-Konzentration um 15 bis 30 % [38]. Die beschriebenen Effekte werden vor allem unter der Zieldosis von 2000 mg pro Tag erreicht. Der Einsatz von Nicotinsäure ist häufig durch eine schlechte Verträglichkeit limitiert. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind dermatologische Unverträglichkeiten, die sich in Flush und Pruritus äußern. Obwohl der Flush bei vielen Patienten trotz Weitereinnahme des Medikaments im Verlauf verschwindet, ist diese Nebenwirkung der wesentliche Grund für die sehr schlechte Patientenzufriedenheit. Seit Juli 2008 ist die fixe Kombination

Tab. 4. Effekt einer CSE-Hemmer-Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus

Studie/Quelle	CSE-Hemmer	Anzahl Diabetiker	Dauer [Jahre]	Ereignisse Placebo [%]	Ereignisse CSE-Hemmer [%]	Risikoreduktion [%]	p-Wert
HPS [24]	Simvastatin	3 982	5,0	8,4	5,5	35	<0,0001
CARDS [6]	Atorvastatin	2 838	3,9	5,3	3,9	37	0,001
4S [36]	Simvastatin	202	5,0	45,4	22,9	55	0,003

HPS: Heart Protection Study; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

aus dem Prostaglandin-Rezeptorantagonisten Laropiprant und Nicotinsäure (Tredaptive®) in Deutschland zugelassen. Das Auftreten von Flush kann bei der Mehrzahl der Behandelten verhindert werden [52].

Studien zur LDL-Reduktion

WOSCOPS (West of scotland coronary prevention study)

Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6 595 schottischen Männern mit hohem LDL und hohem kardiovaskulärem Risiko, die jedoch noch nicht manifest erkrankt waren. Nach einer Behandlung über rund fünf Jahre mit 40 mg Pravastatin pro Tag ließ sich für kardiovaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt oder Tod infolge von koronarer Herzkrankheit = primärer kombinierter Endpunkt) eine relative Risikoreduktion (Relative risk reduction, RRR) um 31 % ($p < 0,001$) und für die Mortalität um 22 % ($p = 0,051$) nachweisen [39].

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study)

An der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nahmen 5 608 Männer und 997 Frauen mit niedrigem HDL und mäßig erhöhtem LDL ohne manifeste koronare Herzkrankheit teil. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten eines tödlichen oder nichttödlichen Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines plötzlichen Herztods. Die Teilnehmer erhielten 20–40 mg Lovastatin/Tag oder Placebo, jeweils in Kombination mit einer Cholesterol-reduzierten Ernährung mit geringem Anteil an gesättigten Fettsäuren. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren ergab sich in der Lovastatin-Gruppe eine relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse um 37 % ($p < 0,001$), jedoch keine Senkung der Mortalität. Die Teilnehmer dieser Studie hatten ein etwas geringeres Risikoprofil als die der WOSCOP-Studie [11].

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid lowering arm)

Dieser Studienarm der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie schloss 10 305 Hypertonie-Patienten mit mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ein, deren Gesamtcholesterol-Wert $\leq 6,5$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) betrug (nicht nüchtern). Der primäre kombinierte Studienendpunkt umfasste nichttödlichen Myokardinfarkt und Tod infolge koronarer Herzkrankheit. Die Behandlung wurde über eine mediane Beobachtungszeit von 3,3 Jahren fortgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass mit 10 mg Atorvastatin/Tag auch bei Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterol (Ausgangswert etwa 130 mg/dl) bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren das relative Risiko für Ereignisse des primären Endpunkts um 36% im Vergleich zu Placebo reduziert werden kann ($p = 0,0005$) [37].

4S (Scandinavian simvastatin survival study)

In der randomisierten doppelblinden 4S-Studie, in der 4 444 Hochrisiko-Patienten mit manifester koronarer Herzkrankung über median 5,4 Jahre mit Simvastatin oder Placebo behandelt wurden, fand sich eine Abnahme der

Gesamtmortalität unter Simvastatin um relativ 30% im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0003$). Durch das Einschlusskriterium eines Serum-Cholesterol-Werts von 5,5–8,0 mmol/l ist das untersuchte Kollektiv nur für einen geringen Teil aller Infarktpatienten repräsentativ [36].

CARE (Cholesterol and recurrent events trial)

In die 5 Jahre dauernde doppelblinde Studie waren 4 159 Postinfarktpatienten mit nur leicht erhöhtem Gesamt-Cholesterol (< 240 mg/dl) und LDL-Serumkonzentrationen zwischen 115 und 174 mg/dl eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder 40 mg Pravastatin/Tag oder Placebo. Die Therapie mit Pravastatin führte zu einer Senkung des relativen Risikos für den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt um 24% im Vergleich zu Placebo ($p = 0,003$) [34].

LIPID (Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease)

In die randomisierte doppelblinde LIPID-Studie wurden 9 014 Patienten mit koronarer Herzkrankheit – 64% der Patienten hatten anamnestisch einen Infarkt – eingeschlossen, deren Gesamt-Cholesterol bei Studienbeginn zwischen 155 und 271 mg/dl lag. Primärer Studienendpunkt war die KHK-bedingte Mortalität. Durch die Gabe von 40 mg Pravastatin/Tag über im Mittel 6,1 Jahre konnte das relative Risiko, infolge der koronaren Herzerkrankung zu versterben, um 24% im Vergleich zu Placebo gesenkt werden ($p < 0,001$) [44].

HPS (Heart protection study)

In der randomisierten Studie wurde bei 20 536 Patienten mit manifester Atherosklerose an unterschiedlichen Gefäßprovinzen der Effekt von 40 mg Simvastatin bzw. Placebo über fünf Jahre untersucht. Bemerkenswert war die signifikante relative Reduktion der KHK-bedingten Mortalität um 18% unter Simvastatin im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0005$). Unabhängig vom Ausgangs-LDL-Wert kam es unter Simvastatin zu einer mittleren relativen Risikoreduktion von kardiovaskulärem Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt um 27% [24].

PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy)

Eingeschlossen waren 4 162 Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms in den vorangegangenen 10 Tagen stationär aufgenommen worden waren. Die Patienten erhielten entweder 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Pravastatin/Tag. Die Beobachtungszeit betrug 18 bis 36 Monate (im Mittel 24). Der primäre Studienendpunkt setzte sich aus Tod aufgrund jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, erneuter stationärer Aufnahme wegen instabiler Angina pectoris, Revaskularisierungsmaßnahmen und Schlaganfall zusammen. Bei intensiver LDL-Senkung mit 80 mg Atorvastatin auf im Mittel 62 mg/dl wurde der primäre Endpunkt signifikant seltener erreicht als bei moderater Senkung auf durchschnittlich 95 mg/dl mit 40 mg Pravastatin (22,4 vs. 26,3% nach zwei Jahren; relative Risikoreduktion 16%; $p = 0,005$). Der Unterschied konnte bereits nach 30 Tagen festgestellt werden und bestand über den gesamten Beobachtungszeitraum [8].

SPARCL (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels)

In die randomisierte doppelblinde Studie waren 4731 Patienten eingeschlossen, die in den letzten 1 bis 6 Monaten vor Studienbeginn einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten und LDL-Werte zwischen 100 und 190 mg/dl aufwiesen. Sie erhielten 80 mg Atorvastatin/Tag oder Plazebo. Primärer kombinierter Studienendpunkt war nichttödlicher oder tödlicher Schlaganfall. Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren war das Risiko für den primären Endpunkt in der Atorvastatin-Gruppe um absolut 2,2% gegenüber der Plazebo-Gruppe reduziert ($p=0,05$; nicht adjustiert). Das relative Risiko für tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfall war nach Adjustierung unter Atorvastatin um 16% im Vergleich zu Plazebo vermindert ($p=0,03$). Die Gesamtmortalität in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant, ebenso die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

LRC-CPPT (Lipid research clinics coronary primary prevention trial)

In der randomisierten doppelblinden Studie erhielten 3806 asymptotische Männer mit einer Cholesteroll-Plasmakonzentration von mindestens 265 mg/dl entweder Colestyramin (24 g/Tag) oder Plazebo über durchschnittlich 7,4 Jahre. Primärer Studienendpunkt war KHK-bedingter Tod und/oder nichttödlicher Myokardinfarkt. Das relative Risiko für den primären Endpunkt konnte unter Colestyramin um 19% im Vergleich zu Plazebo gesenkt werden ($p<0,05$). Das LDL-Cholesterollag in der Verum-Gruppe nach 7 Jahren etwa 12% niedriger als in der Plazebo-Gruppe [30].

High-density-Lipoprotein (HDL)

Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass niedrige HDL-Cholesterollspiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Bereits in Studien aus den 1970er Jahren konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden [20]. In unterschiedlichen Kollektiven ließ sich zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem HDL-Cholesterollspiegel und der koronaren Herzkrankheit gibt. Sowohl bei Männern als insbesondere auch bei Frauen gehen niedrige HDL-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität einher. So konnte etwa in der PROCAM-Studie aus Münster nachgewiesen werden, dass Männer mit einer HDL-Cholesterollkonzentration <35 mg/dl zu allen Zeitpunkten ihres Lebens ein höheres Risiko haben, an einem Myokardinfarkt zu versterben, als an irgend einer anderen Krankheit [3]. Anders als beim LDL besteht kein direkter linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des HDL-Spiegels und dem kardiovaskulären Risiko. Vielmehr wird die Kurve immer flacher, so dass hinsichtlich der protektiven Bedeutung zwar ein großer Unterschied zwischen HDL-Werten von 30 mg/dl und 40 mg/dl besteht, jedoch allenfalls nur noch ein kleiner zwischen 60 und 80 mg/dl [20].

Entstehung und Funktion

HDL wird vor allem in Leber und Dünndarm synthetisiert. Es ist ein zunächst diskoides, später – nach Aufnahme von Cholesteroll – sphärisches Lipoprotein, das sich aus einem

Apolipoproteinanteil und einem Lipidanteil, der vor allem aus Cholesteroll und Phospholipiden besteht, zusammensetzt. Das quantitativ bedeutsamste Apolipoprotein auf dem HDL ist Apo A1. Über eine Bindung des HDL an den ATP-binding-cassette-(ABC)-A1-Transporter auf peripheren Zellen kann HDL Cholesteroll aufnehmen. Über das Cholesteroll-ester-Transferprotein (CETP) kann das Cholesteroll dann an LDL abgegeben werden. Alternativ bindet HDL auch direkt an seinen Rezeptor in der Leber. Über beide Wege kann Cholesteroll so aus vaskulären Zellen über die Leber wieder aus dem Körper entfernt werden [47]. Neben dieser Funktion kommt HDL eine wesentliche Bedeutung als antiinflammatorisch wirksames Lipoprotein zu. In Gegenwart von bestimmten HDL-Spezies ist die Entzündungsreaktion in der Gefäßwand mit der Produktion proinflammatorischer Zytokine deutlich herabgesetzt [14].

Medikamentöse HDL-Erhöhung

Die Wirkstoffe, die derzeit für eine HDL-Steigerung zur Verfügung stehen, sind CSE-Hemmer, Nicotinsäure und Fibrate. Sie setzen an unterschiedlichen Schritten des HDL-Stoffwechsels an und können zu einem Anstieg der HDL-Serumkonzentration um bis zu 30% führen (Tab. 2).

Anders als zur Senkung erhöhter LDL-Werte existieren zum therapeutischen Nutzen einer HDL-Erhöhung nur wenige Daten. Zu Gemfibrozil gibt es zwei Endpunktstudien, zu Nicotinsäure gibt es Surrogatendpunktstudien und mit dem Coronary Drug Project (s. u.) eine bedingt aussagefähige klinische Studie. Zwei große Phase-III-Studien (AIM-HIGH und HPS2-THRIVE) zu Nicotinsäure in Kombination mit Simvastatin sind noch nicht abgeschlossen; die Ergebnisse werden in einigen Jahren vorliegen.

CSE-Hemmer

CSE-Hemmer können zu einer uneinheitlichen mäßigen Erhöhung des HDL-Cholesterolls um maximal 15% führen, bei einzelnen Patienten tritt allerdings sogar eine HDL-Erniedrigung auf. Ob diese HDL-Erhöhung zum klinischen Nutzen der CSE-Hemmer beiträgt, kann nicht beurteilt werden, da die HDL-Erhöhung unter der CSE-Hemmer-Therapie immer auch mit einer LDL-Senkung einhergeht. Umgekehrt ließ sich jedoch nachweisen, dass niedrige HDL-Werte auch dann das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflussen, wenn der LDL-Spiegel durch CSE-Hemmer deutlich gesenkt wurde (WOSCOPS [46]). Über welchen Mechanismus CSE-Hemmer das HDL erhöhen können ist unklar.

