

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie  
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

24. Jahrgang  
Heft 11  
November 2006

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

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Posaconazol – neues Antimykotikum aus der Klasse der Azole 378

## Nierenerkrankungen

Nephrotische Erkrankungen 382

Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz  
und älteren Patienten 391

## Fragen aus der Praxis

Clarithromycin in der Schwangerschaft? 396

## Aus Forschung & Entwicklung

Neue Arzneimittel in der Pipeline für CML 400

Paliperidon bei Schizophrenie 401

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
24. Jahrgang · Heft 11  
November 2006

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München  
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Essen  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,  
Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Freiburg  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts

LA-MED LA-Med geprüft 2006

## Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**Der stolze Preis des Fortschritts** 377

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Oliver A. Cornely, Jörg-Janne Vehreschild, Köln, und  
Andrew J. Ullmann, Mainz  
**Posaconazol – neues Antimykotikum aus der Klasse der Azole** 378

## Übersichten

Matthias Witt und Holger Schmid, München  
**Nephrotische Erkrankungen** 382  
Medikamentöse Therapie

Andreas Rank und Erhard Hiller, München  
**Therapie mit niedermolekularen Heparinen**  
**bei Niereninsuffizienz und älteren Patienten** 391

## Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen  
**Clarithromycin in der Schwangerschaft?** 396

## Referiert & kommentiert

**Klinische Studien** 398  
G-CSF nach Herzinfarkt: Keine Verbesserung beim Behandlungsergebnis  
Lungentransplantationen: Ciclosporin-Inhalation verbessert Überleben

**Aus Forschung & Entwicklung** 400  
Arzneimittel in der klinischen Entwicklung:  
Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML)  
Glioblastoma multiforme: Zielgerichtete Therapie mit Imatinib?  
Atypische Antipsychotika: Paliperidon bei Schizophrenie

**Therapiehinweise** 403  
Zielgerichtete Tumor-Therapie: Imatinib – bewährte Therapie bei CML und GIST  
Neue Impfempfehlungen der STIKO: Pneumokokken-Impfung jetzt für alle Kinder

**Impressum** 406

# Der stolze Preis des Fortschritts

**K**eine Frage, die moderne Krebstherapie ist im Wandel, und zwar weg von der unspezifisch wirkenden Chemotherapie hin zu gezielt angreifenden Therapieprinzipien. Als besonders erfolgreich gelten Substanzen, die die gestörten Signaltransduktionsketten in der Tumorzelle an mehreren Stellen hemmen oder die Gefäßneubildung blockieren. Zur Zeit wird die Onkologie von einer Lawine solcher neuer molekular gezielter Krebstherapien quasi überrollt.

Diese Entwicklung trifft ein Gesundheitssystem, das defizitär ist und mit einer ständig steigenden Ausgabendynamik konfrontiert wird. Welche finanziellen Auswirkungen neben der demographischen Entwicklung der medizinische Fortschritt gerade im Bereich der Onkologie hat, wird an der Entwicklung der Krankenhausbudgets besonders deutlich. Waren es 1995 noch etwa 5% des Medikamentenbudgets, die für Krebsmedikamente ausgegeben wurden, so sind es heute rund 20%. Die Onkologie ist dabei, die Medikamentenbudgets aufzufressen, so der Kommentar eines nicht-onkologischen Chefarzts.

Zwar haben die neuen Therapieprinzipien bisher nicht immer den großen Durchbruch bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen gebracht. Doch man wird sie kaum einem betroffenen Patienten vorenthalten können, da er mit einer Krebserkrankung immer noch einen tödlichen Ausgang assoziiert und deshalb erwartet, dass jede Innovation genutzt wird. Dies hat bereits bei einer Reihe von Tumorerkrankungen zu einer mehr als 10fachen Steigerung der Therapiekosten geführt.

Somit drängt sich die Frage auf, wie das Gesundheitssystem diese Kostenexplosion bewältigen kann. Vorrangige Aufgabe der Wissenschaft ist es, Kriterien zur Erkennung der Patienten zu erarbeiten, die wirklich von einer solchen Behandlung profitieren. Ein anderer Gesichtspunkt ist die richtige, die ausreichende Dosierung. Erste klinische Beobachtungen signalisieren, dass eventuell geringere Dosen und eine kürzere Therapiedauer

die Ergebnisse nicht verschlechtern. Angesichts der hohen Medikamentenkosten ist immer wieder auf eine wirtschaftliche Anwendung hinzuweisen und darauf zu achten, dass teure Abfälle infolge unpassender Ampullengrößen vermieden werden. Ein anderer Gesichtspunkt ist die Frage, inwieweit amerikanische Richtlinien unkritisch auf Europa übertragen werden können. Wer sich die amerikanischen Leitlinien ansieht, muss zwangsläufig den Eindruck gewinnen, dass Kosten offenbar keine Rolle spielen, und dies, obwohl etwa 40 Mio. Amerikaner gar nicht oder unterversichert sind. Doch kein Gesundheitssystem der Welt wird sich der Beantwortung einer entscheidenden Frage entziehen können, nämlich was letztendlich die Lebensverlängerung um ein Jahr kosten darf. Undiskutabel, um nicht zu sagen unethisch ist es allerdings, wenn der Arzt aufgrund des Budgetrahmens zur individuellen heimlichen Rationierung gezwungen wird. Eine Diskussion mit dem Patienten über die Kosten und die Qualität eines lebensverlängernden Jahres muss die Vertrauensbasis der Arzt-Patienten-Beziehung nachhaltig zerstören. Auch käme eine altersspezifische Rationierung in einem wohlhabenden Land wie Deutschland einer Bankrotterklärung gleich. Aber auch die Pharmaindustrie muss bei ihrer Preisgestaltung die ökonomischen Realitäten sehen und darf die Solidargemeinschaft nicht überstrapazieren.

Sollte dies alles nicht ausreichen, wird man auch über den heute gültigen Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen reden müssen. Der Ausschluss von Bagatellerkrankungen zur Finanzierung einer innovativen Tumorthherapie ist keine Rationierung, sondern eine Priorisierung. Und um die wird unser Gesundheitssystem in den nächsten Jahren wohl nicht herumkommen. Dies ist der Preis, den wir für den Fortschritt zu zahlen haben, und die Politik ist gut beraten, dies den Menschen auch offen zu sagen.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg*

# Posaconazol – neues Antimykotikum aus der Klasse der Azole

Oliver A. Cornely, Jörg-Janne Vehreschild, Köln, und Andrew J. Ullmann, Mainz

Posaconazol ist ein seit Oktober 2005 in Deutschland zugelassenes neues Triazol-Antimykotikum. Es blockiert die Ergosterol-Synthese und zeichnet sich durch ein breites Wirkungsspektrum aus, das neben *Candida* und *Aspergillus* viele seltenere Pilze umfasst. Posaconazol ist als orale Suspension erhältlich. Es ist indiziert für die Zweitlinientherapie von invasiven Aspergillosen, Fusariosen, Chromoblastomykose/Myzetom und Kokzidioidomykose bei Erwachsenen. Posaconazol bietet eine dringend benötigte Option für Patienten, die oral therapiert werden können und bisher mangels Alternative intravenös behandelt werden mussten oder aber aus Gründen der Toxizität der Antimykotika nicht behandelbar waren. Hier ersetzt es vor allem die Polyene in ihren unterschiedlichen parenteralen Formulierungen. Langzeitige Therapien sind wegen geringer Toxizität erfolgreich durchgeführt worden. Jüngst beendete noch unpublizierte Studien lassen eine Erweiterung des Zulassungsspektrums erwarten. Kongressbeiträge belegen einen klinischen Nutzen in der Therapie von Zygomycosen und in der Prophylaxe invasiver Mykosen bei Risikopatienten mit hämatologischer Grunderkrankung.

*Arzneimitteltherapie 2006;24:378–81.*

Posaconazol (Noxafil®) ist ein im Oktober 2005 in Deutschland zugelassenes, neues Triazol der zweiten Generation. Es zeichnet sich durch ein breites Wirkungsspektrum aus, das neben *Candida* und *Aspergillus* eine Vielzahl von selteneren Pilzen umfasst. Im Folgenden werden mikrobiologische und pharmakologische Eigenschaften erörtert. Darüber hinaus werden die rasch wachsenden klinischen Erkenntnisse diskutiert. Posaconazol ist bisher ausschließlich als orale Suspension erhältlich.

## Mikrobiologie

### Wirkungsmechanismus

Die Substanzgruppe der Triazole ist durch den gemeinsamen Wirkungsmechanismus charakterisiert. Alle Azole blockieren die Synthese von Ergosterol in der Membran von Pilzzellen, indem sie das Enzym 14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51 oder Erg11p) hemmen [1]. Die Struktur von Posaconazol ist der von Itraconazol sehr ähnlich. Durch die län-

gere Seitenkette von Posaconazol kann vermutlich die höhere Bindungsaffinität an CYP51 im Vergleich zu Fluconazol oder Voriconazol erklärt werden (**Abb. 1**) [2]. Posaconazol ist kein Substrat für die *FLU1*- und *MDR1*-kodierte Effluxpumpen, jedoch für die von *CDR1* und *CDR2* [2].

### Wirkungsspektrum

Die hier zitierten In-vitro-Untersuchungen basieren auf den Methoden, die durch das National Committee for Clinical Laboratory Standards (jetzt: Clinical Laboratory Standards Institute) definiert wurden. Posaconazol zeigte hierbei Aktivität gegenüber *Candida* spp., eingeschlossen solche, die gegen Fluconazol und/oder Itraconazol resistent waren [3]. Es wurde ferner In-vitro-Aktivität gegenüber *Aspergillus* spp., Zygomyceten, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides* spp., Histoplasma, *Fusarium* spp. und *Trichosporon* spp. gezeigt [3–6]. Unterhalb einer minimalen Hemmkonzentration (MHK)

von 1  $\mu$ g/ml inhibierte Posaconazol das Wachstum von 98 % der untersuchten *Aspergillus*-Isolate, alle *Cryptococcus neoformans*- und *Saccharomyces cerevisiae*- und nahezu alle *Candida*-Isolate. *Candida glabrata* und *Candida pelliculosa* wurden bei einer Konzentration von 1  $\mu$ g/ml zu 80 % bzw. 44 % inhibiert [3, 6, 7]. Multiple Mutationen des *erg11*-Gens sind notwendig, um die Empfindlichkeit von *Candida albicans* gegenüber Posaconazol zu reduzieren [8]. *Candida*-Isolate mit reduzierter Sensitivität gegenüber Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol wiesen gegenüber Po-

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver A. Cornely, Jörg-Janne Vehreschild, Klinikum der Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Klinisches Studienzentrum Infektiologie II, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, E-Mail: Oliver.cornely@uni-koeln.de  
Dr. med. Andrew J. Ullmann, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz

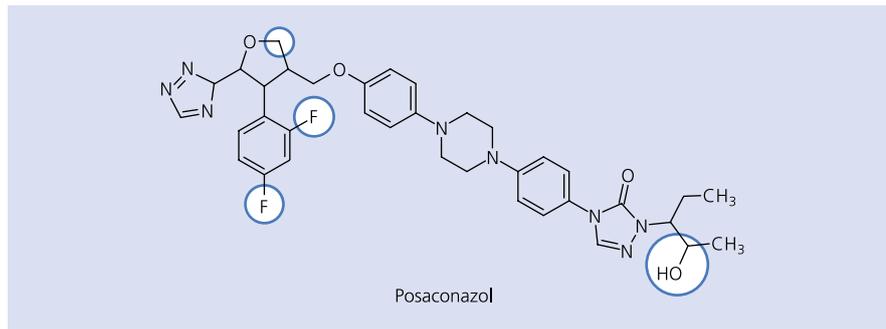


Abb. 1. Strukturformel des Triazols Posaconazol: Hervorgehoben sind die strukturellen Unterschiede zu Itraconazol

saconazol in vitro weiterhin Aktivität auf [9].

### Pharmakokinetik

Posaconazol wurde in klinischen Studien überwiegend als orale Suspension eingesetzt, da die Tablette eine deutlich schlechtere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Suspension aufwies. In der Regel wurden 800 mg Suspension täglich verabreicht. Die Resorption von Posaconazol unterliegt einem Sättigungsmechanismus. Einzeldosierungen über 800 mg führten zu keinem weiteren Konzentrationsanstieg im Plasma [10]. Wird die Tagesdosis aufgeteilt, so erreicht man eine höhere Exposition [11]. Wird Posaconazol zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, so erhöht sich die Exposition weiter [12, 13]. Posaconazol zeichnet sich durch ein großes Verteilungsvolumen aus und verfügt über eine hohe Eiweißbindung [14]. Eine intravenöse Formulierung befindet sich in Phase II der klinischen Entwicklung. Neben Verträglichkeit und Effektivität werden erstmals unterschiedliche Dosierungen dieser Darreichungsform im Patienten untersucht.

Posaconazol wird hauptsächlich durch das UDP-Glucuronosyltransferase-(UGT-)System metabolisiert. Die entstehenden Glucuronidkonjugate sind antimykotisch inaktiv. Eliminiert wird Posaconazol überwiegend fäkal. Geringere Mengen sind im Urin nachweisbar [14].