Nicotinsäure

Nicotinsäure ist derzeit die wirksamste verfügbare Substanz zur HDL-Erhöhung. Der maximale Therapieeffekt tritt langsam ein, manchmal erst nach einem Jahr. Es sind Steigerungen um bis zu 30% beobachtet worden, im Mittel sind etwa 20 bis 25% realistisch. Obwohl es eine Vielzahl von Erklärungen zu HDL-steigernden Effekten der Nicotinsäure gibt, ist der exakte Mechanismus weiterhin nicht gänzlich verstanden. Eine wichtige Rolle könnten aber die Hemmung der Lipolyse sowie eine Steigerung des Apo A1-Plasmaspiegels durch Verminderung der hepatischen Aufnahme von Apo A1 sein. Die Galenik des verwendeten

Nicotinsäure-Präparats ist für Wirkung und Nebenwirkung von wesentlicher Bedeutung. Eine ausgeprägte Retardierung führt zu geringeren Nebenwirkungen jedoch hoher hepatischer Toxizität, eine fehlende Retardierung steigert die Häufigkeit von Flush deutlich.

Fibrate

Derzeit sind in Deutschland mehrere Fibrate verfügbar, die sich in ihrem Interaktions- und Wirkungsprofil etwas unterscheiden (z. B. Bezafibrat [z. B. Befibrat®], Fenofibrat [z. B. Lipidil®]). Das ebenfalls den Fibraten zugerechnete Gemfibrozil (z. B. Gevilon®) nimmt dabei eine Sonderstellung ein. Fibrate binden an den Proliferator-aktivierten Peroxisome-Rezeptor (PPAR) und regulieren über diesen Mechanismus Gene des HDL-Stoffwechsels. Sie führen zu einer Hemmung der Lipolyse und gleichzeitig zu einer Steigerung der Transkription des Apo-A1-Gens. Für Gemfibrozil konnte eine Stabilisierung der Apo-A1-mRNA nachgewiesen werden. Der HDL-steigernde Effekt der Fibrate ist unterschiedlich; bei isolierter Hypercholesterolemie ist eine Steigerung um etwa 10% beschrieben. Die Verträglichkeit der Fibrate ist in der Regel gut, bei Kombination mit CSE-Hemmern müssen, je nach Substanz und Dosis der beiden Medikamente, Erhöhungen der Creatinkinase und Myopathien berücksichtigt werden.

Studien zur HDL-Erhöhung

Coronary Drug Project

In dieser Sekundärpräventionsstudie aus der „Vor-Statins-Ära“ – die Studie wurde zwischen 1966 und 1975 durchgeführt – wurden in einem der Therapiearme Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Nicotinsäure zur kombinierten LDL-Senkung und HDL-Steigerung untersucht. Eingeschlossen wurden Männer nach stattgehabtem Myokardinfarkt. Während des eigentlichen Studienzeitraums traten weniger erneute nichttödliche Myokardinfarkte auf, es ergab sich jedoch kein signifikanter Effekt auf die Mortalität. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren, die allerdings nicht mehr Teil des prädefinierten Studienprotokolls war, ließ sich eine Senkung der Mortalität bei den mit Nicotinsäure behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigen (52,0 vs. 58,2%; $p=0,0004$) [7]. Dieser späte Effekt von Nicotinsäure auf die Mortalität könnte auf den frühen Einfluss auf die Inzidenz nichttödlicher erneuter Myokardinfarkte zurückzuführen sein und/oder Folge der Cholesterolsenkenden Wirkung sein.

ARBITER

Eine Kombination aus CSE-Hemmer und Nicotinsäure führte im Vergleich zu CSE-Hemmer allein zu einer Verringerung des Plaqueswachstums an der Arteria carotis (ARBITER: Arterial biology for the treatment effects of reducing cholesterol) [53]. Die Studiendauer betrug bis zu zwei Jahre. Auch wenn es sich nur um Surrogatendpunkte handelte und die Zahl der Studienteilnehmer nur wenige Hundert betrug, ist es zumindest ermutigend, nach nur ein bis zwei Jahren bereits einen biologischen Effekt der Therapie ausmachen zu können.

In der kürzlich publizierten ARBITER-6-HALTS-Studie (Arterial biology for the treatment effects of reducing cholesterol

6-HDL and LDL treatment strategies) wurde nachgewiesen, dass die Kombination von Simvastatin mit Nicotinsäure (extended release; Zieldosis 2000 mg/d) – im Gegensatz zur Kombination mit Ezetimib (10 mg/d) – zu einer signifikanten Abnahme der Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotis innerhalb von 14 Monaten führte (= primärer Studienendpunkt). Auch wenn die Reduktion der IMT sehr diskret war, so ist dies doch ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass Nicotinsäure nicht nur alleine, wie etwa in der Helsinki-Heart-Studie (s. u.), sondern auch in Kombination mit CSE-Hemmern eine antiatherogene Wirkung entfaltet [40].

VA-Hit (Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial)

An dieser doppelblinden Studie nahmen insgesamt 2531 Männer mit koronarer Herzkrankheit, niedrigem HDL (≤ 40 mg/dl) und niedrigem LDL (≤ 140 mg/dl) teil und erhielten entweder Gemfibrozil 1200 mg/d oder Placebo. Primärer kombinierter Studienendpunkt war nichttödlicher Myokardinfarkt oder Tod infolge der koronaren Herzerkrankung. Die mediane Beobachtungszeit betrug 5,1 Jahre. Das relative Risiko für Ereignisse des primären Endpunkts war unter Gemfibrozil im Vergleich zu Placebo um 22% verringert ($p=0,006$). Ob dieser Effekt der Gemfibrozil-Therapie auch nachzuweisen gewesen wäre, wenn die Patienten einen CSE-Hemmer eingenommen hätten, lässt sich anhand dieser Studie nicht entscheiden. Bemerkenswert war, dass das Risiko für den kombinierten Endpunkt sank, obwohl das HDL-Cholesteroll nur gering angestiegen war (1 Jahr nach Randomisierung um 6% im Vergleich zu Placebo) [33].

Helsinki Heart Study

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Primärpräventionsstudie in der 4081 Männer mit Non-HDL-Cholesterollwerten ≥ 200 mg/dl über fünf Jahre mit 600 mg Gemfibrozil/Tag oder mit Placebo behandelt wurden. Gemfibrozil führte im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung des LDL-Werts um 6%, jedoch zu einer deutlichen HDL-Erhöhung um 11% und einer relativen Reduktion der KHK-Inzidenz um 34% ($p<0,02$) [16].

BIP-Studie (Bezafibrate infarction prevention trial)

In der initialen Phase der BIP-Studie, einer Untersuchung zur Wirkung von Bezafibrat auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei 3090 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, konnte kein Unterschied zu Placebo nachgewiesen werden (s. u.) [42]. Bemerkenswert war jedoch, dass 10 Jahre nach dem Ende der Studie in der Gruppe der Patienten, die unter Bezafibrat mit einem ausgeprägten HDL-Anstieg (> 8 mg/dl) reagiert hatten, die Mortalität hochsignifikant reduziert war (relative Reduktion um 22% im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten; $p=0,008$) [21].

Triglyceride

Eine Erhöhung des Triglycerid-Spiegels geht in den meisten Fällen mit einer Erniedrigung der HDL-Plasmakonzentration einher. Diese vor allem beim Typ-II-Diabetikern mit Insulinresistenz sehr typische Konstellation ist wesentlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden.

Lange Zeit war nicht klar, ob die Triglyceride tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor sind und eine eigenständige proatherogene Wirkung haben oder ob der negative Effekt erhöhter Triglycerid-Spiegel nicht vor allem durch das fast immer erniedrigte HDL vermittelt wird. Mittlerweile sind erhöhte Triglycerid-Werte jedoch als eigenständiger Risikofaktor weitgehend akzeptiert. Welche Bedeutung eine Senkung erhöhter Triglycerid-Spiegel für das kardiovaskuläre Risiko hat, wird in zukünftigen Studien weiter zu untersuchen sein.

In der PROCAM-Studie hatten 18,6% der Männer Werte über 200 mg/dl [3]. In der NHANES-III-Studie fanden sich bei 25% der Frauen und 35% der Männer Werte über 150 mg/dl [54]. Mit Abstand die häufigste Ursache für erhöhte Triglyceride ist Diabetes mellitus mit oder ohne metabolisches Syndrom. Auch wenn die epidemiologischen Daten nicht immer eindeutig ausfielen, ergaben doch mehrere kürzlich erschienene Metaanalysen ein etwa 1,5- bis 2-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Triglycerid-Erhöhung [35, 45].

Entstehung und Funktion

In der Zirkulation befinden sich Triglyceride vor allem im Very-low-density-Lipoprotein (VLDL) und in den Chylomikronen. Letztere sind große Triglycerid-reiche Lipoproteine, die jedoch, abgesehen von der sehr seltenen Form der Chylomikronämie, nicht in größerer Menge im Blut vorkommen. Fett, das über die Nahrung aufgenommen wird, wird nach Lipolyse zu Triglyceriden reverestert und in den intestinalen Zellen mit Apo B48 und weiteren Apolipoproteinen sowie der Lecithin-Cholesterol-Acetyltransferase (LCAT) komplexiert. Zusätzlich wird reverestertes Cholesterol eingebaut, so dass Chylomikronen entstehen. Diese gelangen über den Ductus thoracicus unter Umgehung der Leber direkt zu den peripheren Geweben. Durch die endothelständige Lipoproteinlipase erfolgt die hydrolytische Spaltung der Chylomikronen im Blut [18, 27].

Triglyceride werden nicht nur über Chylomikronen aus dem Darm bereitgestellt, sondern auch in der Leber aus freien Fettsäuren und Kohlenhydraten synthetisiert. Cholesterol aus exogener Zufuhr oder endogener Cholesterol-Synthese wird zusammen mit den neu synthetisierten Triglyceriden in VLDL eingebaut und von der Leber sezerniert.

Nichtmedikamentöse Triglycerid-Senkung

Anders als bei erhöhtem LDL- oder erniedrigtem HDL-Cholesterol, die in der Mehrzahl der Fälle durch Lebensstilumstellung nur bedingt beeinflussbar sind, ist dies bei erhöhten Triglyceriden gut möglich und Basis jeder Therapie [12]. Die nachfolgenden Schritte sollten daher immer ausführlich mit dem Patienten besprochen und regelmäßige Erfolgskontrollen durchgeführt werden:

- Reduktion des Körpergewichts bzw. Vermeidung von Gewichtszunahme.
- Steigerung der körperlichen Aktivität: Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird die Aktivität der Lipoproteinlipase gesteigert. Dies führt zu einer vermehrten Clearance der VLDL und der Remnant-Partikel, so dass der Triglycerid-Spiegel abfällt. Gleichzeitig reduziert körperliche Belastung die Konzentration freier Fettsäuren und so die Triglycerid-Neusynthese.

- Alkoholkarenz: Epidemiologische Studien zeigen, dass Alkoholenuss bei der „Normalbevölkerung“ nur wenig zu erhöhten Triglyceriden beiträgt. Anders ist die Situation, wenn bereits eine Hypertriglyceridämie mit oder ohne metabolisches Syndrom vorliegt. In diesen Fällen kann eine Alkoholkarenz oder zumindest eine deutliche Reduktion erheblich zu einer Normalisierung beitragen.
- Reduktion rasch resorbierbarer Kohlenhydrate in der Nahrung: Die Leber kann aus Glucose in Gegenwart von freien Fettsäuren Triglyceride synthetisieren. Diese Synthese kann erheblich reduziert werden, wenn die Verfügbarkeit von Zuckern, vor allem von Saccharose („Zucker“) oder Fruktose, beschränkt wird. Dies lässt sich durch den Verzicht auf schnell resorbierbare Monosaccharide, wie sie in großen Mengen in allen zuckerhaltigen Getränken (z. B. in Fruchtsäften, Soft-Drinks) oder süßen Lebensmitteln (z. B. in Honig, Süßigkeiten, sehr süßen Früchten) enthalten sind, relativ einfach erreichen.
- Da die Leber für die Triglycerid-Synthese freie Fettsäuren braucht, sollten auch die Fettzufuhr deutlich reduziert und gesättigte Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden. Eine Reduktion der Triglycerid-Werte um 20 bis 30% ist, je nach Nahrungszusammensetzung und Ausgangswerten, realistisch.

Medikamentöse Triglycerid-Senkung

Häufig reichen Lebensstilumstellungen jedoch nicht aus und es muss eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Für die Senkung stehen im Wesentlichen Fibrate, Nicotinsäure und Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung (Tab. 2). Eindeutige Daten für den therapeutischen Nutzen einer medikamentösen Triglycerid-Senkung existieren nicht. Viele der eingesetzten Therapie-strategien verbessern auch LDL- und HDL-Werte, so dass eindeutige Aussagen schwierig sind. Darüber hinaus wurde die Mehrzahl der zur Triglycerid-Intervention vorliegenden Studien ohne gleichzeitige Therapie mit CSE-Hemmern durchgeführt. Aussagen zur Bedeutung dieser Studien in der „Statin-Ära“ sind daher schwierig. In Post-hoc-Analysen, unter anderem der PROVE-IT-Studie, ließ sich jedoch nachweisen, dass diejenigen Patienten, die unter einer Therapie Triglycerid-Werte unter 200 mg/dl aufwiesen, eine bessere Prognose hatten als diejenigen mit Werten über 200 mg/dl [1].

Fibrate

Fibrate führen zu einer Triglycerid-Senkung um etwa 20%, was auf einer Verringerung der Lipolyse beruht. Bei der Kombination von Fibraten mit CSE-Hemmern muss auf das vermehrte Auftreten von Myopathien und Rhabdomyolysen geachtet werden.

Nicotinsäure

Durch Nicotinsäure kann der Triglycerid-Spiegel um etwa 20% gesenkt werden, in Einzelfällen und bei Dosierungen über 2 g/Tag sind auch Reduktionen bis zu 35% beschrieben worden.

Obwohl es eine Vielzahl von Erklärungen zum Effekt der Nicotinsäure auf die Triglyceride gibt, ist der exakte Me-

chanismus unklar. Eine wichtige Rolle spielt jedoch die Hemmung der Lipolyse. Endpunktstudien, die einen eindeutigen Effekt der Triglycerid-Senkung durch Nicotinsäure auf kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen, liegen derzeit nicht vor.

Omega-3-Fettsäuren

Anders als bei der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt, die in der Regel mit einem Gramm pro Tag durchgeführt wird, müssen zur Senkung erhöhter Triglycerid-Werte 3 bis 6 g Omega-3-Fettsäuren/Tag eingesetzt werden (z. B. Omacor®). Dies führt zu einer sehr effizienten Reduktion um bis zu 40%. Endpunktstudien zum Effekt dieser Maßnahme liegen nicht vor.

CSE-Hemmer

Unter einer Therapie mit CSE-Hemmern kommt es zu einer vermehrten Expression des LDL-Rezeptors, so dass auch die Clearance von VLDL-Partikeln konsekutiv steigen kann. Inkonstant werden daher Senkungen der Triglyceride um 10 bis 15% beobachtet. Ähnlich wie bereits für die HDL-Steigerung unter CSE-Hemmern beschrieben, lässt sich nicht entscheiden, welchen zusätzlichen Effekt die Senkung des Triglycerid-Spiegels durch CSE-Hemmer hat.

Studien zur Triglycerid-Senkung

FIELD (Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes)

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie mit insgesamt 9795 Patienten wurde geprüft, welchen Effekt die Therapie mit Fenofibrat (200 mg/d) auf das kardiovaskuläre Outcome von Diabetikern mit Hypertriglyceridämie hat. Primärer Studienendpunkt waren koronare Ereignisse (KHK-bedingter Tod oder nichttödlicher Myokardinfarkt). Nach fünf Jahren zeigte sich ein geringer, jedoch signifikanter Effekt auf die Rate an nichttödlichen Myokardinfarkten und Revaskularisationen. Insgesamt blieben die Ergebnisse jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück (relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt um 11% unter Fenofibrat; p=0,16). Der Abfall der Triglyceride im Vergleich zur Kontrolle (Best medical treatment) betrug 27,3%, der Anstieg des HDL lediglich 2,1% [43]. Es lässt sich zumindest spekulieren, dass die beobachtete Ereignisreduktion in Teilen durch die Triglycerid-Senkung bedingt war.

ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes)

In der randomisierten, Plazebo-kontrollierten ACCORD-Studie erhielten 5518 Typ-2-Diabetiker zusätzlich zu ihrer CSE-Hemmer-Therapie (Simvastatin) entweder Fenofibrat oder Plazebo. Der primäre kombinierte Studienendpunkt umfasste erstmaliges Auftreten eines nichttödlichen Myokardinfarkts, nichttödlichen Schlaganfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für den primären Endpunkt 4,7 Jahre. Bei Studienende war die mittlere Triglycerid-Konzentration unter Fenofibrat um etwa 25% abgefallen (von 164 auf 122 mg/dl; unter Plazebo von 160 auf 144mg/dl). Dennoch ließ sich kein signifi-

kanter Einfluss der Fibrat-Therapie auf den primären Endpunkt nachweisen (2,2%/Jahr unter Fenofibrat vs. 2,4%/Jahr unter Plazebo; p=0,32) [41].

BIP (Bezafibrate infarction prevention study)

Die randomisierte, Plazebo-kontrollierte BIP-Studie war eine Untersuchung zur Wirkung von Bezafibrat (400 mg/d) auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei 3090 Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt oder stabiler Angina pectoris. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,2 Jahre. Primärer Studienendpunkt waren (nicht)tödlicher Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod. Im Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Effekt der Fibrat-Behandlung nachgewiesen werden. Eine Post-hoc-Analyse ergab jedoch, dass die kumulative Wahrscheinlichkeit für den primären Endpunkt bei Patienten mit Ausgangs-Triglycerid-Werten ≥200 mg/dl unter Bezafibrat um relativ 39,5% im Vergleich zu Plazebo reduziert war (p=0,02) [42]. Da Bezafibrat Plazebo im Gesamtkollektiv hinsichtlich des primären Endpunkts nicht überlegen war, ist die Subgruppenanalyse jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig.

Helsinki Heart Study

In der randomisierten, Plazebo-kontrollierten Primärpräventionsstudie, in der 4081 Männer mit Non-HDL-Cholesterolverten ≥200 mg/dl über fünf Jahre mit Gemfibrozil (600 mg/d) oder Plazebo behandelt wurden (s. o.), führte Gemfibrozil zu einer relativen Reduktion der KHK-Inzidenz um 34%. Besonders ausgeprägt zeigte sich die Risikoreduktion in der Patientengruppe, die initial einen LDL/HDL-Quotienten >5 und Triglycerid-Werte von über 200 mg/dl hatte [28].

Kombinationstherapie

Häufig gelingt es nicht, mit nur einem Lipidtherapeutikum das gewünschte Therapieziel zu erreichen. Nicht alle dann notwendigen Kombinationen sind gleichermaßen wirkungsvoll bzw. mit einem kalkulierbaren Interaktionsrisiko verbunden. Nur wenige Mehrfachtherapien wurden bisher in klinischen Studien untersucht, so dass ein pathophysiologisch und ökonomisch sinnvoller Ansatz als Surrogat dienen muss. **Tabelle 5** zeigt wesentliche Kombinationsmöglichkeiten.

Tab. 5. Kombinationstherapie bei Dyslipoproteinämie

Dyslipoproteinämie	Basistherapie	1. Ergänzung	2. Ergänzung	3. Ergänzung
LDL	CSE-Hemmer	Ezetimib Nicotinsäure	Nicotinsäure Ezetimib	Harze
HDL	CSE-Hemmer	Nicotinsäure		
TG	Fibrate oder Nicotinsäure	Nicotinsäure oder Fibrate oder Omega-3- Fettsäuren		
LDL, HDL	CSE-Hemmer	Nicotinsäure	Ezetimib	
LDL, HDL, TG	CSE-Hemmer	Nicotinsäure	Omega-3- Fettsäuren	Ezetimib

LDL: Low-density-Lipoprotein, HDL: High-density-Lipoprotein, TG: Triglyceride

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fazit

Zur Behandlung der Dyslipoproteinämien stehen aktuell mehrere unterschiedlich wirkende und unterschiedlich wirksame Substanzen zur Verfügung. Die Datenlage für den prognostischen Nutzen einer Cholesterolsenkung ist eindeutig. Ob eine HDL-Steigerung bzw. eine Triglycerid-Senkung bei gleichzeitiger CSE-Hemmer-Gabe einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen hat, werden vor allem die Ergebnisse der AIM-HIGH-Studie und der HPS2-THRIVE-Studie zeigen, die beide in den nächsten Jahren publiziert werden.

Lipid lowering: current therapies

Lowering of elevated LDL-cholesterol has been established to be the most effective treatment for patients with dyslipidemia and high cardiovascular risk. A large number of randomized controlled trials (RCT) have convincingly demonstrated the benefits of pharmaceutical cholesterol lowering for primary and secondary prevention of coronary heart disease. Particular statins are highly effective to achieve risk reduction, however, other compounds such as absorption inhibitors, nicotinic acid and resins may also be used.

Epidemiologic studies have shown that besides elevated LDL-cholesterol low HDL-cholesterol and elevated triglycerides (TG) are also associated with premature cardiovascular disease. Treatment of these dyslipidemias mainly consists of nicotinic acid, fibrates and omega 3 fatty acids. The number of RCT investigating the effects of pharmacological HDL elevation and/or triglyceride lowering is limited. However, even when LDL-cholesterol values are within the target range, a substantial residual risk persists. Therefore treatment of pathologic HDL- and/or TG-levels increasingly has been employed to decrease this risk.

Key words: dyslipidemia, coronary heart disease, LDL, HDL, triglycerides, drugs, therapy

Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat in den letzten 2 Jahren Honorare für Berater- und Referententätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Essex, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

Literatur

- Acharjee S, Qin J, Murphy SA, McCabe C, et al. Distribution of traditional and novel risk factors and their relation to subsequent cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes (from the PROVE IT-TIMI 22 trial). *Am J Cardiol* 2010;105:619–23.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176–80.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2–11.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, et al.; for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for the cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al.; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, et al.; for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–8.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, et al.; for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average

- cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–22.
- Dunbar RL, Rader DJ. Demystifying triglycerides: a practical approach for the clinician. *Cleve Clin J Med* 2005;72:661–6, 670–2, 674–5 passim.
- Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198–205.
- Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Multiple actions of high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:370–8.
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965;31:321–7.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia; safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Gibbons GF. Assembly and secretion of very-low-density-lipoprotein. *Biochem J* 1990;268:1–13.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425–30.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
- Goldenberg I, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, et al. Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial. *Arch Intern Med* 2009;169:508–14.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- Havel RJ, Hamilton RL. Hepatocytic lipoprotein receptors and intracellular lipoprotein catabolism. *Hepatology* 1988;86:1689–1704.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screens for the MRFIT. *Am Heart J* 1986;112:825–36.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
- Kostner GM, Laggner P. Chemical and physical properties of lipoproteins. In: Fruchart JC, Shepherd J (eds.). *Human Plasma Lipoproteins. Curtius HC, Roth M (eds.). Clinical Biochemistry – Principles, Methods and Applications. Vol. 3. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1989:23–54.*
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
- McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2007;16:132–43.
- The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–71.
- Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024–31.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–56.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.

36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
38. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L; European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:665-82.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
40. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
41. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, et al. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
42. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
43. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, et al. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2005;366:1849-61.
44. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
45. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, et al.; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
46. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
47. Yokoyama S. Assembly of high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:20-7.
48. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, et al.; on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
49. Zeiser R, Maas K, Youssef S, Dürr C, et al. Regulation of different inflammatory diseases by impacting the mevalonate pathway. *Immunology* 2009;127:18-25.
50. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
51. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ 3rd, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997;80:278-86.
52. Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M, Gavish D, et al. Flushing profile of extended-release niacin/loropirant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;104:74-81.
53. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-7.
54. Cohen JD, Cziraky MJ, Cai Q, Wallace A, et al. 30-year trends in serum lipids among United States adults: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys II, III, and 1999-2006. *Am J Cardiol* 2010;106:969-75.