Die pharmakokinetischen Parameter von Posaconazol sind von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit unabhängig. In Studien haben sich bei

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede gezeigt [15]. Daten über Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

Posaconazol ist kein Substrat, aber ein Inhibitor des Cytochrom-P450-Systems, betroffen ist hiervon das Isoenzym CYP3A4 [16]. Andere Isoenzyme werden durch Posaconazol nicht inhibiert. Klinische Studien haben aber gezeigt, dass bei gemeinsamer Gabe von Posaconazol mit Tacrolimus und Ciclosporin eine regelmäßige Konzentrationsmessung dieser Substanzen erfolgen muss. Ciclosporin muss dann in der Regel bis zu einem Drittel niedriger dosiert werden. Weitere Interaktionen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

### Verträglichkeit

Über die Verträglichkeit von Posaconazol liegen wenige Publikationen vor, aber in verschiedenen offenen Phase-III-Studien zeigte Posaconazol ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil. Posaconazol-bedingte Nebenwirkungen wurden in einer Studie bei 9% aller Patienten angegeben. Hauptsächlich handelte es sich um Übelkeit und Erbrechen. Bei 3% der Patienten traten Leberwert-Erhöhungen auf [17]. Elektrokardiographische Untersuchungen im Rahmen zweier randomisierter Studien ließen keine signifikanten QTc-Verlängerungen erkennen. Das Nebenwirkungsprofil entsprach in Art und Häufigkeit dem von Fluconazol [17, 18]. In einer Analyse der gepoolten Daten von Phase-II- und -III-Studien wurde gezeigt, dass das Risiko für Nebenwirkungen

bei der Therapie mit Posaconazol über 6 Monate oder länger verglichen mit der Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten nicht erhöht war [28]. Zur Verträglichkeit von Posaconazol werden neben der Vollpublikation der genannten Arbeiten weitere Daten erwartet.

### Klinische Aktivität

Die Aktivität der oralen Suspension bei Patienten mit nachgewiesener und wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion wurde in einer großen offenen multi-zentrischen Phase-III-Studie untersucht. In dieser Studie wurden 330 Patienten mit Posaconazol bis zu 12 Monate therapiert [19]. Die Mehrzahl dieser Patienten (86%) hatte eine refraktäre Erkrankung, hauptsächlich gegen Amphotericin B, teils gegen Itraconazol. Bei Patienten mit invasiver Aspergillose erreichte Posaconazol eine Ansprechrate von 42%. Gegenüber der externen Kontrollgruppe lag eine signifikant bessere Ansprechrate vor. Neben der invasiven Aspergillose wurden invasive Mykosen durch Fusarien und Zygomyceten ebenfalls erfolgreich behandelt [20–22]. Für die Letztgenannten lagen die Ansprechraten bei 60%. Posaconazol ist die erste oral verfügbare Substanz mit Wirksamkeit gegen Zygomyceten und stellt für diese Patientengruppe einen besonderen Fortschritt dar. In weiteren Studien wurden Therapieerfolge gegenüber der Chromoblastomykose und dem Myzetom [23], der Kokzidioidomykose und der Histoplasmose erzielt [24].

Ferner wurden mehrere Studien zur Wirksamkeit bei Candida-Infektionen durchgeführt. Bei der oralen Candidiasis wurde im randomisierten Vergleich mit dem Standardtherapeutikum Fluconazol eine gleich gute klinische Wirksamkeit erzielt. Das Nebenwirkungsprofil war ebenfalls vergleichbar [25]. Ein Einsatz von Posaconazol bei oberflächlichen Candida-Infektionen ist jedoch eher bei therapierefraktären Erkrankungen sinnvoll. Eine entsprechende Studie mit Patienten mit Fluconazol- und/oder Itraconazol-refraktären Erkrankungen

Tab. 1. Gesicherte und potenzielle Interaktionen zwischen Posaconazol und anderen Medikamenten

Substanz	Resultat der Interaktion	Empfehlung
Antazida	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Astemizol	Astemizol ↑	Kontraindiziert
Atazanavir	Atazanavir ↑	Atazanavir-Drug-Monitoring
Atorvastatin	Atorvastatin ↑	Kontraindiziert
Carbamazepin	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Chinidin	Chinidin ↑	Kontraindiziert
Cimetidin	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Cisaprid	Cisaprid ↑	Kontraindiziert
Ciclosporin	Ciclosporin ↑	Ciclosporin-Drug-Monitoring
Digoxin	Digoxin ↑	Digoxin-Spiegelkontrolle insbesondere, wenn Posaconazol an- oder abgesetzt wird
Diltiazem	Diltiazem ↑	Ggf. Dosisanpassung anhand von Nebenwirkungen
Efavirenz	Efavirenz ↑	Efavirenz-Drug-Monitoring
Ergot-Alkaloide	Ergot-Alkaloide ↑	Kontraindiziert
Glipizide	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Halofantrin	Halofantrin ↑	Kontraindiziert
Indinavir	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Koffein	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Lamivudin	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Lovastatin	Lovastatin ↑	Kontraindiziert
Midazolam	Midazolam ↑	Klinisches Monitoring der Wirkung, ggf. Dosisreduktion von Midazolam
Nifedipin	Nifedipin ↑	Ggf. Dosisanpassung anhand von Nebenwirkungen
Phenobarbital	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Phenytoin	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Omeprazol	Omeprazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Pimozid	Pimozid ↑	Kontraindiziert
Primidon	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Chinidin	Chinidin ↑	Kontraindiziert
Ranitidin	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden
Rifabutin	Rifabutin ↑ Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden, Posaconazol-Drug-Monitoring
Rifampicin	Posaconazol ↓	Gemeinsame Gabe vermeiden, Posaconazol-Drug-Monitoring
Ritonavir	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich
Simvastatin	Simvastatin ↑	Kontraindiziert
Sirolimus	Sirolimus ↑	Sirolimus-Drug-Monitoring
Tacrolimus	Tacrolimus ↑	Etwa 30%ige Tacrolimus-Dosisreduktion gemäß Drug-Monitoring
Terfenadin	Terfenadin ↑	Kontraindiziert
Triazolam	Terfenadin ↑	Kontraindiziert
Verapamil	Verapamil ↑	Ggf. Dosisanpassung anhand von Nebenwirkungen
Vinca-Alkaloide	Vinca-Alkaloide ↑	Kontraindiziert
Zidovudin	Keine Auswirkungen	Keine Anpassung erforderlich

wurde als Kongressbeitrag vorgestellt [26]. Die Ansprechrate lag bei Isolat, die gegenüber beiden Azolen resistent waren, bei 73 %, so dass dem Kliniker eine zusätzliche Option in der Zweit- und Drittlinientherapie zur Verfügung stehen könnte.

Ein dem Kliniker vertrautes Problem ist die im Rahmen einer nicht ausreichend therapierbaren HIV-Infektion erforderliche Langzeittherapie. Auch dieses therapeutische Feld ist in einer Studie berücksichtigt worden, deren Ergebnisse jedoch noch nicht vorliegen.

Klinische Aktivität hat sich ferner in zwei Studien zur antimykotischen Prophylaxe gezeigt. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom konnte die Gesamtsterblichkeit gegenüber einer Fluconazol- oder Itraconazol-Prophylaxe reduziert werden [27]. Nach allogener Stammzelltransplantation verhinderte Posaconazol effektiver als Fluconazol invasive Mykosen [17].

### Indikationen und Dosierung

Posaconazol erhielt im Oktober 2005 die Zulassung in Europa. Das Zulassungsprofil beinhaltet die Therapie von invasiven Aspergillose, Fusariosen, Chromoblastomykose/Myzetom und Kokzidioidomykose bei Erwachsenen mit refraktärer Erkrankung oder Intoleranz zur antimykotischen Standardtherapie. Die empfohlenen Dosierungen sind 2-mal 400 mg oder, falls der Patient nicht ausreichend essen kann, 4-mal 200 mg täglich.

Eine Erweiterung des Zulassungsprofils wird erwartet: Im September 2006 erhielt Posaconazol eine positive Empfehlung für die Erstlinientherapie von oropharyngealen Candida-Infektionen bei schwer kranken oder immunkompromittierten Patienten, bei denen eine topische Behandlung wenig Erfolg versprechend ist. Weiterhin wurde eine positive Empfehlung für die antimykotische Prophylaxe bei schwer immungeschwächten Patienten ausgesprochen (Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom, die eine intensive Chemotherapie erhalten, und Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation, die aufgrund einer Graft-versus-Host-Reaktion unter Immunsuppression stehen).

### Therapeutischer Stellenwert

Bei Patienten, die oral therapiert werden können, bietet Posaconazol eine weitere Option in den genannten Zweitlinien-Indikationen. Hier ersetzt es vor allem die Polyene in ihren unterschiedlichen intravenösen Formulierungen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Posaconazole – a new antifungal of the azole class**

Posaconazole (Noxafil®) is a triazole marketed in Germany since October 2005. It inhibits ergosterol synthesis leading to a broad spectrum of activity including aspergillus, candida and a number of rare fungi. Posaconazole is available as oral suspension and is indicated as a second line treatment for aspergillosis, fusariosis, chromoblastomycosis/mycetoma and coccidioidomycosis in adults. Posaconazole is an option urgently needed for patients able to swallow, but being treated intravenously due to the narrow spectrum of activity of oral antifungals or for toxicity reasons. In these cases posaconazole is likely to replace the various parenteral polyene formulations. Long term treatment has successfully been conducted reflecting the low toxicity profile. Recently completed clinical trials may lead to other indications such as treatment of zygomycoses and antifungal prophylaxis in patients at risk with underlying haematological diseases. **Keywords:** Posaconazole, antifungal, azole, aspergillosis, zygomycosis

**Literatur**

- Munayyer HK, et al. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14alpha-demethylation in yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3690–6.
- Xiao L, et al. Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14alpha-sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:568–74.
- Pfaller MA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003;41:78–83.
- Barchiesi F, et al. Activity of the new antifungal triazole, posaconazole, against *Cryptococcus neoformans*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:769–73.
- Cacciapuoti A, et al. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2017–22.
- Pfaller MA, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1032–7.
- Pfaller MA, Messer S, Jones RN. Activity of a new triazole, Sch 56592, compared with those of four other antifungal agents tested against clinical isolates of *Candida* spp. and *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:233–5.
- Li X, et al. Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:74–80.
- Pfaller MA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:201–5.
- Courtney R, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2788–95.
- Ullmann AJ, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:658–66.
- Courtney R, et al. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:804–8.
- Ezzet F, et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:211–20.
- Krieter P, et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3543–51.
- Courtney R, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol* 2005;45:185–92.
- Wexler D, et al. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Eur J Pharm Sci* 2004;21:645–53.
- Ullmann AJ, et al. Posaconazole vs fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Washington DC, USA, 2005.
- Cornely OA, et al. Posaconazole vs standard azole therapy for prophylaxis of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients: Results of a randomized, multicenter trial. 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Atlanta, USA, 2005.
- Walsh TJ, et al. Posaconazole for treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: An externally controlled blinded trial. The American Society of Hematology. 45th Annual Meeting and Exposition; San Diego, 2003.
- van Burik JA, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:61–5.
- Greenberg RN, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126–33.
- Raad II, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42:1398–403.
- Negróni R, et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:339–46.
- Keating GM. Posaconazole. *Drugs* 2005;65:1553–67; discussion 1568–9.
- Vazquez JA, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42:1179–86.
- Skiest DJ, et al. Open-label trial of posaconazole for azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS subjects: Final analysis. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Washington DC, USA, 2004.
- Cornely OA, et al. Posaconazole vs standard azoles as antifungal prophylaxis in neutropenic patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: Impact on mortality. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA, 2005.
- Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:1726–34.

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

# Nephrotische Erkrankungen

## Medikamentöse Therapie

Matthias Witt und Holger Schmid, München

Das primäre idiopathische nephrotische Syndrom beim Erwachsenen sollte durch eine Nierenbiopsie weiter abgeklärt werden. Die wichtigsten glomerulären Läsionen sind die membranöse Glomerulopathie, die Minimal-Change-Glomerulopathie, die fokal-segmentale Glomerulosklerose und membranproliferative Glomerulonephritiden.

Bei der symptomatischen Therapie dieser mit einem nephrotischen Syndrom assoziierten Erkrankungen steht die Reduktion der Proteinurie in den nichtnephrotischen Bereich, im Idealfall <500 mg/Tag, im Mittelpunkt. Einer effektiven antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Die Therapie wird ergänzt durch diätetische Maßnahmen, eine konsequente kardiovaskuläre Risikoprävention und Infektprophylaxe. Gering ausgeprägte und subjektiv nicht störende Ödeme sollten nicht therapiert werden. Bei Auftreten von thromboembolischen Komplikationen besteht die Indikation für eine orale Antikoagulation.