— Bücherforum —

Klinische Pharmazie

Grundlagen und Anwendung

Von Ulrich Jaehde, Roland Radziwill und Charlotte Kloft (Hrsg.). 3., völlig neu bearbeitete und gestraffte Auflage. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010. XXIV, 575 Seiten, 155 farbige Abbildungen, 171 farbige Tabellen. Gebunden. 59,- Euro.*

Die pharmazeutische Ausbildung ist um ein zukunftsweisendes Fach erweitert worden: die Klinische Pharmazie. Die Inhalte der klinischen Pharmazie spiegeln die zunehmend vernetzte Versorgungspraxis wieder, bei der Apotheker bzw. Pharmazeuten noch mehr Mitverantwortung in der Arzneimitteltherapie erhalten. Dies gilt bisher vor allem für die Mitarbeiter der Krankenhausapotheken. Doch im Rahmen der sich in allen medizinischen Versorgungsebenen ausweitenden patientenzentrierten und qualitätssichernden Dienstleistung werden verschiedene Aspekte der pharmazeutische Betreuung auch für Offizinapotheker immer wichtiger. Vor allem aber erschließen sich dem Pharmazeuten mit der klinischen

Pharmazie weitere interessante Tätigkeitsfelder im Gesundheitswesen bzw. in der pharmazeutischen Industrie. Die klinische Pharmazie erweitert das Tätigkeitsspektrum im Rahmen der Arzneimitteltherapie. Sie ist damit ein typisches modernes Querschnittsfach, für das in einer relativ kurzen Entwicklungszeit die Ausbildungsschwerpunkte festgelegt wurden, deren Inhalte sich nun zusammengefasst in einem kompakten Lehrbuch wiederfinden. „Alte“ pharmazeutische Lehrinhalte wie klinische Pharmakokinetik, therapeutische Äquivalenz und Bioanalytik gehören genauso dazu wie Wissen über klinische Studien, Arzneimittelentwicklung und medizinische Statistik, Pharmakoepidemiologie, Nutzenbewertung und Pharmakoökonomie. Für Pharmazeuten erhält das Fach durch die Aspekte der Therapieindividualisierung, Arzneimittelinteraktionen, Compliancesicherung sowie der pharmazeutischen Betreuung besondere Bedeutung. Abgerundet wird das Lehrangebot unter anderem mit Kapiteln zur onkologischen, pädiatrischen und

geriatrischen Pharmazie, Kapiteln zu Patienten mit Organerkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zur pharmazeutischen Betreuung bei verschiedenen chronischen Krankheiten. Diese Vielfalt wird in dem vorliegenden Lehrbuch durch ein multidisziplinäres, lehrerfahrendes Autorenteam aus Forschung und Praxis kompetent dargestellt – inhaltlich, didaktisch und sprachlich auf gleichbleibend hohem Niveau. Da jedes Kapitel in sich geschlossen ist, kann sich auch der praktisch tätige Pharmazeut sukzessive in die neue Materie einarbeiten, die er für seine tägliche Arbeit benötigt. Das Lehrbuch „Klinische Pharmazie“ setzt Standards für Lehre und Praxis in diesem schnell wachsenden Fach. Unter einem neuen Herausgeberteam haben sich in der jetzt vorliegenden dritten, komplett neu bearbeiteten Auflage die Konturen der Ausbildungsinhalte nochmals geschärft. Die neue „Klinische Pharmazie“ – ein Muss für Einsteiger und Profis.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Klinische Studie

Resektables Pankreaskarzinom

Vergleichbares Gesamtüberleben unter Fluorouracil/Folinsäure und Gemcitabin

Bei adjuvanter Gabe von Gemcitabin bei Patienten mit resektablen Pankreaskarzinomen unterschied sich das Gesamtüberleben nicht im Vergleich zu Patienten, die eine Kombination von Fluorouracil und Folinsäure erhielten. Das mediane Gesamtüberleben lag unter beiden Regimes bei rund 23 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei etwa 14 Monaten. Das ist das Ergebnis der ESPAC-3-Studie, der mit 1 088 Patienten größten bisher durchgeführten Studie zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Pankreaskarzinom liegt bei weniger als 5%. Ist eine operative Resektion möglich, verbessert sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf rund 10%. Durch eine adjuvante Chemotherapie können die Überlebensraten weiter gesteigert werden. Gute Erfolge nach Karzinomresektion wurden mit Fluorouracil (z. B. 5-FU medac) plus Folinsäure (Leucovorin®) erzielt, das in der ESPAC-1-Studie (ESPA: European study group for pancreatic cancer) das Gesamtüberleben nach Resektion signifikant verlängerte. Ob eine adjuvante Therapie mit

Gemcitabin (z. B. Gemzar®), dem Standardtherapeutikum bei fortgeschrittenem, nicht mehr operablem Pankreaskrebs, einer adjuvanten Behandlung mit Fluorouracil plus Folinsäure nach Pankreaskarzinom-Resektion hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit gleichwertig ist, sollte in der ESPAC-3-Studie untersucht werden.

Ursprünglich wurde die ESPAC-3-Studie als dreiarmlige Phase-III-Studie konzipiert, bei der die Patienten der Kontrollgruppe lediglich operiert wurden. Nachdem sich aber Gemcitabin während der ESPAC-1-Studie als Mittel der Wahl bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom etabliert hatte, wurde 2003 die Kontrollgruppe geschlossen und die Studie als zweiarmliger Vergleich fortgeführt.

Methodik

Die ESPAC-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 159 Pankreaskarzinom-Zentren in Europa, Australien, Asien, Japan und Kanada. Eingeschlossen in den Zweigruppenvergleich waren 1 088 Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, bei denen eine R0/R1-Pankreasresektion vorgenommen worden war. Die Patienten erhielten entweder Fluorouracil plus Folinsäure (20 mg/m² Folinsäure als i. v. Bolusinjektion gefolgt von 425 mg/m² Fluorouracil als i. v. Bolusinjektion an den Tagen 1 bis 5 alle 28 Tage) (n=551) oder Gemcitabin (1 000 mg/m² als i. v. Infusion einmal pro Woche in drei von vier Wochen)

(n=537), jeweils über sechs Zyklen (24 Wochen). Primäres Studienziel war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben, Toxizität und Lebensqualität. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens zwei Jahre.

Ergebnisse

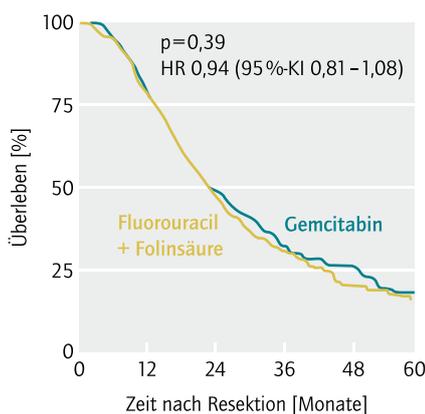
Die Analyse wurde anhand der Daten der Intention-to-treat-Population nach einem Follow-up von median 34,2 Monaten durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 753 (69%) der Patienten gestorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten unter Fluorouracil plus Folinsäure 23,0 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 21,1–25,0) und für Patienten unter Gemcitabin 23,6 Monate (95%-KI 21,4–26,4) (Abb. 1). Auch im medianen progressionsfreien Überleben unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (14,1 Monate unter Fluorouracil/Folinsäure vs. 14,3 Monate unter Gemcitabin).

Bei 77 Patienten (14%) der Fluorouracil/Folinsäure-Gruppe traten 97 behandlungsbedingte schwere Nebenwirkungen auf, verglichen mit 40 Patienten (7,5%) der Gemcitabin-Gruppe, bei denen 52 behandlungsbedingte Nebenwirkungen dokumentiert wurden (p<0,001). In der Fluorouracil/Folinsäure-Gruppe traten häufiger Grad-3/4-Stomatitis und -Diarrhö auf (jeweils p<0,001), in der Gemcitabin-Gruppe hämatologische Toxizitäten vom Grad 3/4 (p=0,003). Für die Lebensqualität ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Als unabhängige prädiktive Faktoren für ein besseres Gesamtüberleben erwiesen sich Tumorstadium, Nodalstatus, Tumorgröße, postoperative Serum-CA 19-9-Konzentration, Performance-Status, Rauchen und bei univariater Analyse auch der Status der Resektionsränder.

Diskussion

Bei Patienten nach Pankreaskarzinom-Resektion unterschied sich die adjuvante Therapie mit Gemcitabin beim



Patienten mit Risiko					
Fluorouracil + Folinsäure					
551	413	249	109	36	15
Gemcitabin					
537	415	251	103	42	13

Abb. 1. Gesamtüberleben bei Patienten mit resektablen Pankreaskarzinomen in der ESPAC-3-Studie
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben und bei der Lebensqualität nicht signifikant von der kombinierten Gabe von Fluorouracil und Folinsäure. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag in beiden Gruppen bei rund 23 Monaten.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen einer kleineren Studie bei Patienten mit nicht reseziertem, fortgeschrittenem Pankre-

askarzinom, in der Gemcitabin der Kombination überlegen war – allerdings war das Fluorouracil-Regime in dieser Studie weniger intensiv als in der ESPAC-3-Studie (600 mg/m²/Woche als Bolus ohne Folinsäure).

Basierend auf den Ergebnissen der ESPAC-3-Studie wird nun die ESPAC-4-Studie durchgeführt, bei der die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin, einem oral aktiven Fluoropyrimidin,

mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen wird.

Quelle

Neoptolemos JP, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs. gemcitabine following pancreatic cancer resection. JAMA 2010;304:1073–81.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

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

— Bücherforum —

Altern und Gesundheit

Altern in Deutschland, Band 7

Von Kurt Kochsiek (Hrsg.). Nova Acta Leopoldina Neue Folge Band 105, Nummer 369. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2009. 302 Seiten, 46 Abbildungen, 19 Tabellen. Leinen. 24,- Euro.

Fragen des Alters und des Alterns beschäftigen – angesichts des demographischen Wandels zwangsläufig – immer mehr wissenschaftliche Disziplinen bis in die Spitzenkorporationen. So gründeten die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina und die Deutsche Akademie für Technikwissenschaften acatech im Januar 2006 eine gemeinsame Arbeitsgruppe „Chancen und Probleme einer alternden Gesellschaft“, die in acht Konferenzen zu unterschiedlichen Aspekten des Themas ihre Empfehlungen erarbeitete. Diese wurden im März 2009 unter dem Titel „Gewonnene Jahre“ der Öffentlichkeit übergeben.

Das vorliegende Buch lässt den Leser ein wenig teilhaben an diesem intensiven Prozess. „Ein wenig“ deshalb, weil natürlich die Lektüre eines Buches nicht die Teilnahme an einer lebendigen Diskussion ersetzen kann, „ein wenig“ aber auch deshalb, weil dieses Buch nur einen von insgesamt acht Materialbänden darstellt. Was bietet dieses Buch? Es dokumentiert einerseits die Konferenz zum Thema „Körper, Geist, Gesundheit, Hirn“ mit einem 35-seitigen Tagungsprotokoll. Andererseits sind verschie-

dene Beiträge von unterschiedlichem Umfang (zwischen vier und 112 Seiten) versammelt, von denen sich zwei (kurze und auch inhaltlich knappe) mit medizinisch-biologischen Fragen (Altern und Immunsystem und Gegenüberstellung von Altern und Neurodegeneration) beschäftigen, während die übrigen sozialmedizinische, gerontologische und ethisch-rechtliche Themen zum Gegenstand haben. Hervorzuheben ist der sehr lesenswerte Beitrag über das hohe Alter aus der Feder des bedeutenden Gerontologen Paul B. Baltes, der ein halbes Jahr nach der Konferenz verstarb, bemerkenswert aber auch das Engagement, mit dem sich der Leiter der Konferenz und Herausgeber des Buches, der emeritierte Würzburger Internist Kurt Kochsiek, in seinen drei Beiträgen den interdisziplinären Herausforderungen stellt und über den Tellerrand der kurativen Medizin hinausschaut. Der umfangreichste Beitrag stammt aus dem Deutschen Zentrum für Altersfragen und setzt sich ebenso umfassend wie differenziert mit dem Thema Ruhestand und Gesundheit auseinander. Zwei ebenfalls umfangreiche Beiträge von zusammen über 50 Seiten zur Problematik von Patientenverfügungen und Autonomie am Lebensende runden den Band ab. Wie ein roter Faden zieht sich die Erkenntnis durch die einzelnen Beiträge, dass soziale Umstände und Lebensbedingungen sowie psychische Belastungen eine entscheidende Bedeutung für den Gesundheitszustand besitzen.



Insgesamt ist das Buch eine beeindruckende Darstellung von Facetten eines ambitionierten interdisziplinären Projekts. Wie komplex die Materie ist und wie schwierig es sein kann, diffizile Sachverhalte über die Grenzen des eigenen Faches hinaus verständlich zu machen, wird dabei an einigen offensichtlichen Fehlern des Tagungsprotokolls deutlich (so ist es nicht zutreffend, dass es keinen Zusammenhang zwischen Alkoholmissbrauch und degenerativen Demenzerkrankungen gäbe, und es gibt auch nicht „die vaskuläre Demenz“). Der Leser erhält für einen außerordentlich günstigen Preis ein Buch in sehr hochwertiger Ausstattung (Leineneinband, Papier, Druck, Abbildungen). Das dazu unangenehm kontrastierende Fehlen von Autorenangaben, Hinweisen auf die anderen sieben Materialbände sowie eines Registers dürfte auf den Hybridcharakter zwischen Buch und Zeitschrift zurückzuführen sein.

Dr. Dirk K. Wolter,
Wasserburg a. Inn

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Morbus Cushing

Positive Effekte mit Pasireotid

Für den selten vorkommenden Morbus Cushing gibt es bislang keine zugelassene medikamentöse Therapie. Mit Pasireotid befindet sich ein Somatostatin-Analogon in klinischer Prüfung, für das in einer Phase-III-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen werden konnten, wie auf einem Pressegespräch von Novartis Oncology im November 2010 in Frankfurt berichtet wurde.