Die spezielle Therapie des primären nephrotischen Syndroms richtet sich nach dem histopathologischen Korrelat der glomerulären Läsion in der Nierenbiopsie und sollte erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Der Verlauf der membranösen Glomerulopathie ist sehr variabel – es fehlen allgemeingültige Therapieempfehlungen. Vor Beginn einer Therapie ist eine Risikostratifizierung

unabdingbar, die immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden in Kombination mit Chlorambucil oder Cyclophosphamid sollte nur nach genauer Risikoabschätzung eingeleitet werden. Therapie der Wahl der Minimal-Change-Glomerulopathie sind Glucocorticoide, die häufig zur kompletten Remission führen. Die primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose führt unbehandelt zum terminalen Nierenversagen. Glucocorticoid-Resistenz und Glucocorticoid-Abhängigkeit erfordern häufig eine immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin, Cyclophosphamid oder Tacrolimus. Für die primäre membranproliferative Glomerulonephritis sind Therapieversuche unter anderem mit Glucocorticoiden und Thrombozytenfunktionshemmern beschrieben, allgemeingültige Therapieempfehlungen können jedoch nicht ausgesprochen werden.

*Arzneimitteltherapie 2006;24:382–90.*

### Das primäre nephrotische Syndrom

Das nephrotische Syndrom dient als klinischer Oberbegriff für eine Reihe verschiedener Erkrankungen innerhalb der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, dem Glomerulum. Dabei führt eine erhöhte Permeabilität der glomerulären Kapillaren für Plasmaproteine zu einem konsekutiven Proteinverlust im Urin. Bis heute existiert keine einheitliche Definition des nephrotischen Syndroms, jedoch wird in der Regel der Nachweis einer Proteinurie von mehr als 3,5 g/Tag pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche gefordert.

Die Schädigung der glomerulären Kapillaren kann durch Immunkomplexbildung, Zytokine oder Ablagerung abnormer Immunglobuline erfolgen. Klinisch äußert sich der Proteinverlust durch das Auftreten von Ödemen, die durch den verminderten kolloidosmotischen Druck infolge des Albuminverlusts und durch eine primäre Natriumionenretention entstehen. Sekundär kommt es dabei zu Hyperlipidämie sowie einem prothrombotischen Zustand.

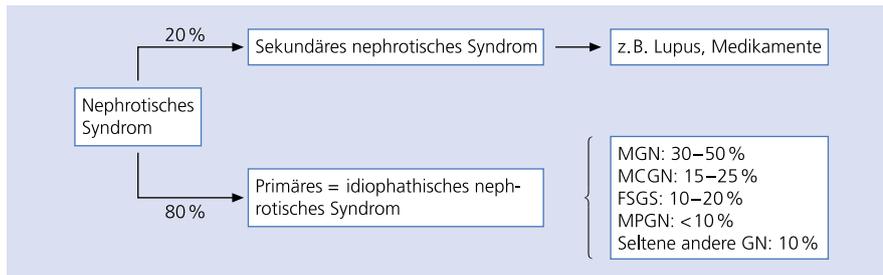
Entscheidend für die Therapie des nephrotischen Syndroms ist, dass unterschieden wird zwischen primärem idiopathischem und sekundärem nephrotischem Syndrom, das auf dem Boden zahlreicher Noxen und bei vielen Systemerkrankungen auftreten kann.

In etwa 70 bis 80% der Fälle liegt ein primäres nephrotisches Syndrom vor. Die wichtigsten mit einem primären idiopathischen nephrotischen Syndrom einhergehenden glomerulären Läsionen sind:

- Membranöse Glomerulopathie (MGN)
- Minimal-Change-Glomerulopathie (MCGN)
- Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)
- Membranproliferative Glomerulonephritiden (MPGN)
- Andere proliferative Glomerulonephritisformen (Abb. 1)

Zur Sicherung der Diagnose, Therapieentscheidung und Prognosebeurteilung ist insbesondere beim idiopathischen

*Dr. med. Dipl. Biol. Holger Schmid, Dr. Matthias Witt, Medizinische Poliklinik, Nephrologisches Zentrum, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstraße 8a, 80336 München, E-Mail: holger.schmid@lrz.uni-muenchen.de*



**Abb. 1. Einteilung des nephrotischen Syndroms**

Das nephrotische Syndrom kann in ein primäres, idiopathisches und ein sekundäres nephrotisches Syndrom untergliedert werden. Die häufigsten mit einem primären nephrotischen Syndrom einhergehenden glomerulären Läsionen sind die membranöse Glomerulopathie (MGN), die Minimal-Change-Glomerulopathie (MCGN), die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) und die membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN). Ein sekundäres nephrotisches Syndrom kann auf dem Boden zahlreicher Noxen und bei vielen Systemerkrankungen auftreten.

**Tab. 1. Übersicht wichtiger allgemeingültiger symptomatischer Therapieprinzipien bei Patienten mit nephrotischem Syndrom**

Die Behandlung der Proteinurie steht im Vordergrund: Ziel ist eine Reduktion der Proteinurie in den nicht nephrotischen Bereich
Eine effektive Blutdrucksenkung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ist wichtigster Bestandteil der antiproteinurischen Therapie
Diätetische Maßnahmen und Modifikationen des Lebensstils können zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie beitragen
Eine Therapie gering ausgeprägter und subjektiv nicht störender Ödeme sollte nicht erfolgen
Bei Auftreten von thromboembolischen Komplikationen ist eine orale Antikoagulations-Therapie indiziert
Alle Patienten mit einer Glucocorticoid-Therapie sollten eine Osteoporose-Prophylaxe mit 880 I.E./d Vitamin D und 1 000 mg/d Calciumionen erhalten

nephrotischen Syndrom die Durchführung einer *Nierenbiopsie* indiziert. Histologisch zeigt sich bei Kindern am häufigsten eine Minimal-Change-Glomerulopathie, bei Erwachsenen eine membranöse Glomerulopathie. Die Pathogenese und Differenzialdiagnose der mit einem nephrotischen Syndrom assoziierten glomerulären Läsionen ist nicht Thema dieser Übersicht, es sei auf eine Übersichtsarbeit verwiesen [1].

## Symptomatische Therapie

Im Nachfolgenden wird auf allgemein gültige Therapieprinzipien eingegangen, die prinzipiell bei jedem Patienten mit nephrotischem Syndrom unabhängig von der Genese der Erkrankung angewendet oder erwogen werden sollten (Tab. 1).

## Reduktion der Proteinurie

Bei chronischen Nierenerkrankungen *korreliert* die Höhe der Proteinurie mit dem Risiko einer progredienten und ir-

reversiblen *Nierenfunktionsverschlechterung*. Ausnahmen sind Glomerulopathien mit hochselektiver Proteinurie, wie die Minimal-Change-Glomerulopathie und seltene Formen hereditärer Glomerulopathien. Das Ausmaß der Proteinurie ist somit ein entscheidender Marker für die Prognose der Nierenerkrankung. In der MDRD (Modification of diet in renal disease study)-Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der Proteinurie um 1 g/Tag nach vier Monaten antiproteinurischer Therapie auch der Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vermindert werden kann [2].

Im *Zentrum* der *Behandlung* aller nephrotischer Erkrankungen steht daher die Reduktion der Proteinurie in den nicht nephrotischen Bereich, im Idealfall <500 mg/Tag. Damit sollte jeder Patient mit einer chronischen Nierenerkrankung, auch jene mit nur gering ausgeprägter Proteinurie, eine frühzeitige antiproteinurische Therapie erhalten.

## Effektive Blutdrucksenkung

In drei großen randomisierten Studien wurde der positive Nutzen einer Blutdruck-Senkung auf die Reduktion der Proteinurie nachgewiesen [2–4]. Bei Senkung des Blutdrucks auf Zielwerte von 125 mmHg systolisch kam es zusammenfassend zu einer *Reduktion der Proteinurie* um 50 % bzw. zu keinem Anstieg der Proteinurie wie in den unbehandelten Kontrollgruppen.

Nicht medikamentöse Maßnahmen der Blutdruck-Senkung bestehen vor allem in Modifikationen des Lebensstils:

- Reduzierte Kochsalzzufuhr
- Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- Reduzierter Alkoholkonsum

## ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Bei der medikamentösen Therapie sind *ACE-Hemmer* und *Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten* Therapeutika der ersten Wahl. Dabei werden ACE-Hemmer wegen ihres auf breiterer Basis nachgewiesenen kardioprotektiven Nutzens (noch) den Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten vorgezogen [5].

ACE-Hemmer können die Proteinurie um etwa 30 % reduzieren. Durch eine gleichzeitige salzarme Diät, eine niedrige Proteinaufnahme, eine diuretische Therapie und eine CSE-Hemmer-Therapie kann der antiproteinurische Effekt der ACE-Hemmer verstärkt werden. Je höher die Proteinurie ist, desto ausgeprägter ist auch der Nutzen einer ACE-Hemmer-Therapie auf die Proteinurie und die Progression der Nierenerkrankung [6]. ACE-Hemmer werden auch bei einem Creatinin-Wert >3 mg/dl im Allgemeinen gut toleriert, eine Hyperkaliämie lässt sich in der Regel diätetisch durch reduzierte Kaliumsalzzufuhr oder eine zusätzliche diuretische Therapie kontrollieren. Der antiproteinurische Effekt wurde in Studien bisher für vier ACE-Hemmer in bereits niedriger Dosierung nachgewiesen, der Trend in der Praxis geht aber zur maximal tolerierten Dosis als Erhaltungsdosis [z. B. 7]. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind vor allem bei Patienten indiziert, die ACE-Hemmer nicht vertragen. In großen Studien konnte der antiprote-

inurische und renoprotektive Effekt von Losartan (Lorzaar®) und Irbesartan (Aprovel®, Karvea®) vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie nachgewiesen werden [8, 9]. Weniger Daten existieren zur Kardioprotektion durch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, weswegen im Allgemeinen ACE-Hemmer als erste Wahl gelten. Wie bei den ACE-Hemmern wird auch für die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eine maximal tolerierte Dosis als Erhaltungsdosis empfohlen. Die *Kombination aus ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonist* bei der Therapie der Proteinurie hat ihre positive Wirkung klar gezeigt und kann für ausgewählte Fälle empfohlen werden, bei denen es bei einer ausdosierten ACE-Hemmer-Therapie nicht zur gewünschten Reduktion der Proteinurie kommt.

Obwohl eine Optimierung des Blutdrucks zu einer Reduktion der Proteinurie führt, hat sich der Einsatz von Dihydropyridin-Calciumkanalblockern als nicht nützlich für die Behandlung der Proteinurie erwiesen [9]. *Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker*, wie Verapamil (z. B. Isoptin®) und Diltiazem (z. B. Dilzem®), konnten dagegen einen antiproteinurischen Effekt zeigen und spielen als Reservepräparate bei hypertensiven Patienten, die einer antihypertensiven Vierfach-Therapie bedürfen, eine gewisse Rolle.

In der AASK (African-American study of kidney disease and hypertension)-Studie zeigte Metoprolol (z. B. Lopresor®) einen ähnlich guten antiproteinurischen Effekt wie Ramipril (z. B. Delix®), so dass auch *Betablocker* sinnvoll in der Kombinationstherapie des nephrotischen Syndroms angewendet werden können [4].

#### Nicht medikamentöse Maßnahmen

Diätetische Maßnahmen und Modifikationen des Lebensstils können zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie beitragen.

Eine Reduktion der Proteinzufuhr um die Hälfte der üblicherweise zugeführten 1,0 bis 1,5 g/kg ideales Körpergewicht (KG) auf 0,7 g/kg KG kann die

Proteinurie um bis zu 50 % reduzieren [10]. Pflanzliches Soja-Protein statt tierischer Proteine ist zusätzlich von anti-proteinurischem Nutzen und scheint die Glomerulosklerose zu hemmen.

Ferner sollte auf eine reduzierte Kochsalzzufuhr geachtet werden, da eine hohe Kochsalzzufuhr den antiproteinurischen Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie fast komplett unterdrücken kann. Ziel ist eine Kochsalzzufuhr von maximal 5 g/Tag (üblicherweise 10 g/Tag). Eine kontrollierte Flüssigkeitszunahme scheint ebenfalls positiven Einfluss auf die GFR zu haben: In der MDRD-Studie A konnte eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Urinvolumens und der Proteinurie gezeigt werden.

Weiterhin sind Nicotinkonsum [11] und Übergewicht [12] offenbar positiv mit Proteinurie und schnellerer Progression einer Niereninsuffizienz assoziiert. In kontrollierten klinischen Studien führte auch eine Lipid-senkende Therapie, etwa mit CSE-Hemmern, zu einer Reduktion der Proteinurie, insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern. Ein etablierter Ziel-Wert des LDL-Cholesterols, ähnlich wie bei der koronaren Herzerkrankung, lässt sich aber bisher noch nicht exakt benennen.

#### Ödembildung

Gering ausgeprägte und subjektiv nicht störende Ödeme sollten nicht behandelt werden. Im Fall einer stark ausgeprägten Ödembildung durch persistierende Proteinurie trotz ACE-Hemmer- oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Therapie und gegebenenfalls immunsuppressiver Therapie kann durch Reduzierung der alimentären Kochsalzzufuhr auf maximal 5 g täglich der Ödembildung entgegengewirkt werden. Darüber hinaus können Ödeme mit einer Diuretika-Therapie ausgeschwemmt werden. Gut wirksam sind *Schleifendiuretika*, wie Furosemid (z. B. Lasix®) oder Torasemid (z. B. Unat®). Durch Bindung der Diuretika an Albumine im Tubuluslumen liegt initial nur ein geringer Anteil pharmakologisch wirksam vor, so dass häufig eine höhere Diuretika-Dosis

benötigt wird, ehe eine suffiziente Natriurese einsetzt. Der Therapieerfolg wird klinisch und anhand des Gewichtsverlaufs kontrolliert, wobei nicht mehr als 1 kg täglich ausgeschwemmt werden sollte. Bei unzureichender Diurese mit einem Schleifendiuretikum kann eine sequenzielle Tubulusblockade durch Zugabe eines *Thiazid-Diuretikums* erfolgen. Bei fehlendem Effekt einer sequenziellen Tubulusblockade kann die Gabe von Albumin in Kombination mit Furosemid über drei bis vier Tage versucht werden (pro 1 g Albumin 5 mg Furosemid).