Morbus Cushing, benannt nach dem Neurochirurgen und Neurologen Harvey Williams Cushing, ist eine seltene, aber schwere Hypophysenerkrankung. In etwa 70% der Fälle wird sie durch ein Adenom in der Hypophyse verursacht, das adrenocorticotropes Hormon (ACTH) produziert. Folge ist die Ausbildung eines zentralen Cushing-Syndroms. Weitere Ursachen sind zum Beispiel eine gesteigerte Corticoid-Sekretion aus der Nebennierenrinde aufgrund von Neoplasien oder eine ACTH- oder Corticoid-Bildung in ektope Gewebe, beispielsweise bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Pro Jahr erkranken etwa 2 Personen pro 1 Mio. Einwohner neu. In Deutschland sind derzeit schätzungsweise 2900 Personen an Morbus Cushing erkrankt. In mehr als 70% der Fälle sind Frauen betroffen. Therapiestandard ist die Resektion des Adenoms. Sie führt bei Mikroadenomen in etwa 65 bis 90% der Fälle, bei Makroadenomen in 65% der Fälle zur Remission. Bislang gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie. In kleineren Studien wurden verschiedene Thera-

pieansätze untersucht, die Ergebnisse waren jedoch insgesamt unbefriedigend.

Pasireotid senkt Cortisol-Werte

Das Multirezeptor-Somatostatin-Analogon Pasireotid (SOM230, Novartis) hemmt die Ausschüttung von ACTH, indem es gezielt an die Somatostatin-Rezeptoren sst1, sst3 und sst5 bindet, die von Hypophysenadenomen exprimiert werden. Im Rahmen der internationalen Phase-III-Studie PASPORT-CUSHINGS (Pasireotid clinical trial portfolio – Cushing's disease), der bislang größten Studie zur medikamentösen Therapie bei Morbus Cushing, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pasireotid bei 162 Patienten mit persistierendem oder rezidiviertem sowie neu diagnostiziertem Morbus Cushing, die für eine Hypophysen-Operation nicht infrage kamen, untersucht. Randomisiert erhielten die Patienten subkutan zweimal täglich 600 µg (n=82) oder 900 µg Pasireotid (n=80). Bei den Patienten, deren Konzentration an freiem Cortisol im Urin (UFC-Wert) sich am Ende der dreimonatigen Dop-

pelblindphase nicht ausreichend normalisiert hatte, konnte die Dosierung um jeweils 300 µg erhöht werden. Alle anderen Patienten wurden auch in den weiteren drei Monaten doppelblind weiterbehandelt. Nach sechs Monaten wurde die Studie über weitere sechs Monate offen weitergeführt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Normalisierung des UFC-Werts nach sechs Monaten Behandlung mit der initialen Pasireotid-Dosis, also ohne Dosiserhöhung, erreicht hatten. Die UFC-Werte normalisierten sich

- bei 26,3% der Patienten in der 900-µg-Gruppe (95%-KI: 16,6%–35,9%) und
- bei 14,6% (95%-KI: 7,0%–22,3%) in der 600-µg-Gruppe.

Nach 12 Monaten betrug die Ansprechrate unabhängig von der Dosiserhöhung 25,0% in der 900-µg-Gruppe und 13,4% in der 600-µg-Gruppe. Der UFC-Wert wurde im Median um 62,4% in der 900-µg- und um 67,6% in der 600-µg-Gruppe reduziert. Damit einher ging eine Senkung von Blutdruck, Cholesterollwerten und Körpergewicht (Abb. 1). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit, Cholelithiasis und Bauchschmerzen. Bei etwa 70% der Patienten trat eine mit Hyperglykämie assoziierte Nebenwirkung auf, die teilweise eine entsprechende Intervention erforderlich machte.

Fazit

Mit dieser bislang größten prospektiven Studie zur medikamentösen Therapie des Morbus Cushing konnte gezeigt werden, dass Pasireotid möglicherweise für diese seltene Erkrankung eine Therapieoption darstellt.

Quellen

- Prof. Dr. Martin Reincke, München, Prof. Dr. Stephan Petersenn, Hamburg, Pressegespräch „Seltene Tumoren im Fokus“, Frankfurt, 24. November 2010, veranstaltet von Novartis Oncology.
- Colao, A. et al. Pasireotide (SOM230) provides clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from a large, 12-month, randomized-dose, double-blind, Phase III study, Abstract # OC1.7. European Neuroendocrine Association (EENA), 14th Congress, 22. bis 25. September 2010, Liège (Belgien).

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

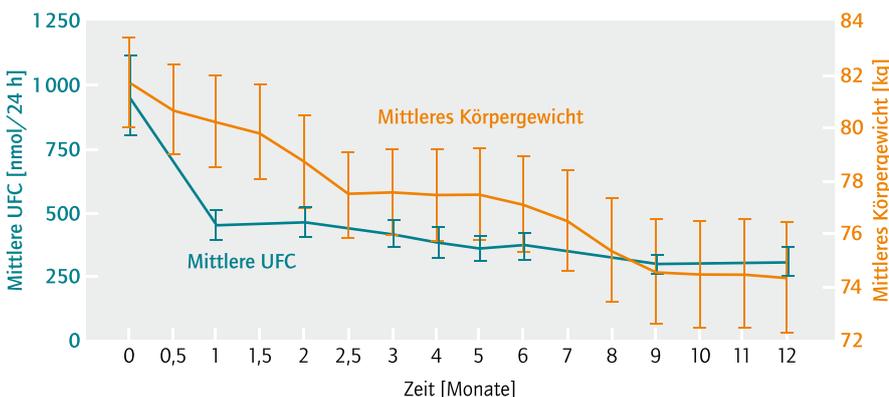


Abb. 1. Senkung der freien Cortisol-Konzentration im Urin (UFC) und des Körpergewichts bei Behandlung von Cushing-Patienten mit Pasireotid [nach Colao]

Therapiehinweise

Bisphosphonate

Kein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinom?

In einer großen Kohorten-Studie auf der Basis eines britischen Patientenregisters fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz von Ösophagus- oder Magenkarzinomen bei oraler Einnahme von Bisphosphonaten.

Der Verbrauch von Bisphosphonaten hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Den Arzneimittelbehörden in den USA, Europa und Japan sind mittlerweile zahlreiche Fälle von Ösophaguskarzinomen bei Patienten mitgeteilt worden, die über längere Zeit mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Bisphosphonate stehen deshalb seit einiger Zeit im Verdacht, krebserregend auf die Speiseröhre zu wirken. Von Bisphosphonaten sind schleimhautreizende Wirkungen bereits bekannt, bei einigen Patienten entwickelt sich eine Ösophagitis bis hin zu ösophagealen Ulzerationen. Eine potenzielle Weiterentwicklung zum Barrett-Syndrom könnte schließlich die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms begünstigen. Nun wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und der Entstehung von Ösophagus- oder Magenkarzinomen in einer großen Kohortenstudie untersucht.

Studiendesign

Das britische Patientenregister „UK General Practice Research Database“ diente als Datengrundlage für die Kohortenstudie. Verglichen wurde die Inzidenz von Magen- und Ösophaguskarzinomen in einer Kohorte von Patienten, die zwischen 1996 und 2006 Bisphosphonate zur oralen Einnahme verordnet bekommen hatten, und einer Kontrollgruppe. Die Nachbeobachtungszeit betrug etwa 4,5 Jahre. Primäre Studienendpunkte waren die Hazard-Ratios für Ösophagus- und Magenkarzinom.

Ergebnisse

In beiden Gruppen befanden sich 41 826 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Mo-

naten, im Mittel betrug sie 4,4 bzw. 4,5 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 70 Jahren, 81% der Patienten waren weiblich.

Für beide Karzinomarten zusammen ergab sich ein Hazard-Ratio von 0,96 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,74–1,25), für das Ösophaguskarzinom alleine von 1,07 (95%-KI 0,77–1,49). Die Inzidenz beider Krebsarten zusammen stieg nicht signifikant um 0,7 pro 1 000 Personenjahre, die des Ösophaguskarzinoms alleine stieg ebenfalls nicht signifikant von 0,44 auf 0,48 pro 1 000 Personenjahre. Weitere Ergebnisse waren, dass auch die Art des Bisphosphonats keinen Einfluss auf das Krebsrisiko hatte; insbesondere war das Risiko unabhängig davon, ob es sich um ein stickstoffhaltiges Bisphosphonat (z.B. Alendronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure) handelte oder nicht (z.B. Etidronsäure). Auch die Dauer der Verschreibung (mehr als 1 oder 2 Jahre) wirkte sich

nicht signifikant auf das Risiko für Ösophagus- oder Magenkrebs aus.

Fazit und Einschränkungen

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die von ihnen untersuchten Daten keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Speiseröhren- oder Magenkrebs durch die Einnahme von Bisphosphonaten ergeben.

Einschränkungen ergeben sich möglicherweise durch die Compliance der Patienten, denn in der Studie wurden Patienten mit Bisphosphonat-Verordnung der entsprechenden Gruppe zugeteilt ohne Kontrolle, ob die Medikamente wirklich eingenommen wurden. Eine weitere mögliche Fehlerquelle besteht darin, dass das verwendete Patientenregister kein Krebsregister und auch nicht mit einem solchen verlinkt ist, so dass möglicherweise einzelne Krebsfälle nicht erfasst wurden.

Quelle

Cardwell CR, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA 2010;304:657–63.

Bettina Christine Martini,
Legau

Lumbaler Bandscheibenvorfall

Sind Benzodiazepine bei der Behandlung der Ischialgie wirksam?

Die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen zu Physio- und Schmerztherapie zur Behandlung radikulärer Schmerzen bei Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfällen erbrachte keinen Nutzen.

Rückenschmerzen und radikuläre Schmerzen sind außerordentlich häufig. In den meisten Leitlinien wird empfohlen, neben einer Behandlung mit Physiotherapie und nichtsteroidalen Antirheumatika auch Benzodiazepine als Muskelrelaxanzien einzusetzen. Allerdings gibt es dazu kaum gut

geplante randomisierte prospektive Studien.

Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde an der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen durchgeführt. Eingeschlossen waren 60 Patienten mit einem

akuten lumbalen Bandscheibenvorfall. Während der ersten 7 Tage der konservativen Behandlung erhielten die Patienten entweder zweimal 5 mg Diazepam pro Tag (n=30) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu Physiotherapie und Schmerzmedikation. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 75 Jahre, radikuläre Schmerzen ohne neurologische Ausfälle und ein computer- oder kernspintomographisch nachgewiesener lumbaler Bandscheibenvorfall.

Ziel der Studie war es, nachzuweisen, ob Physio- plus Schmerztherapie allein der zusätzlichen Gabe von Benzodiazepinen gleichwertig ist. Primärer Studienendpunkt war die Reduktion der Ausdehnung der Schmerzausstrahlung im betroffenen Bein an Tag 7. Sekundäre Endpunkte waren Dauer des Klinikaufenthalts, Beeinträchtigung, Schmerzintensität, neurologische Ausfälle, Gehstrecke und Arbeitsfähigkeit. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 42 Jahre, die mittlere Schmerzdauer lag zwischen 14 und 21 Tagen. Bei den meisten Patienten

lag ein Bandscheibenvorfall im Bereich L4/5 oder L5/S1 vor.

Ergebnisse

Die Ausdehnung der Schmerzausstrahlung an Tag 7 war unter Placebo im Mittel um 60% und unter Diazepam um 50% reduziert. Damit waren beide Therapien nach den vordefinierten Kriterien gleichwertig. Allerdings war die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei den mit Placebo behandelten Patienten kürzer (8 vs. 10 Tage; $p=0,008$) und die Responderrate bezüglich der Schmerzreduktion ($\geq 50\%$ auf einer visuellen Analogskala) war bei den Patienten der Placebo-Gruppe mit 79% fast doppelt so hoch wie bei den mit Diazepam behandelten Patienten (41%; $p<0,0015$). Für die übrigen Endpunkte ergab sich kein Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Kommentar

Es ist außerordentlich lobenswert und erfreulich, dass endlich eine Arbeitsgruppe die Aufgabe übernommen hat, den therapeutischen

Wert von Benzodiazepinen bei Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfällen und radikulären Schmerzen in einer Placebo-kontrollierten Studie zu untersuchen. Die Studienergebnisse sind ganz eindeutig: Im primären Endpunkt sowie für die meisten sekundären Parameter ergab sich kein Unterschied zwischen Placebo und Benzodiazepin. Bezüglich der Dauer des stationären Aufenthalts und der Reduktion der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala ergab sich sogar eine Überlegenheit von Placebo. Die Empfehlung, Benzodiazepine bei Patienten mit diesen Beschwerden zu verordnen, müsste daher aus den Leitlinien gestrichen werden.

Quelle

Brötz D, et al. Is there a role for benzodiazepines in the management of lumbar disc prolapse with acute sciatica? *Pain* 2010;149:470–5.