#### Thromboembolische Komplikationen

Bei Auftreten von thromboembolischen Komplikationen besteht die *Indikation* für eine orale Antikoagulation. Der Stellenwert einer *prophylaktischen Antikoagulation* bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist dagegen unklar und offenbar nur bei Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse gerechtfertigt. Hierzu zählen stattgehabte Thrombosen oder Embolien, ein Serumalbumin-Spiegel <2,0 g/l, ausgeprägte Ödeme zu Beginn der diuretischen Therapie oder ein Antithrombin-III-Abfall <70 % der Norm. Insbesondere bei Patienten mit einem nephrotischen Syndrom auf dem Boden einer membranösen Glomerulopathie, die mit einem besonders hohen Thromboserisiko vor allem der Nierenvene behaftet ist, ist eine prophylaktische Antikoagulation möglicherweise sinnvoll. Die Dauer der Antikoagulation ist umstritten, einige Autoren befürworten eine Antikoagulation für die Dauer der Proteinurie [13].

#### Infektionen

Patienten mit nephrotischem Syndrom neigen wahrscheinlich aufgrund des renalen Immunglobulinverlusts vermehrt zu Infekten (insbesondere Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae* und *E. coli*). Vor allem bei Kindern und älteren Patienten ist daher eine Pneumokokken-Impfung zu diskutieren.

## Osteoporose

Alle Patienten mit einer Glucocorticoid-Therapie sollten eine Osteoporose-Prophylaxe mit Vitamin D (880 I.E./d) und Calciumionen (1 000 mg/d) erhalten. Bei einer Glucocorticoid-Therapie von 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent oder mehr für sechs Monate oder länger ist gemäß gültigen Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie außerdem eine Knochendichtemessung indiziert. Bei manifester Osteoporose ist in Abhängigkeit von dem Grad der Niereninsuffizienz auch eine Therapie mit Bisphosphonaten in Erwägung zu ziehen.

## Blutzuckerentgleisung

Bei hoch dosierter Glucocorticoid-Therapie kommt es regelmäßig zur Hyperglykämie mit Gefahr der Blutzuckerentgleisung. Daher sollte im Rahmen der kardiovaskulären Risikoprävention frühzeitig eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum oder eine Insulin-Therapie eingeleitet werden.

## Spezielle Therapie

Neben diesen allgemeinen Therapieempfehlungen zur symptomatischen Behandlung des nephrotischen Syndroms werden im Folgenden Therapieansätze dargestellt, die auf die in der Nierenbiopsie des Erwachsenen diagnostizierte glomeruläre Erkrankung ausgerichtet sind und in der Regel von erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

## Membranöse Glomerulopathie

Die membranöse Glomerulopathie, eine durch *Immunkomplexablagerungen* in den glomerulären Basalmembranen bedingte Erkrankung der glomerulären Kapillaren, ist mit 30 bis 50 % die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. 80 % der Patienten mit einer idiopathischen membranösen Glomerulopathie entwickeln ein nephrotisches Syndrom. Eine sekundäre Genese auf dem Boden einer Autoimmunerkrankung (z. B. Lupus erythematodes), Infektion (z. B. Hepa-

titis B) oder Paraneoplasie (Kolon- oder Bronchialkarzinom) ist nicht zuletzt wegen der therapeutischen Konsequenzen auszuschließen.

Bei der idiopathischen membranösen Glomerulopathie bestehen nach derzeitigem Wissensstand noch erhebliche Schwierigkeiten, allgemeingültige Therapieempfehlungen auszusprechen (**Tab. 2**). Der Krankheitsverlauf ist *sehr variabel* und mit einer hohen Rate an Spontanremissionen (bis zu 30 % der Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulopathie) verbunden. Bei etwa 30 % der Patienten bleibt die Nierenfunktion trotz persistierender Proteinurie stabil und weitere 30 % der Patienten zeigen innerhalb von zehn Jahren einen progredienten renalen Funktionsverlust bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz.

Vor diesem Hintergrund müssen auch Nebenwirkungen der zytotoxischen Therapie berücksichtigt werden. So wurden nach einer kumulativen Cyclophosphamid-Dosis von 100 g bei 5 % der Patienten nach zehn Jahren Blasen-tumoren beobachtet [14].

Das therapeutische Dilemma belegt auch eine 2004 durchgeführte Metaanalyse, in der 18 ausgewählte, randomisierte und kontrollierte Studien mit insgesamt über 1 000 Patienten mit histologisch gesicherter membranöser Glo-

merulopathie ausgewertet wurden [15]. Für Endpunkte, wie terminale Niereninsuffizienz und Proteinurie, zeigte sich letztlich kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe. Eine orale Therapie mit *Glucocorticoiden* brachte keinen Vorteil. *Alkylanzien*, wie Cyclophosphamid (Endoxan®) und Chlorambucil (Leukeran®), zeigten Vorteile in der Remissions-Induktion, obwohl sich kein Nutzen zeigte, wenn man Patienten mit guter Nierenfunktion ausschloss. Trotz einer Reduktion der Proteinurie durch Alkylanzien ergaben sich letztlich keine signifikanten Unterschiede im Nierenüberleben. Keine signifikanten Daten ergaben sich für *Ciclosporin* (z. B. Sandimmun®), für das sich zumindest ein Trend in Richtung Remissionsinduktion abzeichnete.

Dem Beginn einer Therapie bei der membranösen Glomerulopathie sollte somit unbedingt eine *Risikostratifizierung* vorangehen. Einige Autoren befürworten die *Verlaufsbeobachtung* des Patienten für vier bis sechs Monate bei einer symptomatischen Therapie, bevor der Einsatz einer zytotoxischen Therapie erwogen wird. Etablierte Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf der membranösen Glomerulopathie sind:

- Männliches Geschlecht
- Alter < 50 Jahre

**Tab. 2. Membranöse Glomerulopathie – Krankheitsverlauf und Therapieempfehlungen**

Sehr variabler Krankheitsverlauf	Bis zu 30 % Spontanremissionen Bei etwa 30 % der Patienten Nierenfunktion trotz persistierender Proteinurie stabil Bei weiteren 30 % der Patienten fortschreitender renaler Funktionsverlust bis hin zu terminaler Niereninsuffizienz (innerhalb von zehn Jahren)
Risikostratifizierung der Patienten vor Therapiebeginn unbedingt erforderlich	Etablierte Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf: Männliches Geschlecht Alter > 50 Jahre Höhe Proteinurie (> 10 g/Tag) Erhöhter Serumcreatinin-Wert bei Diagnose Nachweis glomerulärer Vernarbungen und tubulointerstitieller Läsionen bei Nierenbiopsie
Therapieempfehlungen richten sich nach dem Risiko für einen progressiven Verlauf, 3 Risikogruppen lassen sich unterscheiden	Patienten mit <b>geringem</b> Risiko: gute Langzeitprognose, keine immunsuppressive Therapie, regelmäßige Kontrolle, Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (siehe Abschnitt symptomatische Therapie) Patienten mit <b>mittlerem</b> Risiko: symptomatische Therapie mit Diuretika und ACE-Hemmern, Verlaufsbeobachtung, gegebenenfalls immunsuppressive Therapie Patienten mit <b>hohem</b> Risiko: symptomatische Therapie plus immunsuppressive Therapie

- Höhe der Proteinurie (> 10 g/Tag)
- Erhöhter Serumcreatinin-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Nachweis glomerulärer Vernarbungen und tubulointerstitieller Läsionen in der Nierenbiopsie

Der Nachweis von Beta<sub>2</sub>-Mikroglobulin im Urin ist ein möglicher Prädiktor für eine progressive Erkrankung. Eine gute Prognose ist dagegen bei Medikamenten-induzierten Formen der membranösen Glomerulopathie zu erwarten. Die Sorge, dass während der sechsmonatigen Beobachtungsphase wertvolle Zeit für eine Therapie bei Patienten mit potenziell schlechter Prognose ungenutzt verstreicht, scheint aufgrund der aktuellen Datenlage unbegründet [16].

### Risikogruppen

Bei der membranösen Glomerulopathie lassen sich drei Risikogruppen unterscheiden. Patienten mit *geringem Risiko* für eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung (Proteinurie <3,5 g/Tag, kein nephrotisches Syndrom, GFR und Serumcreatinin-Wert durchgehend normal) sollten angesichts der guten Langzeitprognose *nicht immunsuppressiv* behandelt werden. Eine regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, GFR und Proteinurie ist aber wichtig zur Reevaluation des Risikoprofils. Bei diesen Patienten sollte mit und ohne arterielle Hypertonie eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wie geschildert begonnen werden.

Patienten mit *mittlerem Risiko* einer progredienten Nierenfunktionsverschlechterung (Proteinurie 3,5 bis 8 g/Tag, eingeschränkte Nierenfunktion mit erhöhtem Serumcreatinin-Wert oder eingeschränkter GFR) sollten zunächst *symptomatisch* mit *Diuretika* und *ACE-Hemmern* behandelt und im Verlauf beobachtet werden. Bis zu 65 % dieser Patienten erreichen eine komplette oder partielle Remission im Verlauf von drei bis vier Jahren. Gelingt es mit dieser Therapie nicht, die Proteinurie auf Werte <3,5 g/Tag zu senken oder liegen oben genannte Risikofaktoren vor, so kommt zusätzlich eine immunsuppressive Therapie in Betracht. Eine aktive

immunsuppressive Therapie wird von einigen Autoren auch bei thromboembolischen Komplikationen empfohlen, um durch eine Reduktion der Proteinurie die nephrotische Thrombophilie zu reduzieren.

Bei Patienten mit *hohem Risiko* einer Nierenfunktionsverschlechterung (erhöhter Serumcreatinin-Wert bzw. zunehmender Abfall der GFR, persistierende Proteinurie von >8 g/Tag über sechs Monate) sollte neben der *symptomatischen Therapie zusätzlich* eine *immunsuppressive Therapie* begonnen werden.

### Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie der membranösen Glomerulopathie sollte nur nach genauer Risikoabschätzung eingeleitet werden. Evidenz-basierte Empfehlungen liegen dabei zu drei Therapie-Regimen vor [17–19]:

- Kombinierte Glucocorticoid-Chlorambucil-Therapie nach Ponticelli
- Kombinierte Glucocorticoid-Cyclophosphamid-Therapie
- Kombinierte Glucocorticoid-Ciclosporin-Therapie

Bei der Therapie nach Ponticelli kam es in einer zehnjährigen Nachbeobachtungsphase in der behandelten Gruppe seltener als in der Placebo-Gruppe zu nephrotischen Verläufen (43 % vs. 78 %). 40 % in der Placebo-Gruppe, aber nur 8 % der Patienten in der Therapie-Gruppe entwickelten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Zu ähnlichen Ergebnissen führt die kombinierte Gabe von Glucocorticoiden und Cyclophosphamid [18]. Bei Patienten, die auf eine adäquate zytotoxische Therapie mit Cyclophosphamid oder Chlorambucil nicht ansprechen oder eine solche ablehnen, kann eine Therapie mit Ciclosporin und Glucocorticoiden versucht werden. Das *bevorzugte Regime* besteht aus Ciclosporin in einer Dosis von 4 bis 6 mg/kg auf zwei Tagesdosen verteilt

für 6 bis 12 Monate mit einem Ziel-Tal-spiegel von 150 bis 225 µg/l. Das Glucocorticoid wird meist in einer Dosierung von 1 mg/kg Prednison-Äquivalent verabreicht, das nach Ansprechen rasch ausgeschlichen wird [19].

Umstritten ist der Nutzen einer Glucocorticoid-Monotherapie. Sie eignet sich offensichtlich weder zur Remission des nephrotischen Syndroms noch zu einem Erhalt der Nierenfunktion.

Bei den oft niereninsuffizienten Patienten ist bei Gabe von Cyclophosphamid und Chlorambucil ein gehäuftes Auftreten von *Leukopenien* zu erwarten. Bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Serumcreatinin-Wert >3 mg/dl) sollte kein Chlorambucil eingesetzt werden. In dieser Patientengruppe ist die Kombination aus Glucocorticoiden und Ciclosporin möglicherweise die bessere Alternative. Die optimale Dauer der Therapie bei der membranösen Glomerulopathie ist jedoch nach wie vor unklar und wird bislang in Studien meist willkürlich festgesetzt.

### Minimal-Change-Glomerulopathie

Patienten mit Minimal-Change-Glomerulopathie haben eine gute Langzeitprognose. Trotz einer hohen Rate an Spontanremissionen sollten aber alle Patienten mit Minimal-Change-Glomerulopathie behandelt werden, um mögliche Komplikationen des nephrotischen Syndroms (z. B. Thromboembolien) zu vermeiden (**Tab. 3**). Therapie der Wahl bei der Minimal-Change-Glomerulopathie des Erwachsenen sind *Glucocorticoide*, die bei etwa 90 % der Patienten zu einer kompletten Remission der Proteinurie führen [20]. Erwachsene sprechen im Gegensatz zu Kindern meist verzögert an: Mehr als 25 % benötigen 12 bis 16 Wochen bis zur kompletten Remission. Ein typisches initiales Therapieregime besteht aus Prednison

**Tab. 3. Minimal-Change-Glomerulopathie – Therapieempfehlungen und Hinweise**

Therapie der Wahl sind Glucocorticoide, die häufig zu einer kompletten Remission führen
Bei häufigen Rezidiven, Glucocorticoid-Resistenz oder Glucocorticoid-Abhängigkeit kann ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid oder Chlorambucil diskutiert werden
Die Ciclosporin-Therapie birgt das Risiko der Nephrotoxizität

1 mg/kg KG täglich oral für acht bis 16 Wochen, mit anschließender Reduktion der Prednison-Dosis auf 0,5 mg/kg KG für weitere sechs bis acht Wochen [21]. Entscheidender *Verlaufsparameter* des Therapieerfolgs ist die Reduktion der initialen Proteinurie. Ist die Proteinurie nicht mehr im pathologischen Bereich wird die Glucocorticoid-Therapie allgemein noch für einen Monat fortgesetzt, bevor sie über Wochen schrittweise ausgeschlichen wird.

### Häufige Rezidive, Glucocorticoid-Resistenz oder Glucocorticoid-Abhängigkeit

Nach Induktion einer Remission kommt es bei 30 bis 50 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Glucocorticoid-Therapie zu einem Rezidiv, so dass ein zweiter Zyklus Glucocorticoide nötig wird, der bei über 95 % der Patienten zu einer erneuten Remission führt. Der Versuch einer immunsuppressiven Therapie mit Cyclophosphamid, Chlorambucil oder Ciclosporin ist nach derzeitigem Wissensstand nur indiziert bei:

- Häufigen Rezidiven, definiert als >2 Rezidive in sechs Monaten oder >4 Rezidive in einem Jahr
- Patienten, bei denen der Versuch der Glucocorticoid-Reduktion stets zu einem neuen Krankheitsrezidiv führt (sog. Glucocorticoid-Abhängigkeit)
- Persistenz der Proteinurie bis zur Woche 16 bei der initialen Glucocorticoid-Therapie (sog. Glucocorticoid-Resistenz, die in bis zu 20 % der Fälle beobachtet wird)

Nicht selten allerdings liegt der vermeintlichen Glucocorticoid-Resistenz eine initial falsche histopathologische Diagnose zugrunde (z.B. fokal-segmentale Glomerulosklerose) oder die Therapie wurde nicht lange genug in einer ausreichenden Dosierung durchgeführt.

*Cyclophosphamid* in einer Dosis von 2 bis 3 mg/kg KG täglich für 8 bis 12 Wochen hat mitunter einen anhaltenden Therapieerfolg bei häufig rezidivierenden Erkrankungsverläufen gezeigt. Bis zu 75 % der Patienten in dieser Krankheitsgruppe blieben nach zwei Jahren

ohne Proteinurie. Durch dieses gute Ansprechen wurde die *Kurzzeit-Therapie* mit Cyclophosphamid zur Therapie der Wahl bei *Patienten mit häufigen Rezidiven*. Die potenziellen Nebenwirkungen einer Cyclophosphamid-Therapie bestehen vor allem in einer Knochenmarkdepression, Infektionen, Alopezie, Gonadendysfunktion sowie hämorrhagischer Zystitis. Spätfolgen beinhalten darüber hinaus Neoplasien, wie Blasenkarzinome.

*Chlorambucil* in einer Dosierung von 0,1 bis 0,2 mg/kg KG täglich ist bei rezidivierender Minimal-Change-Glomerulopathie ebenfalls wirksam, wird aber als toxischer eingestuft und birgt ein höheres Risiko sekundärer Leukämien. Bei einer Therapie mit Cyclophosphamid/Chlorambucil sind wöchentliche Blutbildkontrollen angezeigt. Bei Leukozytenwerten <4000/ $\mu$ l sollte die Therapie vorübergehend ausgesetzt werden.

Angesichts der Toxizität dieser Substanzen ist gerade vor dem Hintergrund der guten Langzeitprognose bei der Minimal-Change-Glomerulopathie eine *strenge Indikationsstellung* durch spezialisierte nephrologische Zentren erforderlich, zumal viele immunsuppressive Therapien ihren Langzeitnutzen noch nicht in prospektiven Studien belegen konnten. Wiederholte Zyklen einer immunsuppressiven Therapie mit Alkylanzien sollten prinzipiell vermieden werden.

*Ciclosporin* in einer Dosierung von 4 bis 6 mg/kg KG täglich verteilt auf zwei Tagesdosen über 6 bis 12 Monate ist bei Patienten mit häufigen Rezidiven oder Glucocorticoid-Abhängigkeit sowie bei Glucocorticoid-resistenten Verläufen eine mögliche Alternative zu Cyclophosphamid, falls Kontraindikationen zur Verabreichung alkylierender Substanzen bestehen oder eine Therapie mit Cyclophosphamid ohne Erfolg blieb. Auch eine Ciclosporin-Therapie sollte spezialisierten nephrologischen Zentren vorbehalten bleiben. Voraussetzung für eine Therapie mit Ciclosporin ist eine normale Nierenfunktion (GFR >80 ml/min) und eine vorsichtige Ciclosporin-Dosierung bis maximal 5,5 mg/kg KG

unter Kontrolle des Ciclosporin-Spiegels. 70 bis 90 % der Patienten erreichen mit Ciclosporin eine komplette oder partielle Remission. Patienten mit Glucocorticoid-Resistenz sprechen schlechter auf Ciclosporin an. Nach bisherigem Wissensstand ist die Kombination aus Ciclosporin und Glucocorticoiden möglicherweise wirksamer als eine Ciclosporin-Monotherapie. Die Rezidivrate nach Beendigung der Ciclosporin-Therapie ist mit 60 bis 90 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten deutlich höher als bei einer Cyclophosphamid-Therapie. Nebenwirkungen einer Ciclosporin-Therapie, insbesondere bei einer Dosis von >5,5 mg/kg KG und Therapiedauer >12 Monate, sind die *Nephrotoxizität* und arterielle Hypertonie.

*Azathioprin* (z.B. Imurek®) spielt bei der Behandlung der Minimal-Change-Glomerulopathie nur eine untergeordnete Rolle und ist nicht geeignet zur Induktion einer Remission. Eine Verwendung in der Erhaltungstherapie ist nur bei Patienten zu diskutieren, die eine Langzeit-Glucocorticoid-Therapie nicht tolerieren, die bereits eine Cyclophosphamid-Therapie oder eine Ciclosporin-Therapie hatten oder eine solche ablehnen. Für Mycophenolatmofetil (CellCept®) und Levamisol, ein Immunstimulanz (Ergamisol®, VertriebsEinstellung im September 2003), liegen bis heute keine gesicherten Erkenntnisse zu einem therapeutischen Nutzen bei Minimal-Change-Glomerulopathie vor.

### Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Die fokal-segmentale Glomerulosklerose existiert in einer primären und in einer sekundären Form. Eine primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose findet sich als histopathologische Diagnose bei 10 bis 20 % der Patienten mit primärem nephrotischem Syndrom. Die Inzidenz nimmt aus bislang nicht bekannten Gründen zu. Die *Differenzierung* zwischen primärer, idiopathischer, und sekundärer fokal-segmentaler Glomerulosklerose ist von direkter therapeutischer Konsequenz (**Tab. 4**). Im Gegen-

**Tab. 4. Primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose – Therapieempfehlungen**

Die primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose führt unbehandelt zum terminalen Nierenversagen
Die Glucocorticoid-Therapie kann zur Remission führen
Glucocorticoid-Resistenz und Glucocorticoid-Abhängigkeit sind klinische Probleme und erfordern häufig Therapiealternativen mit Ciclosporin oder Cyclophosphamid
Tacrolimus stellt eine mögliche Therapiealternative dar

satz zur sekundären fokal-segmentalen Glomerulosklerose, die beispielsweise reaktiv im Rahmen einer benignen Nephrosklerose auftreten kann, präsentiert sich die primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose typischerweise akut durch Auftreten eines nephrotischen Syndroms mit Hypalbuminämie und Ödemen. Unbehandelt folgt die primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose in >95 % der Fälle regelmäßig einem progressiven Verlauf bis hin zum terminalen Nierenversagen.

#### Glucocorticoid-Therapie

In 45 bis 60 % der Fälle führt eine Glucocorticoid-Therapie beim Erwachsenen mit idiopathischer fokal-segmentaler Glomerulosklerose zu einer kompletten oder partiellen Remission mit Reduktion der Proteinurie unter 500 mg/Tag. Die Höhe der Proteinurie sowie des Serumcreatinin-Werts bei Diagnose und das Ansprechen auf die initiale Therapie sind wichtige prognostische Kriterien [z. B. 22]. Nur 15 % der Patienten mit primärer fokal-segmentaler Glomerulosklerose, die auf eine Glucocorticoid-Therapie ansprechen, entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz. Patienten mit nephrotischem Syndrom haben dagegen ein Fünf- oder Zehn-Jahres-Nierenüberleben von 60 bis 90 % oder 30 bis 55 %. Die Prognose ist besser bei Patienten ohne nephrotisches Syndrom mit einem Nierenüberleben von 85 bis 90 % nach zehn Jahren. Eine exzessive Proteinurie (>14 g/Tag) bei Diagnosestellung ist mit einer schlechten Prognose behaftet.

Dennoch ist die Therapie der fokal-segmentalen Glomerulosklerose umstritten, weil ihr Nutzen nicht immer durch prospektive Studien abgesichert werden konnte. Angesichts der *geringen spontanen Remissionsrate* sollte jedoch aus unserer Sicht immer eine Therapie eingeleitet werden.

Bei Patienten mit guter Prognose (Proteinurie <3,5 g/Tag) ist eine alleinige *symptomatische Therapie* mit ACE-Hemmern zur Blutdrucknormalisierung und Absenkung der Proteinurie zur Progressionshemmung der Niereninsuffizienz oft ausreichend. Alle Erwachsenen mit einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose mit nephrotischem Syndrom (Proteinurie >3,5 g/Tag) sollten aber *zusätzlich* mit *Prednison* behandelt werden, sofern keine Kontraindikationen gegen eine solche Therapie vorliegen [23]. Eine typische Dosierung ist 1 mg/kg KG über 12 bis 16 Wochen, alternativ sind auch 2 mg/kg KG alle zwei Tage möglich. Anschließend sollte Prednison mit 0,5 mg/kg KG für weitere sechs bis acht Wochen fortgeführt und dann langsam über Wochen ausgeschlichen werden.

Eine *langfristige Therapie* scheint sowohl für die Remissions-Induktion als auch den Remissions-Erhalt wichtig zu sein. Eine komplette oder partielle Remission kann bei etwa 50 bis 60 % der Patienten erwartet werden, die mindestens fünf bis acht Monate behandelt werden. Bei persistierender Proteinurie nach 16 Wochen Prednison-Therapie wird von einigen Autoren jedoch bereits von einer Glucocorticoid-Resistenz ausgegangen, andere Autoren fordern eine Therapiedauer von sechs Monaten [24].

#### Glucocorticoid-Resistenz und Glucocorticoid-Abhängigkeit

Faktoren, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Glucocorticoid-Resistenz assoziiert sind, sind:

- Signifikante tubulointerstitielle Schädigung in der Nierenbiopsie
- Erhöhter Serumcreatinin-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose
- Proteinurie >10 g/Tag

In seltenen Fällen kann eine Glucocorticoid-Resistenz auch durch genetische Faktoren bedingt familiär gehäuft auf-

treten. Bei Glucocorticoid-resistenten und Glucocorticoid-abhängigen Verläufen der fokal-segmentalen Glomerulosklerose ist *Ciclosporin* in einer Dosierung von 3,5 bis 5 mg/kg KG aufgeteilt auf zwei Tagesdosen und mit einem angestrebten Ziel-Spiegel von 100 bis 200 µg/l in Kombination mit Prednison eine mögliche Therapiealternative. Eine partielle oder komplette Remission durch Ciclosporin ist bei den Glucocorticoid-abhängigen Verläufen wahrscheinlicher, die Remissionsrate bei Glucocorticoid-resistenten Patienten wird sehr variabel mit 20 bis 70 % angegeben. Die meisten Therapiedaten zu Ciclosporin stammen aus Studien mit Kindern, die Übertragbarkeit auf Erwachsene ist fraglich.