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

Fersenblutentnahme bei Neugeborenen

Saccharose-Lösung lindert keine Schmerzen

Die orale Gabe einer kleinen Menge einer Zuckerlösung vor einem klinisch notwendigen Piks mit einer Lanzette kann zwar Verhaltensweisen und Mimik bei Neugeborenen so verändern, als würden weniger oder keine Schmerzen bestehen, entsprechende Gehirnaktivitäten werden aber nicht reduziert. So das Ergebnis einer randomisierten Studie mit 59 Neugeborenen einer Londoner Universitätsklinik.

Kurz nach der Geburt wird Neugeborenen in der Regel mittels Fersenblutentnahme mit einer Lanzette eine kleine Blutprobe zur Untersuchung auf bestimmte Stoffwechselerkrankungen entnommen. Dabei zeigen die Neugeborenen deutliche Schmerzreaktionen, ohnehin sind sie schmerzempfindlicher als Erwachsene. Daher wäre eine einfache Analgesie für notwendige kleine invasive Eingriffe wünschenswert.

Häufig werden orale Zuckerlösungen als Schmerztherapie bei Blutentnahmen eingesetzt. Nachgewiesen ist, dass Saccharose das Verhalten, zum Beispiel

die Mimik der Babys, und andere physiologische Parameter so beeinflusst, als wären keine oder weniger Schmerzen vorhanden. Ein Nachweis, dass tatsächlich die Schmerzaktivitäten des Gehirns oder Rückenmarks reduziert werden, liegt allerdings nicht vor.

Randomisierte Studie mit Messung der Gehirnaktivität

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 59 Neugeborene am University College Hospital, London, zwei Minuten bevor sie einer klinisch erforderlichen Fersenblutentnahme unterzogen wurden entweder 0,5 ml

einer 24%igen Saccharose-Lösung oder 0,5 ml sterilisiertes Wasser. Aufgezeichnet wurden die Schmerzreaktionen im Gehirn per Elektroenzephalographie (EEG; die Auswertung erfolgte durch „principal component analysis“, PCA) und die Reflexantwort des ipsilateralen M. biceps femoris mittels Elektromyographie (EMG).

Primärer Ergebnisparameter war die schmerzspezifische Hirnaktivität im EEG. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen in Verhalten oder physiologischen Parametern (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung), Werte auf einer auf Beobachtung beruhenden Schmerzskala (Premature infant pain profile, PIPP) sowie die reflektorischen Aktivitäten des Rückenmarks.

Ergebnisse

29 Kinder erhielten die Zuckerlösung, 30 Wasser. 20 bzw. 24 Kinder wurden in die Analyse für den primären Endpunkt einbezogen. Dabei zeigten sich zwischen den beiden Gruppen nach dem Lanzettenstich keine signifikanten Unterschiede in den Schmerzreak-

tivitäten des Gehirns (0,10 unter Saccharose vs. 0,08 bei Gabe von Wasser; $p=0,46$). Auch in der Ausprägung und Zeit bis zum Auftreten der Reflexantwort des M. biceps femoris wurden keine Unterschiede nach Verabreichung der Saccharose-Lösung im Vergleich zu Wasser gefunden.

Unterschiede gab es allerdings auf der Schmerzskala „PIPP“, die eigens für die Schmerzerfassung von Frühgeborenen entwickelt wurde. Die mit der Zuckerlösung behandelten Neugeborenen zeigten hier signifikant niedrigere Werte (5,8 vs. 8,5; $p=0,02$). Auch die Mimik der Babys sprach für die Wirkung der Zuckerlösung. Von den 20 Babys, die Saccharose-Lösung

bekommen hatten, veränderten 7 ihre Mimik, während von den 24 mit Wasser „behandelten“ Babys alle auf den Piks reagierten ($p < 0,0001$).

Diskussion

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Saccharose zwar die mimische Aktivität nach schmerzhaften Maßnahmen beeinflussen kann, direkte schmerzbezogene Aktivitäten in zentralen sensorischen Regionen des Gehirns werden aber nicht verringert.

In einem Kommentar, der in der gleichen Ausgabe des Lancet erschienen ist, werden die sehr kleinen Gruppengrößen in der Studie kritisiert. Es hätte statistisch betrachtet kaum die Chance

bestanden, einen kleinen Unterschied zu entdecken.

Da frühkindliche Schmerzerfahrungen langfristige Auswirkungen auf die Neuroentwicklung haben, sind sich Studienautoren und Kommentatoren in dem Punkt einig, dass das Thema Analgesie bei Neugeborenen weiter untersucht werden sollte.

Quellen

Slater R, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1225–32.

Lasky RE, et al. Is sucrose an effective analgesic for newborn babies? *Lancet* 2010;376:1201–3.

Bettina Christine Martini,
Legau

Postoperative Wundinfektionen

Gentamicinschwamm kann Infektionen nicht verhindern

In zwei amerikanischen, multizentrischen Phase-III-Studien mit an Herz oder Darm operierten Patienten erwiesen sich implantierte Kollagenschwämme mit Gentamicin zur Prophylaxe postoperativer Wundinfektionen als unwirksam.

Obwohl bei chirurgischen Interventionen routinemäßig systemisch Antibiotika verabreicht werden, kommt es bei $\geq 5\%$ der Herzoperationen zu sternalen Wundinfektionen. Bei kolorektalen Eingriffen beträgt die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen etwa 18 bis 20%. Besonders gefährdet ist die wachsende Zahl diabetischer und adipöser Patienten. Postoperative Wundinfektionen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher und verursachen erhebliche Kosten. Um das zu verhindern, wurde ein mit Gentamicin imprägnierter, selbstauflösender Kollagenschwamm entwickelt, der 1985 in Deutschland eingeführt wurde und derzeit in 54 Ländern zugelassen ist. In einer großen randomisierten, an zwei schwedischen Zentren durchgeführten Studie wurde die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen bei Herzoperationen durch den Schwamm um etwa 50% gesenkt; in einer weiteren randomisierten, jedoch monozentrischen nordeuropäischen Studie traten nach kolorektalen Operationen bei

Patienten, die den Schwamm eingelegt bekommen hatten, 70% weniger Wundinfektionen auf im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schwamm. Für die Zulassung in den USA forderte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA weitere Phase-III-Studien, die jetzt am Duke University Medical Center in Durham/North Carolina durchgeführt wurden.

Infektionsprophylaxe bei Herzoperationen

In die randomisierte, kontrollierte Studie wurden zwischen Dezember 2007 und März 2009 in 48 amerikanischen Zentren 1502 herzchirurgische Patienten mit einem hohen Risiko für sternale Wundinfektionen (Diabetes mellitus und/oder Body-mass-Index ≥ 30) eingeschlossen.

Den Patienten der Verum-Gruppe ($n=753$) wurden zwei Kollagenschwämme mit insgesamt 260 mg Gentamicin zwischen die Sternumhälften eingelegt, die 749 Kontrollpatienten erhielten keinen Schwamm.

Alle Patienten wurden nach Standard mit systemischer Antibiose und starrer Sternumfixierung versorgt.

Primärer Endpunkt war das Vorkommen sternaler Wundinfektionen innerhalb von 90 Tagen nach der Operation. Die Beurteilung erfolgte durch eine unabhängige, verblindete Kommission.

Die Infektionsrate in der Verum-Gruppe unterschied sich nicht signifikant von der in der Kontrollgruppe (8,4% vs. 8,7%; $p=0,83$). Auch in den sekundären Endpunkten oberflächliche bzw. tiefe Wundinfektionen und ASEPSIS-Score (siehe **Kasten**) sowie in der Rate erneuter stationärer Aufnahmen aufgrund sternaler Infektionen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

ASEPSIS-Score

Es werden Punkte für folgende 9 Variablen vergeben:

- Antibiotika-Therapie
- Abszess-Drainage in Lokalanästhesie
- Wunddebridement in Vollnarkose
- Bakterienwachstum
- Stationärer Aufenthalt > 14 Tage
- Wundverhältnisse (tägliche Wundinspektion):

– Klares Exsudat

– Erythem

– Eitriges Exsudat

– Dehiszenz tiefer Gewebeschichten

Minimaler Score: 0; je höher der Score, desto schlechter der Befund.

Infektionsprophylaxe bei kolorektalen Operationen

An 39 amerikanischen Zentren wurden zwischen Februar 2008 und März 2009 602 Patienten, die sich offen oder laparoskopisch durchgeführten Darmoperationen unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert. Bei den Patienten der Verum-Gruppe (n=300) wurden zwei Gentamicin-Kollagenschwämme oberhalb der Faszie platziert, die Patienten der Kontrollgruppe (n=302) erhielten keinen Schwamm. Auch in dieser Studie wurde allen Patienten nach Standard eine systemische Antibiotika-Therapie verabreicht. Primärer Endpunkt war die Rate an Wundinfektionen innerhalb von 60 Tagen nach der Opera-

tion, beurteilt durch eine unabhängige, verblindete Kommission.

In dieser Studie erlitten die Patienten der Gentamicin-Gruppe paradoxerweise sogar signifikant mehr Infektionen im Operationsbereich als die Kontrollen (30,0% vs. 20,9%; p=0,01).

Diskussion

Die Gründe für die völlig im Gegensatz zu früheren Studien stehenden Ergebnisse sind unklar. Die Autoren spekulieren unter anderem über regionale Unterschiede in der Verteilung resistenter Bakterien, über zu schnelles Auswaschen von Gentamicin und dadurch bedingte unzureichende Wirkung, über mögliche methodische

Mängel (z. B. Einbeziehung von lediglich ein oder zwei Zentren; Beurteilung erfolgte nicht durch eine unabhängige verblindete Kommission) und über möglicherweise schädliche Kollagenwirkungen.

Quelle

Bennett-Guerrero E, et al. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery – a randomized trial. JAMA 2010;304:755–62.
Bennett-Guerrero E, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. N Engl J Med 2010;363:1038–49.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Periphere Neuropathie

8%iges Capsaicin-Pflaster lindert Schmerzen bis zu drei Monate lang

Nach einer stufenweisen Markteinführung steht seit Anfang Oktober 2010 ein kutanes Pflaster mit 8% Capsaicin (Qutenza™) zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei nichtdiabetischen Erwachsenen bundesweit zur Verfügung. Nach einmaliger maximal einstündiger Applikation auf die schmerzhaften Hautareale lindert das kutane Pflaster periphere neuropathische Schmerzen bis zu drei Monate lang. Die Anwendung des Folienpflasters und die Ergebnisse der klinischen Studien zur Behandlung von Postzoster-Neuralgie und HIV-assoziiertes Neuropathie wurden auf einer Pressekonferenz des Unternehmens Astellas im Rahmen des deutschen Schmerzkongresses im Oktober 2010 in Mannheim vorgestellt.

Periphere neuropathische Schmerzen entstehen durch Schädigung oder Dysfunktion des peripheren Nervensystems, hervorgerufen durch Unfälle, Operationen, Infektionen, Medikamente oder Alkohol. Die Symptome umfassen brennenden, elektrisierenden oder einschießenden Spontanschmerz, evozierten Schmerz, Taubheitsgefühl, Missempfindungen wie „Ameisenlaufen“, Verlust des tiefen Sehnenreflexes sowie Allodynie und Hyperalgesie. Die bisherigen systemischen Behandlungsmöglichkeiten wie Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide und Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hem-

mer sind oft mit Nebenwirkungen wie Schwindel und Tagesmüdigkeit, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und einer zu langsam eintretenden Wirkung verbunden; topische Behandlungsoptionen wie Lidocain-Pflaster oder Capsaicin-Salbe müssen täglich angewendet werden.

Die neue Therapieoption, das hoch dosierte Capsaicin-Pflaster, wirkt als Analgetikum direkt am Entstehungsort der Schmerzen, den hyperaktiven Nozizeptoren. Bei der Schmerzwahrnehmung aus der Peripherie spielt der Vanilloidrezeptor Typ 1 (TRPV1: transient receptor potential channel,

subfamily V, member 1) eine Schlüsselrolle. TRPV1 ist in den C-Fasern und A δ -Fasern sowie in einigen Hirnarealen exprimiert, bei neuropathischen Schmerzen nach einer Nervenläsion ist die Expression des TRPV1 verstärkt.

Capsaicin, das natürlicherweise in Chilischoten vorkommt, ist ein TRPV1-Agonist und führt zu einer reversiblen Defunktionalisierung der Vanilloidrezeptoren vom Typ 1. Diese funktionelle Desensibilisierung entwickelt sich nach einmaliger Anwendung innerhalb von Stunden und hält bis zu 12 Wochen an. Das hoch dosierte Capsaicin-Pflaster verringert die Dichte der epidermalen Nervenfasern, da es bei einer kontinuierlichen TRPV1-Aktivierung aufgrund des Calcium-Einstroms zu einer Aktivierung einer Ca²⁺-sensitiven Protease kommt, was zusammen mit anderen Prozessen zu einer Defunktionalisierung der Nozizeptoren führt. Dieser reversible Effekt ist abhängig von der Capsaicin-Dosis und der Dauer der Anwendung. Nach 24 Wochen ist die Epidermis wieder vollständig re-innerviert und die Funktion der Nozizeptoren wieder hergestellt.