In einer Studie mit Erwachsenen mit Glucocorticoid-resistenter fokal-segmentaler Glomerulosklerose und Ciclosporin-Therapie zeigte sich bei einer Dosis von 5 mg/kg täglich nach sechs Monaten eine partielle oder komplette Remission bei 60 % der Patienten. Bereits nach zwei Wochen Ciclosporin-Therapie konnte in einigen Fällen ein Ansprechen beobachtet werden, was deutlich früher ist als bei Glucocorticoiden oder auch Cyclophosphamid [25]. Trotz dieses initialen Therapieansprechens kam es aber regelmäßig zu Rezidiven der Proteinurie nach Absetzen der Ciclosporin-Therapie. Zudem zeigte die durchschnittliche Proteinurie in der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe zum Ende der Studie keine signifikanten Unterschiede. Die Kombination aus einer niedrig dosierten Prednison-Therapie von 15 mg täglich und Ciclosporin mit einem Ziel-Talspiegel von 125 bis 225 µg/l führte bei 70 % der Patienten mit Glucocorticoid-resistenter fokal-segmentaler Glomerulosklerose zu einer partiellen oder kompletten Remission der Proteinurie [26].

Im Fall einer Glucocorticoid-abhängigen fokal-segmentalen Glomerulosklerose oder bei häufigen Rezidiven kann möglicherweise auch eine Therapie mit *Cyclophosphamid* 2 mg/kg pro Tag über acht Wochen in 75 % zu einer partiellen oder kompletten Remission führen. Cyclophosphamid ist bei Glucocorticoid-

resistenten Patienten mit einer Induktion einer Remission von 25 % jedoch deutlich weniger wirksam [27].

Angesichts der wenig gesicherten Datenlage können keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen zur Behandlung der fokal-segmentalen Glomerulosklerose gegeben werden. Wichtig ist eine individuelle Therapieauswahl durch ein spezialisiertes nephrologisches Zentrum.

Für weitere immunsuppressive Therapieoptionen, wie den Einsatz von *Tacrolimus* (Prograf®), sind bislang nur sehr limitiert Daten verfügbar. Die größte Studie hierzu wurde retrospektiv durchgeführt, es wurden insgesamt nur 25 Glucocorticoid-resistente, Ciclosporin-resistente oder -abhängige Patienten eingeschlossen [28]. Bei einer sechsmonatigen Kombinationstherapie mit Tacrolimus und Prednisolon (z. B. Solu-Decortin®H) kam es bei 17 Patienten zu einer Abnahme der Proteinurie, mit kompletter oder partieller Remission in zehn bzw. zwei Fällen. 13 Patienten erlitten ein Rezidiv nach Absetzen von Tacrolimus. Tacrolimus ist also möglicherweise eine Option bei einzelnen ausgewählten Patienten.

Die Rolle von *Mycophenolatmofetil* ist aufgrund der spärlichen Datenlage derzeit noch unklar. Der in der Literatur stellenweise diskutierte Einsatz der Plasmaphorese zur Entfernung des bei der fokal-segmentalen Glomerulosklerose postulierten Permeabilitätsfaktors kann nicht empfohlen werden, die Daten stammen im Wesentlichen von nierentransplantierten Patienten.

## Membranoproliferative Glomerulonephritis

Die Behandlung der membranoproliferativen Glomerulonephritis hängt maßgeblich von der zugrunde liegenden Erkrankung ab, da bei den meisten Erwachsenen eine identifizierbare Ursache vorliegt (z. B. Hepatitis B, Hepatitis C, chronisch lymphatische Leukämie, Lupus erythematodes). Eine primäre membranoproliferative Glomerulonephritis ist selten Ursache eines nephrotischen Syndroms und hat eine deutlich schlech-

tere Prognose als die sekundäre membranoproliferative Glomerulonephritis, eine Spontanremission tritt in weniger als 10 % der Fälle auf. Bislang existieren keine etablierten kausalen Therapieansätze insbesondere für Erwachsene. *Glucocorticoide* wurden bisher systematisch nur bei pädiatrischen Patientengruppen untersucht, hier mit Nutzen vor allem bei der Typ-I-MPGN.

Bei Erwachsenen mit membranoproliferativer Glomerulonephritis und einer Proteinurie >3 g/Tag oder erhöhtem Plasmacreatinin-Wert wurden auch Therapieversuche mit *Acetylsalicylsäure* 325 mg täglich (z. B. Aspirin®) und *Dipyridamol* 225 mg täglich (Aggrenox®) über 6 bis 12 Monate evaluiert, die kurzfristig zwar zu einer Reduktion der Proteinurie führten, in der Langzeitbeobachtung nach zehn Jahren aber keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten zeigten [29]. Der Stellenwert der Thrombozytenfunktionshemmung in der Therapie der membranoproliferativen Glomerulonephritis bleibt daher letztlich unklar.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die aktuell zur Verfügung stehenden Ansätze zur Therapie des primären nephrotischen Syndroms oft wenig erfolgreich. Trotz herausragender Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Medizin [30] ist die Pathophysiologie des nephrotischen Syndroms und der mit einem primären nephrotischen Syndrom assoziierten glomerulären Erkrankungen noch nicht ausreichend verstanden. So kann auch die Klassifikation dieser glomerulären Läsionen bislang nur deskriptiv anhand histopathologischer Kriterien erfolgen.

Während für die unspezifische und symptomatische Therapie des renalen Eiweißverlusts Evidenz-basierte Empfehlungen vorliegen, bleiben kausale Therapieversuche für die mit einem nephrotischen Syndrom assoziierten renalen Krankheitsentitäten weiter empirischer Natur.

## Management of nephrotic glomerular proteinuria

The pharmacologic management of adult idiopathic nephrotic syndrome is reviewed. Definitive diagnosis requires histologic examination of a renal biopsy specimen. The four most frequent causes of adult idiopathic nephrotic syndrome are membranous nephropathy, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and membranoproliferative glomerulonephritis.

Proteinuria reduction ideally to <500 mg daily is an appropriate therapeutic goal in treatment of nephrotic proteinuric kidney disease. ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy together with control of nutrient intake have emerged as important elements of antiproteinuric and renoprotective interventions.

Disease specific therapies are targeted towards the specific glomerular lesions in the biopsy and should be in the hand of experienced nephrologists. Membranous nephropathy is one of the most common glomerulopathies. Current treatments are entirely empirical, and concept-driven therapies are lacking. The treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy is heavily debated. High-risk patients likely benefit from immunosuppressive therapy. Currently, combinations of steroids with chlorambucil or cyclophosphamide are the best studied. For Minimal-Change-Disease the treatment of choice are corticosteroids, frequently leading to complete remission. Focal and segmental glomerulosclerosis is an increasing cause of end-stage renal disease. In steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic FSGS cyclosporine and cyclophosphamide are well-established alternative immunomodulating agents. Tacrolimus (FK 506) may be a promising alternative to cyclosporine both in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. For treatment of membranoproliferative glomerulonephritis corticosteroids, cytotoxic agents, platelet inhibitors, and anticoagulants have been studied; however, data are insufficient to support their routine use.

**Keywords:** Proteinuria, membranous glomerulopathy, focal and segmental glomerulosclerosis, minimal-change glomerulopathy, nephrotic syndrome, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker

## Danksagung

Die Autoren danken Professor Dr. Matthias Kretzler, Division of Nephrology, Dept. of Internal Medicine, Ann Arbor, Michigan für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Literatur

1. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202–11.
2. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–62.
3. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–97.

4. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–31.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
6. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.
7. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145–51.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
10. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, DePascale E, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001;60:235–42.
11. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663–72.
12. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319–27.
13. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:578–85.
14. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477–84.
15. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385–401.
16. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, Hernandez E, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:219–27.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, et al. A 10 year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600–4.
18. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444–50.
19. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–90.
20. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;39:503–12.
21. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991;17:687–92.
22. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061–8.
23. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62:2301–10.
24. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169–77.
25. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43:1377–84.
26. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;56:2220–6.
27. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773–83.
28. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:655–62.
29. Donadio JV Jr., Offord KP. Reassessment of treatment results in membrano-proliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989;14:445–51.
30. Schmid H, Henger A, Kretzler M. Molecular approaches to chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:123–9.

# Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz und älteren Patienten

Andreas Rank und Erhard Hiller, München

Aufgrund des zunehmenden Alters unserer Bevölkerung besteht bei einem immer größeren Patientenanteil eine altersbedingt eingeschränkte Nierenfunktion. Zugleich steigt die Zahl derjenigen Patienten, die durch „Wohlstandserkrankungen“, wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, sekundär an einer Niereninsuffizienz leiden. Bei einer erheblichen Zahl dieser Patienten ist durch gleichzeitig bestehendes Vorhofflimmern oder ein thromboembolisches Ereignis eine therapeutische Antikoagulation indiziert. Dies hat insbesondere für den Einsatz von niedermolekularen Heparinen (NMH), die in den letzten Jahren unfraktioniertes Heparin (UFH) bis auf einige Ausnahmen fast vollständig ersetzt haben, Bedeutung. In dieser Übersicht soll deshalb schwerpunktmäßig auf zwei damit einhergehende Probleme eingegangen werden: Zum einen können niedermolekulare Heparine aufgrund der vorwiegend renalen Elimination zu gefährlichen Überdosierungen mit schweren Blutungskomplikationen führen. Da sich aber die derzeit kommerziell verfügbaren niedermolekularen Heparine in ihren pharmakologischen Eigenschaften zum Teil deutlich voneinander unterscheiden, ist eine allgemein gültige Dosisreduktion für diese Substanzklasse in Abhängigkeit vom Schweregrad der Niereninsuffizienz nicht möglich. Bisher liegen für einige Substanzen nur kleinere Einzelstu-

dien und retrospektive Analysen vor, deren Schwerpunkt auf der Messung der Anti-Xa-Aktivität liegt. Zum anderen stellt bei niereninsuffizienten Patienten die therapeutische Antikoagulation im Fall einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II ein Problem dar. Neben den klassischen Antithrombotika Danaparoid und Hirudin stehen dabei zwei Substanzen als Therapiealternative zur Verfügung, die erst vor kurzem in Deutschland zugelassen wurden: Fondaparinux und Argatroban.

*Arzneimitteltherapie 2006;24:391–5.*

## Hintergrund

Venöse thromboembolische Ereignisse und kardiales Vorhofflimmern sind die häufigsten Indikationen für eine auf Monate begrenzte oder dauerhafte therapeutische Antikoagulation. Die oralen Vitamin-K-Antagonisten hemmen direkt die hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren X, IX, VII und II. Ihre Dosierung hängt deshalb im Wesentlichen von der Leberfunktion ab. Zur Einleitung der Therapie kommen in der Regel Heparine zum Einsatz. Sie hemmen über eine Wirkungsverstärkung von Antithrombin die aktivierten Gerinnungsfaktoren II und X.

Während unfraktioniertes Heparin (UFH) beide Faktoren in gleicher Potenz hemmt, hemmen niedermolekulare Heparine (NMH) bevorzugt Faktor Xa; das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa- zur Antithrombin-(Anti-IIa-)Aktivität steigt mit abnehmender relativer Molekülmasse (früher: Molekulargewicht) und liegt

zwischen 1,5 und 4 (Tab. 1). Niedermolekulare Heparine haben sich in den letzten Jahren nicht nur in der Prophylaxe, sondern auch in der Therapie von venösen Thromboembolien gegenüber unfraktionierten Heparinen durchgesetzt. Dies liegt vor allem an ihrer einfacheren Applikation und der fehlenden Notwendigkeit der Laborüberwachung bei konstanteren Anti-Faktor-X-Spiegeln. Darüber hinaus ist auch die Komplikationsrate, was Blutungen und Heparin-induzierte Thrombozytopenien vom Typ II (HIT II) anbelangt, geringer.

Während unfraktioniertes Heparin zu etwa 90% über das retikuloendotheliale System metabolisiert wird, werden niedermolekulare Heparine überwiegend renal eliminiert. Somit ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit niedermolekularen Heparinen problematisch, da es zu hohen Spiegeln und dadurch zu lebensgefährlichen Blutungen wie bei einer Überdosierung kommen kann. Protaminsulfat oder -chlorid als Antidot wird bei niedermolekularen Heparinen zwar in der gleichen Dosierung wie bei unfraktionierten Heparinen empfohlen, die antagonistische Wirkung beschränkt sich aber nur auf die höhermolekularen Anteile des Heparin-Gemischs und beträgt weniger als die Hälfte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin.

*Dr. Andreas Rank, Prof. Dr. Erhard Hiller, Medizinische Klinik III der Universität München, Klinikum Großhadern, 81377 München, E-Mail: Andreas.Rank@med.uni-muenchen.de*

Tab. 1. Relative Molekülmasse und Anti-Xa/IIa-Verhältnis niedermolekularer Heparine

INN (Handelsname)	Relative Molekülmasse (Da)	Anti-Xa/IIa-Verhältnis
Enoxaparin-Natrium (Clexane®)	3 500–5 500	3,6
Nadroparin-Calcium (Fraxiparin®)	4 200–4 800	3,2
Reviparin-Natrium (Clivarin®)	3 500–4 500	3,2
Dalteparin-Natrium (Fragmin®)	5 000–5 950	2,5
Certoparin-Natrium (Mono-Embolex®)	4 200–6 200	2,0
Tinzaparin-Natrium (Innohep®)	5 800–6 750	1,9

## Einschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel

$$\text{Creatinin-Clearance [ml/min]} = [(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} \times 0,85^*] / (72 \times \text{Serumcreatinin})$$

\*nur bei Frauen

## Abnehmende Nierenfunktion im Alter

Während die Nierenfunktion, gemessen anhand der mittleren glomerulären Filtrationsrate (GFR), bei jungen, nierengesunden Patienten um 120 ml/min liegt, ist sie durch einen altersbedingten Abfall von etwa 1 ml/min pro Lebensjahr bei 80-Jährigen auf etwa die Hälfte eingeschränkt. Zur klinischen Einschätzung der Nierenfunktion ist der Creatinin-Wert im Serum aufgrund des nicht linearen Zusammenhangs von Creatinin-Serumkonzentration und glomerulärer Filtrationsrate nur unzureichend geeignet. So kann bereits eine deutliche Einschränkung der renalen Funktion bestehen, ohne dass der Creatinin-Wert im Serum des Patienten erhöht ist. Besser geeignet zur Einschätzung der Nierenfunktion ist daher die *Creatinin-Clearance*. Diese kann entweder im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden oder rechnerisch mit der Formel nach Cockcroft und Gault [1] abgeschätzt werden, bei der Creatinin-Wert sowie Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten eingehen (**siehe Kasten**).