Anwendung

Das folienartige, kutane Pflaster ist 14×20 cm (280 cm²) groß und enthält insgesamt 179 mg trans-Capsaicin, die Konzentration beträgt 8% w/w bzw.

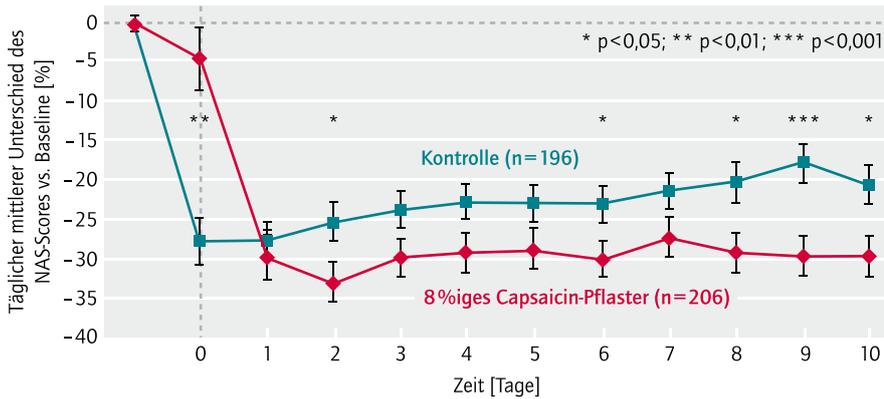


Abb. 1. Postzoster-Neuralgie: das hoch dosierte Capsaicin-Pflaster zeigte einen raschen Wirkeintritt nach 2 Tagen und war nach 8 Tagen signifikant besser als das niedrig dosierte Kontrollpflaster
NAS-Score: Schmerzintensität auf der numerischen Analogskala; die Skala umfasst den Bereich 0–10, 10=stärkster vorstellbarer Schmerz

640 µg Capsaicin pro cm² Pflaster. Das Pflaster sollte durch einen Arzt oder durch Pflegepersonal unter ärztlicher Anleitung appliziert werden. Auf der trockenen und unversehrten Haut werden die schmerzhaften Hautareale markiert und ein topisches Lokalanästhetikum (z. B. 4%iges Lidocain) appliziert. Das bzw. die Pflaster werden zurechtgeschnitten und maximal vier Pflaster pro Anwendung für 30 Minuten an den Füßen bzw. 60 Minuten an anderen Körperstellen aufgeklebt. Ein guter Kontakt zur Haut sollte beispielsweise durch Verbände oder Sandsäcke sichergestellt werden. Bei wiederkehrenden oder persistierenden Schmerzen kann die Behandlung nach 90 Tagen wiederholt werden.

Studienergebnisse

In einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie erhielten 402 Patienten mit Postzoster-Neuralgie (PHN) sechs Monate nach Abheilung der Läsionen entweder eine 60-minütige Behandlung mit dem 8%igen Capsaicin-Pflaster (n=206) oder mit einem Kontrollpflaster, das 0,04% Capsaicin enthielt (n=196). Zu Studienbeginn betrug die Schmerzintensität auf der numerischen Analogskala (NAS, Bereich 0–10 mit 10 für den stärksten vorstellbaren Schmerz) durchschnittlich 6 Punkte. Initial verursachte die hohe Capsaicin-Dosis zwar Schmerzen, die Schmerzlinderung trat jedoch nach ein bis zwei Tagen ein (Abb. 1). Nach acht Wochen gaben die Patienten mit dem hoch dosierten Capsaicin-Pflaster eine Schmerzreduktion um 29,6% und Patienten mit dem Kontrollpflaster

eine Schmerzreduktion um 19,9% an (p=0,001), die bis Woche 12 anhielt (–29,9% versus –20,4%; p=0,002). Capsaicin 8% war sowohl als Monotherapie (mittlere Schmerzreduktion um 34,2% versus 22,7%; p=0,006) als auch in Kombination mit weiteren Schmerzmedikamenten (–25,6% versus –16,4%; p=0,04) signifikant wirksamer als das Kontrollpflaster.

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie erhielten 307 HIV-Patienten mit mittleren bis starken neuropathischen Schmerzen an beiden Füßen eine Behandlung mit dem Hochdosis-Pflaster (n=225) oder dem 0,04%igen Kontrollpflaster (n=82) für jeweils 30, 60 oder 90 Minuten. In der Verum-Gruppe betrug die mittlere Veränderung in Woche 2 bis 12 gegenüber Baseline –22,8% und in der Kontrollgruppe –10,7% (p=0,003). Eine

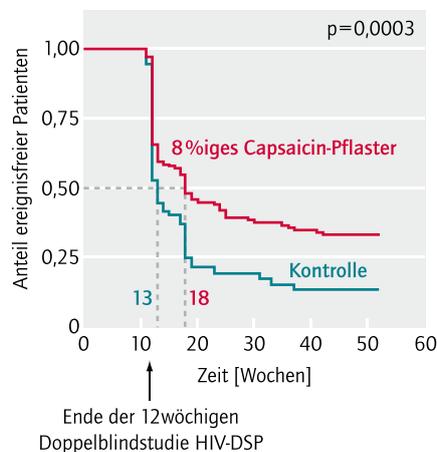


Abb. 2. HIV-assoziierte Neuropathie: Zeit (Median) bis zur erneuten Applikation des 8%igen Capsaicin-Pflasters im Vergleich zum 0,04%igen Kontrollpflaster

längere Anwendung als 30 Minuten brachte keinen weiteren Vorteil. Die Wirkung trat in dieser Studie innerhalb von zwei Wochen ein, danach verringerte sich die Wirkung des Kontrollpflasters rasch, während die Wirkung des Verum-Pflasters weiter anhielt und nur langsam bis Woche 12 abnahm. Die Zeit bis zur erneuten Behandlung war mit dem Verum-Pflaster signifikant länger als mit dem Kontrollpflaster (median 18 versus 13 Wochen; p=0,0003; Abb. 2). In der anschließenden 40 Wochen dauernden offenen Phase der Studie linderte die erneute Anwendung des hochdosierten Pflasters die Schmerzen jedes Mal wieder.

Die Nebenwirkungen waren auf die behandelten Hautareale beschränkt: Brennen, Juckreiz, Rötung und Trockenheit waren mit dem Verum-Pflaster häufiger als mit dem Kontrollpflaster und bildeten sich in der Regel innerhalb von zwei Tagen zurück.

Seit der Zulassung im März 2010 wurde das Pflaster stufenweise eingeführt. Im Medizinischen Zentrum StädteRegion Aachen wurden bis Ende September bereits 52 Patienten mit dem neuen Pflaster behandelt. Indikationen waren schwer behandelbare periphere Mononeuropathien, postzosterische Neuralgien, Radikulopathien und Polyneuropathien mit teilweise nicht tolerierbaren Nebenwirkungen und anhaltende Schmerzen trotz Schmerzmedikation. Die Auswertung dieser Fallsammlung ergab eine Ansprechrate (Schmerzreduktion um mindestens 30%) von 84% (n=44) über drei Monate. Im Mittel konnten auch Schmerzmedikamente abgesetzt werden: Nahmen die Patienten vor dem Capsaicin-Pflaster 2,5 Medikamente/Tag ein, waren es vier Wochen nach der Behandlung 1,3 Medikamente/Tag. Ein schwaches bis mäßiges Brenngefühl trat bei allen Patienten auf, das aber mit Kühlelementen abgeschwächt werden konnte. Bei 90% der Patienten trat kurzfristig eine Hautrötung auf.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Tölle, München, Dr. med. Till Wagner, Aachen; Pressekonferenz „Qutenza™ im Praxistest – Erfahrungsberichte aus den ersten sechs Monaten“, veranstaltet von Astellas Pharma GmbH im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses, Mannheim, 8. Oktober 2010.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Rheumatoide Arthritis

Risiko für Lymphome und Infektionen durch Biologika erhöht?

Eine Behandlung mit Biologika bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht das Risiko für das Auftreten eines Lymphoms nicht. Das Risiko für schwere Infektionen erhöht sich vor allem bei den Patienten, die von einem auf ein anderes Biologikum wechseln. Dabei bestehen zwischen den verschiedenen Biologika keine Unterschiede im Risiko mit Ausnahme von Infliximab, bei dem das Infektionsrisiko im Vergleich zu den anderen Substanzen etwas höher ist.

Lymphomrisiko nicht erhöht

Für eine Metaanalyse wurden unter den in den letzten 20 Jahren publizierten Arbeiten vier Studien ausgewählt, die den engen Suchvorgaben entsprachen. In diesen Studien wurde über das Lymphomrisiko bei Behandlung mit Infliximab, Etanercept, Adalimumab und Anakinra berichtet. Eingeschlossen waren 19323 Patienten mit 119433 Personnjahren Beobachtungszeit. Die rheumatoide Arthritis (RA) dauerte zwischen 127 und 158 Monaten. Insgesamt waren 180 Lymphome aufgetreten. Aus den gepoolten Daten errechnete sich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko von 1,20 (0,80–1,60). Die Heterogenität der Daten war gering und es konnte kein Publikationsbias nachgewiesen werden.

Die Daten reichten nicht aus, um das Risiko zwischen den einzelnen Substanzen zu vergleichen. Insgesamt belegen sie jedoch, dass durch Biologika das Risiko für das Auftreten von Lym-

phomen nicht erhöht wird. Die Autoren forderten deshalb weitere Studien zu dieser Frage, ein Diskutant gab jedoch die Anregung, aufgrund der nun vorliegenden überzeugenden Daten davon auszugehen, dass Biologika in dieser Hinsicht sicher sind.

Infektionen vor allem bei Therapiewechsel

In einer weiteren Analyse der Daten von 101906 RA-Patienten wurde die Häufigkeit schwerer Infektionen bei Behandlung mit verschiedenen Biologika bei vorher unbehandelten Patienten und bei Biologika-Wechslern (n=1923) analysiert. Das Infektionsrisiko wird bekanntlich durch Faktoren wie Patientenalter oder Glucocorticoid-Behandlung beeinflusst. Wie **Tabelle 1** zeigt, ist das Risiko für schwere Infektionen bei einem Wechsel des Biologikums höher als bei Neubehandlung. Zwischen den einzelnen Biologika gibt es kaum Unterschiede im

Tab. 1. Häufigkeit hospitalisierter Infektionen durch Biologika bei Biologika-naiven Patienten und bei Therapiewechsel [nach Curtis]. Angegeben ist die Infektionsrate/100 Patientenjahren (95 %-Konfidenzintervall)

Biologikum	Naiv/ Wechsler	Patienten [n]	Infektions- häufigkeit
Abatacept	Naiv	9	3,5 (1,8–6,7)
	Wechsler	33	7,6 (5,4–10,7)
Adalimumab	Naiv	37	2,9 (2,1–4,0)
	Wechsler	33	5,4 (3,8–7,6)
Etanercept	Naiv	73	4,0 (3,2–5,1)
	Wechsler	18	4,5 (2,8–7,1)
Infliximab	Naiv	63	6,4 (5,0–8,1)
	Wechsler	36	8,8 (6,4–12,2)
Rituximab	Naiv	8	5,8 (2,9–11,7)
	Wechsler	18	6,6 (4,2–10,5)

Infektionsrisiko, nur bei Infliximab ist es höher. Als infektionsprophylaktische Maßnahme sollten auch modifizierbare Risikofaktoren wie hohe Glucocorticoiddosen stärker beachtet werden, die gegebenenfalls reduziert werden können.

Quellen

- Burns LW, et al. Biologics and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. ACR/ARHP Scientific Sessions, Atlanta, 7. bis 11. November 2010, Vortrag Nr. 720.
- Curtis JR. The comparative incidence of serious infections among rheumatoid arthritis patients. ACR/ARHP Scientific Sessions, Atlanta, 7. bis 11. November 2010, Vortrag Nr. 721.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Bevacizumab beim Ovarialkarzinom

Progressionsfreies Überleben verlängert, optimale Dosierung und Therapiedauer offen

Mit der europäischen AGO-OVAR11/ICON7-Studie liegt nun die zweite Phase-III-Studie vor, in der durch eine Behandlung mit Bevacizumab (Avastin®) das progressionsfreie Überleben verlängert werden konnte, wie auf einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG im Dezember 2010 in Frankfurt/M. berichtet wurde.