Nach neueren Untersuchungen kann man mit der Mayo-Clinic-Formel [2] bei Nierengesunden und der MDRD-Formel (MDRD=Modification of diet in renal disease study) [3] bei Nierenkranken die Creatinin-Clearance genauer berechnen. Nach den Richtlinien der National Kidney Foundation wird die Niereninsuffizienz in folgende fünf Stadien eingeteilt:

- Stadium 1: ohne Einschränkung der GFR
- Stadium 2: leichte Einschränkung (GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadium 3: moderate Einschränkung (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadium 4: schwere Einschränkung (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadium 5: Nierenversagen (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

## Niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz: Studienlage

Bisher fehlen für niedermolekulare Heparine allgemein gültige Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Neben der physiologischen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate im Alter sind sekundär Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie sowie primär rezidivierende Pyelonephritiden, Glomerulonephritiden oder angeborene Zystennieren die häufigsten Gründe einer Niereninsuffizienz. Niedermolekulare Heparine enthalten unterschiedliche Anteile unfraktionierten Heparins. Für die *Akkumulation* niedermolekularer Heparine im Serum spielt die relative *Molekülmasse* eine wichtige Rolle: Je niedriger dieses ist, umso höher ist der Anteil niedermolekularer Heparins, der über die Nieren ausgeschieden wird.

Aus therapeutischer Sicht ist aber eine simple Dosisreduktion, die sich an der Höhe der Anti-Xa-Aktivitätsspiegel

orientiert und schwere Blutungskomplikationen aufgrund einer Akkumulation der niedermolekularen Heparine verhindern soll, unzureichend. So wurden beispielsweise in einer Studie von Collet et al. [4] bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer Niereninsuffizienz (GFR ≤ 30 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel), die mit Enoxaparin-Natrium behandelt wurden, vorgegebene Dosisreduktionen durchgeführt. Durch eine Dosisreduktion auf 65 % konnte bei den Patienten ein therapeutischer Zielbereich der Anti-Xa-Aktivität zwischen 0,5 und 1,0 I.E./ml und damit eine nicht erhöhte Blutungskomplikationsrate erreicht werden. Die Dosisreduktion führte jedoch bei dieser Patientengruppe zu einer 4fach erhöhten Myokardinfarkt- und Sterblichkeitsrate.

Es gibt nur wenige aussagekräftige Studien zur Dosisreduktion niedermolekularer Heparine bei der Therapie venöser Thrombosen von Patienten mit renalen Funktionsstörungen. Im Folgenden soll auf die wenigen Studien und Empfehlungen der Hersteller bei eingeschränkter Nierenfunktion für die verschiedenen niedermolekularen Heparine eingegangen werden.

Klinische relevante Daten gibt es zu *Tinzaparin-Natrium* (Innohep®), das aufgrund seiner *relativ hohen relativen Molekülmasse* dem unfraktionierten Heparin am nächsten kommt. Das könnte bedeuten, dass sich Tinzaparin-Natrium bei einer eingeschränkten Creatinin-Clearance weniger als die anderen Heparine im Serum anreichert.

So konnten Siguret et al. [5] bei 30 Patienten mit einem medianen Alter von 87 Jahren und einer Creatinin-Clearance von 40 ± 15 ml/min trotz einer gewichtsadaptierten, therapeutischen Dosierung von 175 Anti-Xa I.E. pro kg Körpergewicht/Tag über 10 Tage keine erhöhten Anti-Xa-Serumspiegel finden. Nur bei einem Patienten kam es zu einer kleineren Einblutung an einer Injektionsstelle. Diese Befunde konnten auch in einer größeren Studie [6] mit 200 geriatrischen Patienten (85 ± 7 Jahre, Creatinin-Clearance 52 ± 23 ml/min), in der Tinzaparin-Natrium in therapeutischer

Dosierung bis zu 30 Tagen appliziert wurde, bestätigt werden. Der mittlere Anti-Xa-Serumspiegel lag während der Behandlungszeit bei  $0,81 \pm 0,31$  I.E./ml, was vergleichbaren Werten von Personen mit normaler Nierenfunktion entspricht. Somit konnte für Tinzaparin-Natrium erneut gezeigt werden, dass keine Korrelation zwischen dem Alter oder der Creatinin-Clearance und den gemessenen Anti-Xa-Spiegeln bestand. Insgesamt kam es bei den geriatrischen Patienten zu drei schweren Blutungskomplikationen:

- Eine 88-jährige Patientin (Creatinin-Clearance 45 ml/min) erlitt ein tödlich verlaufendes Subduralhämatom; sie erhielt aber irrtümlicherweise zu diesem Zeitpunkt auch Phenprocoumon (Marcumar®), was zu einem INR >7 führte
- Ein 74-jähriger Patient (Creatinin-Clearance 68 ml/min) erlitt eine intrazerebrale Blutung nach ischämischem Insult, wurde aber gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) und Phenprocoumon (INR=2) behandelt
- Bei einem 87-jährigen Patienten (Creatinin-Clearance 68 ml/min) kam es ohne erkennbare Fehlbehandlung zu einem posttraumatischen transfusionsbedürftigen Hämatom an einem Bein

Beide Studien belegen, dass Tinzaparin-Natrium auch bei alten Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Creatinin-Clearance, die bis auf 20 ml/min eingeschränkt sein kann, in normaler Dosierung einsetzbar ist. Dennoch empfehlen die Autoren zur Sicherheit wöchentliche Anti-Xa-Spiegelkontrollen. Aktuell wird eine große Studie, in die bis zu 900 Patienten in einem Alter von über 75 Jahren und einer errechneten Creatinin-Clearance unter 60 ml/min eingeschlossen werden sollen, multizentrisch durchgeführt. Dabei wird zwischen Tinzaparin-Natrium und unfraktioniertem Heparin randomisiert [7].

*Certoparin-Natrium* (Mono-Embolex® NM), das eine ähnliche relative Molekülmasse wie Tinzaparin-Natrium besitzt, sollte sich pharmakologisch ähnlich verhalten und bei eingeschränkter

Nierenfunktion nicht oder nur gering im Serum akkumulieren. Hierzu fehlen bisher jedoch prospektive Studien. Die herstellende Firma gibt in ihrer Fachinformation eine „schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ als Kontraindikation einer Behandlung an.

Auch für *Enoxaparin-Natrium* (Clexane®) liegen bisher keine klinischen Daten zu dieser Problematik vor. In der entsprechenden Fachinformation findet sich der Hinweis, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) die Therapie mit Anti-Xa-Spiegelbestimmungen zu überwachen, da Anti-Xa-Spitzenpiegel linear mit der glomerulären Filtrationsrate korrelieren [8]. Diese Empfehlung ist jedoch auf keine prospektiven Studien gestützt und somit bezüglich der klinischen Sicherheit als fragwürdig zu werten. Neuerdings findet sich in der Fachinformation der Packungsbeilage die Empfehlung, Patienten mit stark eingeschränkter Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30 ml/min) mit einer Dosis von 1 mg/kg s.c. nur einmal anstatt zweimal täglich zu behandeln.

Bei der Therapie mit *Nadroparin-Calcium* (Fraxiparin®) kam es nach 7 bis 10 Tagen bei älteren Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 10 und 50 ml/min im Vergleich zu gesunden Freiwilligen zu einer Erhöhung der Anti-Xa-Spiegel, die dann oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen [8]. Somit sollte Nadroparin-Calcium bei Patienten mit Niereninsuffizienz *nur mit Einschränkung* und unter Messung der Anti-Xa-Spiegel verabreicht werden.

In einer kleinen prospektiven Studie wurden 22 Patienten mit oder ohne Niereninsuffizienz mit *Dalteparin-Natrium* (Fragmin®) (100 I.E./kg s.c. alle 12 Stunden) behandelt. Dabei zeigte sich bei den Spitzenspiegeln der Anti-Xa-Aktivität kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne renale Insuffizienz [9]. Die Autoren schließen hieraus, dass eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nicht notwendig ist, sofern es sich nicht um einen Dialysepatienten handelt. Dies ist jedoch eine Studie mit kleiner Patientenzahl. Weitere Untersuchungen mit Dalteparin-

Natrium werden notwendig sein, um insbesondere das Auftreten klinisch relevanter Blutungen an einer größeren Fallzahl bei niereninsuffizienten Patienten zu prüfen. Dalteparin-Natrium ist derzeit in Deutschland nur zur Thromboseprophylaxe zugelassen.

## Antikoagulation bei Dialysepatienten

Patienten mit akutem oder chronischem Nierenversagen, die eine kontinuierliche Hämodiafiltration oder intermittierende Hämodialyse benötigen, haben einerseits aufgrund ihrer Grunderkrankung mit Urämie ein erhöhtes Blutungsrisiko, bedürfen andererseits aber einer ausreichenden Antikoagulation, um eine Thrombosierung im extrakorporalen Kreislauf zu verhindern. Seit den Anfängen der Dialysetherapie gilt unfractioniertes Heparin wegen seiner kurzen Halbwertszeit dabei als Standardantikoagulans. Gegenüber niedermolekularen Heparinen sind aber als Nachteile ein höheres Risiko

- für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie,
  - für Blutungen sowie
  - für Osteoporosekomplikationen bei Langzeittherapie zu bedenken.
- Bolusapplikationen von niedermolekularen Heparinen vor Dialysebeginn sind, was klinisch relevante Blutungen angeht, offensichtlich genau so sicher wie unfractioniertes Heparin [10]. Die Zielspiegel für die Anti-Xa-Aktivität werden dabei zwischen 0,4 und 0,8 I.E./ml angegeben [11].

## Antikoagulation bei HIT II und Niereninsuffizienz

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Komplikation einer Heparin-Therapie, die nach der Gabe von unfractioniertem Heparin (etwa 5%) oder seltener von niedermolekularem Heparinen (etwa 0,1%) auftritt [12]. Dabei bildet der Patient nach 5 bis 14 Tagen meist IgG-Antikörper [13], die gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 und Heparin ge-

richtet sind und mit ihrem  $F_c$ -Rezeptor an Thrombozyten binden, so dass diese aktiviert werden, aggregieren und prokoagulatorische Mikropartikel freisetzen [14, 15]. Dieses *immunologisch vermittelte* Syndrom führt zu einem Thrombozytenabfall um mehr als 50 % vom Ausgangswert und zu arteriellen und venösen Thromboembolien. Das Thromboserisiko wird in der Literatur mit etwa 50 % [16], die Sterblichkeit mit bis zu 20 % angegeben. Deshalb sollte beim Verdacht auf eine HIT II unverzüglich Heparin abgesetzt und durch ein alternatives Antikoagulans ersetzt werden. Hierfür setzen wir in unserer Klinik in zunehmender Häufigkeit *Fondaparinux* (Arixtra®) ein, ein Pentasaccharid, das nur einmal täglich subkutan verabreicht werden muss (7,5 mg) und von dem keine Kreuzreaktionen mit HIT-Antikörpern bekannt sind. Nachteil von Fondaparinux ist jedoch, dass es bei einer Halbwertszeit von 15 Stunden kein Antidot gibt und dass es fast ausschließlich renal eliminiert wird. Somit ist es bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min kontraindiziert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat Fondaparinux noch keine Zulassung zur Behandlung der HIT II.

Alternativ kann das *Heparinoid Danaparoid-Natrium* (Orgaran®) eingesetzt werden. Nachteil dieses Präparats ist die *Induktion kreuzreagierender Antikörper* in 7 bis 25 % aller Fälle je nach Art des verwendeten Labortests. Diese haben jedoch nur in Einzelfällen klinische Relevanz [17], so dass es vertretbar erscheint, eine Kreuzreaktionstestung erst dann durchzuführen, wenn sich die Thrombozytenwerte nicht erholen oder unter Danaparoid-Natrium neue thrombotische Komplikationen auftreten. Bei reinem Verdacht auf eine HIT II ohne klinisch manifeste Thrombose empfiehlt der Hersteller lediglich eine prophylaktische Dosierung, die aufgrund der langen Halbwertszeit von 24 Stunden zweimal täglich subkutan appliziert werden kann. Diese führte in einer vergleichenden Untersuchung mit *Lepirudin* bei den Patienten zu einer höheren Thromboserate und erscheint subopti-

mal [18]. In der therapeutischen Dosierung mit kontinuierlicher intravenöser Gabe bei Patienten mit HIT II und klinisch manifester Thrombose war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Da Danaparoid-Natrium überwiegend renal eliminiert wird, sollte bei schwerer Niereninsuffizienz die Dosierung um etwa 30 % reduziert werden [19]. Zur Überwachung dieser Patienten muss regelmäßig die Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden, wobei das verwendete Testsystem jeweils auf Danaparoid-Natrium zu kalibrieren ist. Es gibt keine Möglichkeit, zu antagonisieren.