Das Ovarialkarzinom ist der fünfthäufigste bösartige Tumor bei Frauen. In den meisten Fällen wird der Tumor erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt,

weil er relativ lange überhaupt keine Symptome auslöst. Zudem gibt es derzeit keine geeigneten Screening-Verfahren, die eine Früherkennung ermögli-

chen könnten. In den letzten 40 Jahren konnte zwar die Rate des Fünf-Jahres-Überlebens von etwa 28% auf 50% erhöht werden, Fortschritte wurden aber vor allem in den frühen Tumorstadien erzielt. Neue Perspektiven ergeben sich durch gezielte Therapieansätze, zum Beispiel mit Bevacizumab. Mit dem Angiogenesehemmer wurden bislang zwei Phase-III-Studien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom abgeschlossen, und zwar die amerikanische GOG-0218-Studie (siehe Arzneimitteltherapie 2010;28:361–2) und die europäische AGO-OVAR11/ICON7-Studie.

In der offenen ICON7-Studie erhielten 1528 Patientinnen nach einer Standardtherapie aus Carboplatin/Paclitaxel 1:1 randomisiert alle drei Wochen Bevacizumab über 18 Zyklen oder keine weitere Behandlung. In die Studie wurden neben Frauen mit Tumoreresten auch Patientinnen ohne Tumorerest sowie Hochrisiko-Patientinnen im Frühstadium aufgenommen.

Tab. 1. AGO-OVAR11/ICON7-Studie: absolute Differenzen der PFS-Raten bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mit Bevacizumab-Therapie im Vergleich zu keiner Behandlung

Monate	PFS Bevacizumab [%]	PFS Kontrolle [%]	PFS-Differenz [Prozentpunkte]
6	95,8	92,1	3,7
12	79,7	64,6	15,1
18	47,3	54,9	7,6
24	37,3	39,8	-2,5

PFS: progressionsfreies Überleben

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtüberleben, Ansprechraten und Verträglichkeit.

Das progressionsfreie Überleben betrug nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 19,4 Monaten in der Bevacizumab-Gruppe 19,0 und in der Kontrollgruppe 17,3 Monate. Es resultierte also im Median eine Verlängerung des PFS um 1,7 Monate durch die Bevacizumab-Therapie. Da der Verlauf der PFS-Kurven den Schluss erlaubte, dass das Risiko in beiden Gruppen nicht proportional verteilt war, wurde der absolute Unterschied des PFS zu verschiedenen Zeitpunkten errechnet. Nach zwölf Monaten war er mit 15 Prozentpunkten am größten, zu dem Zeitpunkt endete die Bevacizumab-Therapie (Tab. 1). Daten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität liegen noch nicht vor.

Das Nebenwirkungsprofil des Angiogenesehemmers entsprach dem, was bislang aus anderen Studien bekannt ist.

Damit liegen zwei randomisierte Studien vor, die eine Verlängerung des PFS bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durch Bevacizumab zeigen. Viele Fragen sind aber noch offen, so fehlen die Daten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität. Unklar ist, welche Dosierung und welche Therapiedauer optimal sind. Dies wird derzeit in weiteren Studien untersucht.

Quelle

Prof. Dr. Andreas du Bois, Essen, Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Solingen, Presseforum Ovarialkarzinom 2010 der Roche Pharma AG, Frankfurt/Main, 2. Dezember 2010.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
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

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

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 € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der 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 Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichend sind. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Conestat alfa (Ruconest, Pharming Group) wurde in der EU *zugelassen* für die Behandlung von Erwachsenen mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines C1-Esterase-Inhibitor-Mangels. Conestat alfa ist das rekombinante Analogon des humanen C1-Esterase-Inhibitors, es wird aus der Milch transgener Kaninchen gewonnen. Weil es Spuren von Kaninchenprotein enthält, muss vor der Behandlung und im Verlauf mindestens einmal jährlich ein IgE-Antikörpertest auf Kaninchenallergene durchgeführt werden.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 08.11.2010

In einigen **attenuierten Lebendimpfstoffen** waren mit einem neuen Test DNS-Fragmente des Porcine Circovirus gefunden worden. Die Anwesenheit solcher DNS-Fragmente beeinträchtigt aber nicht die Sicherheit der Impfstoffe, da die gefundenen Viruspartikel keine Erkrankung beim Menschen verursachen, so das *abschließende Urteil der Überprüfung*. In Europa zugelassene attenuierte Lebendimpfstoffe sind beispielsweise Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, Polio, Rubella oder Rotaviren.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Für **Clopidogrel** (Plavix, Iscover, Clopidogrel Winthrop; Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb) wurde eine *Indikationserweiterung empfohlen*. Der Thrombozytenfunktionshemmer kann demnach eingesetzt werden zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall, bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen mindestens ein weiterer Risikofaktor für ein vaskuläres Ereignis vorliegt und die nicht mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden können.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Die Anwendung von **Modafinil** (Vigil) soll auf die Behandlung von Schlafstörungen bei Patienten mit Narkolepsie *beschränkt* werden. Es soll nicht mehr für die Therapie einer idiopathischen Hypersomnie, für die Behandlung exzessiver Schläfrigkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und bei Schlafstörungen von Schicht-

arbeitern verwendet werden. Die Überprüfung wurde initiiert, nachdem vermehrt psychiatrische Störungen, Hautreaktionen sowie ein erhöhtes Missbrauchspotenzial beobachtet wurden.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Bei **oralen Opioid-Analgetika mit kontrolliertem Wirkstoff-freisetzenden Systemen auf Basis von Polymethacrylat-triethylcitrat** besteht das Risiko einer vermehrten Freigabe, wenn zusätzlich Alkohol konsumiert wird. Zwar wird generell in den Gebrauchsinformationen bei Opioid-Analgetika empfohlen, auf den Konsum von Alkohol zu verzichten, aber nicht alle Patienten halten sich daran. Daher soll die *Zulassung* dieser Mittel nun *ausgesetzt* werden.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Für den Grippeimpfstoff **Pumarix** (GSK) wurde die *Zulassung empfohlen*. Pumarix ist ein H5N1-Impfstoff und soll zur Grippe-Prophylaxe im Falle einer Pandemie eingesetzt werden. Es handelt sich um einen sogenannten Mock-up-Impfstoff, das heißt das Virus kann durch das kursierende pandemische Virus ersetzt werden.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Für **Terpen-haltige Zäpfchen** zur Anwendung bei akuter Bronchitis oder Schwellungen im Mund-Rachen-Raum bei Kindern unter drei Jahren soll das *Nutzen-Risiko-Verhältnis überprüft* werden. Dabei geht es um ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Ausfälle wie Krampfanfälle.

Quelle: Pressemitteilung EMA vom 19.11.2010

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassungen, Indikationserweiterungen

Everolimus (Afinitor, Novartis) wurde zugelassen zur Behandlung von Patienten mit subependyemalen Riesenzellastrozytom in Verbindung mit tuberöser Sklerose, die nicht operiert werden können. Die Zulassung erfolgte in einem beschleunigten Verfahren. In einer Studie mit 28 Patienten zeigten neun dieser Patienten nach sechsmonatiger Therapie eine mindestens 50%ige Reduktion der Tumorzellen.

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe)

Der mTOR-Hemmer ist in Europa bisher bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib zugelassen.

Pressemitteilung der FDA vom 01.11.2010

Duloxetine (Cymbalta, Lilly) wurde zugelassen für die Behandlung chronischer muskuloskelettaler Schmerzen, zum Beispiel Arthrose- oder chronischer Rückenschmerzen. In Europa ist Duloxetine bisher zur Behandlung von Depressionen, Angststörungen und diabetischer Neuropathie zugelassen.

Pressemitteilung der FDA vom 04.11.2010

Tesamorelin (Egrifta, EMD Serono) wurde zugelassen für die Behandlung von HIV-Patienten mit Lipodystrophie. Die Substanz ist die erste von der FDA zugelassene Therapie für Lipodystrophie, eine häufige unerwünschte Wirkung von HIV-Therapeutika. Tesamorelin ist ein Wachstumshormon-Releasing-Faktor, der einmal täglich injiziert wird. In zwei Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 816 HIV-Patienten mit Lipodystrophie und

ausgeprägtem Abdominalfett wurde das abdominale Fett nach 26 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant verringert. Ob damit auch das kardiovaskuläre Risiko verringert und die Compliance der Patienten verbessert wird, ist bislang nicht untersucht.

Pressemitteilung der FDA vom 10.11.2010

Eribulinmesylat (Halaven, Eisai) wurde zugelassen für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens zwei Taxan- oder Anthracyclin-basierte Chemotherapien erhalten haben.

Eribulin ist ein synthetisch hergestelltes Chemotherapeutikum, das die Funktion der Mikrotubuli hemmt und so den Zellzyklus blockiert. In einer Studie mit 762 Frauen lag das mediane Überleben der mit Eribulin behandelten Patienten bei 13,1 Monaten im Vergleich zu 10,6 Monaten in der Vergleichsgruppe, die eine andere vom Arzt ausgewählte Monotherapie erhalten hat.

Pressemitteilung der FDA vom 15.11.2010

Denosumab (Xgeva, Amgen) wurde zugelassen zur Prophylaxe von Krebsbedingten Knochenkomplikationen bei Patienten mit metastasierter Krebserkrankung. Hierzu gehören Knochenbrüche und Knochenschmerzen, die eine Strahlentherapie erfordern. Nicht eingesetzt werden darf Denosumab bei multiplem Myelom und Blutkrebserkrankungen.

Bisher ist Denosumab unter dem Namen Prolia zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Denosumab ist ein gegen RANKL gerichteter monoklonaler Antikörper, ein Protein, das eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel spielt.

Quelle: Pressemitteilung FDA vom 19.11.2010

Neuer Warnhinweis

Ambrisentan (Letairis) darf künftig nur im Rahmen des „Letairis Education and Access Program“ (LEAP) verordnet und abgegeben werden. Grund dafür sind schwerwiegende Leberfunktionsstörungen, die eine strenge Überwachung der Leberwerte während der Therapie erfordern. Außerdem wurde bei bestehender Schwangerschaft ein Risiko für das Ungeborene festgestellt, so dass vor

Therapiebeginn eine Schwangerschaft auszuschließen ist und im Folgenden entsprechende Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen sind.

In Deutschland ist Ambrisentan unter dem Namen Volibris (Glaxo Smith Kline) zugelassen.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 12.11.2010

Die Anwendung von **Ramipril** in der Schwangerschaft kann zur Schädigung bis hin zum Tod des ungeborenen Kindes führen. Wird während der Therapie mit Ramipril eine Schwangerschaft festgestellt, soll die Therapie so schnell wie möglich beendet werden.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 12.11.2010

Marktrücknahmen

Das Opioidanalgetikum **Propoxyphen** (Darvon, Darvocet, Generika; in Deutschland nicht im Handel) wird vom Markt genommen, nachdem ein erhöhtes Risiko für schwere bis hin zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen gezeigt wurde.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 19.11.2010

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Die gleichzeitige Anwendung von **Tamoxifen** und starken Inhibitoren des Enzyms Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) sollte vermieden werden, da hierbei eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann. Zu den starken CYP2D6-Inhibitoren zählen Paroxetin, Fluoxetin, Chiniadin, Cinacalcet und Bupropion.

Die Auswirkung eines sogenannten „Poor-Metabolizer-Status“ bei CYP2D6 auf den Erfolg einer Tamoxifen-Therapie ist derzeit noch nicht bekannt.

Beides soll demnächst in den Fach- und Gebrauchsinformationen von Tamoxifen wiedergegeben werden.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 03.11.2010

Das Risiko schwerer Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) soll in den Produktinformationen **Isotretinoin-haltiger Arzneimittel** zur **oralen Anwendung** aufgenommen werden. Seit Markteinführung sind bis 2010 weltweit 66 Fälle derartiger

schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bekannt geworden.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 22.11.2010

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Seit August 2010 wird **Urocin® 20 mg** (Mitomycin) in Verbindung mit einem Applikationssystem zur intravesikalen Instillation im Rahmen der Rezidivprophylaxe bei nicht-invasivem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion angeboten. Der Hersteller weist nun auf eine *geänderte Handhabung* der derzeit am Markt befindlichen Ware hin. Grund ist eine ansonsten im System verbleibende Restmenge.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 124 vom 12.11.2010

Die jeweiligen Hersteller informieren über Fälle von Kieferosteonekrosen, die in Verbindung mit **Sunitinib** bzw. **Bevacizumab** berichtet wurden. Die Mehrzahl der Betroffenen hatte gleichzeitig oder zuvor intravenöse Bisphosphonate erhalten, für die eine Kieferosteonekrose ein bekanntes Risiko darstellt. Die Behandlung mit Sunitinib bzw. Bevacizumab könnte jedoch ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Vor einer Therapie mit einer der beiden Substanzen wird eine zahnärztliche Kontrolle und gegebenenfalls eine präventive zahnärztliche Behandlung empfohlen. Bei Patienten, die zuvor oder gleichzeitig intravenös Bisphosphonate erhalten haben oder erhalten, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.

Quelle: Drug Safety Mails der AkdÄ Nr. 125 und 126 vom 03. und 06.12.2010

Bettina Christine Martini,
Legau

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

[http://www.](http://www.arzneimitteltherapie.de)

[arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ jetzt mit
Volltextzugriff