Als dritte Therapieoption ist das *rekombinante Hirudin Lepirudin* (Refludan®) bei einer HIT II zugelassen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 1 bis 2 Stunden ist in jedem Fall eine kontinuierliche intravenöse Applikation zu wählen und mit aPTT-Bestimmung (aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit) zu überwachen, die zwischen dem 1,5- bis 2,5fachen des mittleren Labornormalwerts liegen sollte. Da auch Lepirudin überwiegend renal eliminiert wird, ist in der Fachinformation eine Dosisreduktion auf 50 % (GFR 45–60 ml/min), 30 % (GFR 30–44 ml/min) beziehungsweise 15 % (GFR 15–29 ml/min) angegeben. Bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 15 ml/min ist Lepirudin kontraindiziert, ein Antidot steht auch hier nicht zur Verfügung. Die Elimination, die bei dialysepflichtigen Patienten auf 50 bis 72 Stunden ansteigt, kann mit Hämofiltration mit einigen Filtersystemen (z. B. Polysulfone F80, Fresenius, Bad Homburg) beschleunigt werden [20].

Seit Juni 2005 ist in Deutschland *Argatroban* (Argatran®) als weiteres Therapeutikum bei der HIT II zugelassen. Die Substanz weist keine Kreuzreaktion mit HIT-Antikörpern auf. Es handelt sich hierbei um einen direkten Thrombininhibitor, der synthetisch hergestellt wird [21]. Durch seine relativ niedrige relative Molekülmasse bindet dieser reversibel an das aktive Zentrum von fibrin- und gerinnungsgebundenem Thrombin. Die Applikation erfolgt als intravenöse Dauerinfusion (2 µg/kg pro Minute), Zielparameter für die rich-

tige Dosierung ist eine 1,5- bis 3-fach verlängerte aPTT vom Ausgangswert frühestens zwei Stunden nach Infusionsbeginn (maximale aPTT 100 s). Argatroban wird hepatisch metabolisiert und vor allem über den Stuhl nach biliärer Sekretion eliminiert (Serum-Halbwertszeit: etwa 1 Stunde). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist initial keine Dosisreduktion empfohlen, es sollte aber regelmäßig die aPTT kontrolliert werden [22].

## Schlussfolgerungen

Unsere zunehmend älter werdenden Patienten benötigen in einem wesentlich höheren Prozentsatz als jüngere Patienten eine Antikoagulation, da mit dem Alter die Inzidenz von venösen Thromboembolien wie auch von Herzrhythmusstörungen, insbesondere chronischem Vorhofflimmern, zunimmt. Ältere Patienten haben fast immer eine eingeschränkte Creatinin-Clearance, so dass der Einsatz von niedermolekularen Heparinen in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung zur Akkumulation und somit zu Blutungskomplikationen führen kann. Dies ist auch der Grund, dass ältere wie auch niereninsuffiziente Patienten von Therapiestudien in der Regel ausgeschlossen wurden. Somit gibt es nur wenige klinische Daten zu dieser Fragestellung. Alle derzeit kommerziell erhältlichen niedermolekularen Heparine sind *unterschiedliche Substanzen mit unterschiedlichen* relativen Molekülmassen, pharmakokinetischem Profil und Clearing-Mechanismen. Tinzaparin-Natrium scheint ein bei Niereninsuffizienz besonders geeignetes Präparat zu sein, da Studien mit Patienten im Alter von über 80 Jahren auch bei einer deutlich eingeschränkten Creatinin-Clearance von 20 bis 30 ml/min zeigten, dass die gemessenen Anti-Xa-Spiegel immer im therapeutischen Bereich blieben. Dies war hingegen bei einer Studie mit Nadroparin-Calcium nicht der Fall. Die anderen Präparate wurden zu dieser Fragestellung nicht untersucht. Wenn auch die Messung der *Anti-Xa-Aktivität* nicht den direkten antikoagulatorischen Effekt widerspiegelt, so gilt

sie doch mit Einschränkung als Sicherheitsparameter und sollte, so lange keine eindeutigen Dosisempfehlungen bei Niereninsuffizienz vorliegen, bei Gabe von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis regelmäßig durchgeführt werden.

#### Low molecular weight heparin in patients with renal insufficiency and in the elderly

Due to the increasing age in the general population an ever increasing proportion of patients presents with primary, impaired renal function. At the same time, an increasing number of patients inflicted with diseases of modern civilization, such as diabetes mellitus and arterial hypertension, are prone to renal insufficiency. Many of these patients are in need of anticoagulant therapy due to atrial fibrillation or a recent thromboembolic event. This may be of practical importance as unfractionated heparin (UFH) has, with a few exceptions, almost completely been replaced by low molecular weight heparin (LMWH). For this reason, this review will address two main issues related to the therapeutic problems involved in these cases. On the one hand, renal accumulation of LMWH may lead to severe bleeding complications. The commercially available LMWH, however, may differ considerably in their pharmacological properties to such a degree that general rules as to dose reduction in relation to the extent of renal insufficiency cannot be made. As yet only a few studies and retrospective analyses exist for some substances and they are focused on measuring the anti factor Xa-activity. On the other hand, the second problem is the anticoagulant therapy in the case of heparin-induced thrombocytopenia of type II in patients with renal insufficiency. In addition to the classical antithrombotic substances, such as danaparoid and hirudin, two new alternative substances recently introduced in Germany are available: fondaparinux and argatroban.

#### Literatur

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–42.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–37.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Int Med* 1999;130:461–70.
- Collet JP, Montalescot G, Choussat R, et al. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001;80:81–2.
- Siguret V, Pautas E, Fevrier M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa I.U./kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000;5:800–4.
- Pautas E, Gouin I, Bellot O, et al. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002;25:725–33.
- Persönliche Mitteilung der Firma Pharma Leo. Innohep in renal insufficiency study, (ongoing)
- Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safe profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* 2005;28:333–49.
- Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005;6:817–22.
- Sagedal S, Hartmann A. Low molecular weight heparins as thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis/hemofiltration or continuous renal replacement therapies. *Eur J Med Res* 2004;9:125–30.
- Wandel E, Klingel R, Köhler H. Antikoagulation bei chronischer Hämodialyse. *Arzneimittelterapie* 1992;10:310–3.
- Lee DH, Warkentin TE. In Warkentin TE, Greinacher A (eds.). *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd edition. New York, Basel: Marcel Dekker, 2004:107–48.
- Suh JS, Malik MI, Aster RH, Visentin GP. Characterization of the humoral immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1997;54:196–201.
- Denomme GA. The platelet Fc receptor in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.). *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker, 2001:189–214.
- Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: An explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3691–9.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502–7.
- Warkentin TE. Danaparoid (Orgaran) for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis: effects on in vivo thrombin and cross-linked fibrin generation, and evaluation of the clinical significance of in vitro cross-reactivity of danaparoid for HIT-IgG. *Blood* 1996;88:626a.
- Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001;85:950–7.
- Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds.). *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker, 2001:323–48.
- Bauersachs RM, Lindhoff-Last E, Ehrly AM, et al. Treatment of hirudin overdose in a patient with chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1999;81:323–4.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838–43.
- Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000;20:318–29.

# Clarithromycin in der Schwangerschaft?

Gerd Luippold und Klaus Mörke, Tübingen

Eine schwangere 35-jährige Patientin (30. Woche p. m.) soll wegen einer genitalen Chlamydien-Infektion mit einem Makrolid-Antibiotikum behandelt werden.

- Welche Antibiotika sind in der Schwangerschaft für den Embryo oder Feten unbedenklich?
- Welches Makrolid-Antibiotikum sollte im vorliegenden Fall zur Anwendung kommen?
- Sind Makrolide in der Stillzeit erlaubt oder ist ein Abstillen notwendig?

Schwere Infektionen stellen häufig ein erhebliches Risiko in die Schwangerschaft dar. Die Behandlung mit Antibiotika erfordert eine Abwägung des gewünschten Erfolgs gegen mögliche unerwünschte Wirkungen für die Schwangere selbst oder die Entwicklung des Embryos oder Feten. Bei der Bewertung des Behandlungsrisikos sollte berücksichtigt werden, dass eine etablierte Infektion selbst ein erhebliches teratogenes Risiko darstellt. Die Phase der Organogenese im ersten Schwangerschaftsdrittel ist als besonders kritisch für das sich entwickelnde Kind zu betrachten. Penicilline und Cephalosporine gelten in der Therapie von Schwangeren als weitgehend unbedenklich für den Embryo oder Feten.

Makrolid-Antibiotika sind bislang bei schwangeren Frauen für teratogene oder embryotoxische Eigenschaften unbedenklich. In Folge der Molekülgröße erreichen nur geringe Makrolid-Mengen den Feten.

Makrolid-Antibiotika (**Tab. 1**) hemmen die Proteinbiosynthese und wirken in der Regel bakteriostatisch. Der älteste Vertreter dieser Gruppe ist *Erythromycin*. Neuere Makrolide sind *Roxithromycin*, *Clarithromycin* und *Azithromycin*, das zu den so genannten Azaliden gehört. Sie weisen im Vergleich zu Erythromycin eine höhere Säurestabilität und damit eine geringere Variabilität der gastrointestinalen Resorption, längere Halbwertszeiten, ein erweitertes antimikrobielles Spektrum und weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Im Tierversuch traten bei Mäusen nach Gabe von Clarithromycin (1 000 mg/kg KG pro Tag) während der Embryonalzeit vermehrt Gaumenspalten auf. Bei Ratten wurden kardiovaskuläre Fehlbildungen beobachtet [1]. Beim Menschen wurde in einer prospektiven kontrollierten Studie mit 122 Schwangeren nach Clarithromycin-Exposition im ersten Trimenon keine statistisch signifikant erhöhte Missbildungsrate, jedoch eine

signifikant erhöhte Rate von Spontanaborten (14 % vs. 7 % in der Kontrollgruppe mit Exposition nicht-teratogener Antibiotika) gefunden [2].

Im Allgemeinen ist für die teratogene Wirkung von Arzneimitteln die *Passage über die Plazenta* entscheidend. Der Plazentaübergang verschiedener Makrolide wurde in einem Ex-vivo-Modell humaner Plazenta untersucht und ergab für Clarithromycin höhere Werte (6,1 %) als für Erythromycin (3,0 %), Roxithromycin (4,3 %) oder Azithromycin (2,6 %). Unklar ist bislang die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse [3].

Für Erythromycin liegt aus einer Beobachtungsstudie an fast 7 000 Neugeborenen kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen der Erythromycin-Exposition im ersten Trimenon und angeborenen Missbildungen vor [4]. Die Verwendung von Estolaten, die zur besseren gastrointestinalen Resorption von Erythromycin eingesetzt werden, verursachte bei der Anwendung im zweiten Trimenon bei den Schwangeren zum Teil eine Leberschädigung. Knapp 10 % von 161 Schwangeren wiesen pa-

Tab. 1. Makrolide und Azalide (Beispiele)

INN	Präparate (Beispiele®)	Tages-Dosierung für Erwachsene (ED = Einzeldosis)
Erythromycinethylsuccinat	Ery-Diolan	1,5 bis 2 g in 2 bis 3(-4) ED
Erythromycinestolat	Infectomycin	2 g in 2 ED
Erythromycinstearat	Eryhexal	1,5 bis 2 g in 2 bis 3(-4) ED
Roxithromycin	Rulid, Roxigrün	0,3 g in 1 ED
Clarithromycin	Klacid, Cyllind, Biaxin	0,5 bis 1,0 g in 2 ED (1. Tag: 1,0 g in 2 ED, anschl. 0,5 g in 2 ED)
Azithromycin	Zithromax	0,5 g in 1 ED (3 Tage) 1. Tag: 0,5 g, anschl. 0,25 g in 1 ED (gesamt 5 Tage)

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

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörke, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abt. Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, E-Mail: klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

### Welche Antibiotika sind in der Schwangerschaft für den Embryo oder Feten unbedenklich?

Als unbedenklich gelten Penicilline und Cephalosporine.

### Welches Makrolid-Antibiotikum sollte im vorliegenden Fall zur Anwendung kommen?

Im vorliegenden Fall sollte Azithromycin eingesetzt werden.

### Sind Makrolide in der Stillzeit erlaubt oder ist ein Abstillen notwendig?

Erythromycin in oraler Darreichungsform scheint in der Stillzeit vertretbar zu sein. Bei Gabe von Clarithromycin und hoch dosierter intravenöser Erythromycin-Therapie sollte nicht gestillt werden.

thologisch erhöhte Serumaktivitäten der Transaminasen auf. Nachdem mehrere Fälle einer hypertrophen Pylorusstenose bei Neugeborenen nach Pertussis-Prophylaxe mit Erythromycin beobachtet wurden, wurde dieser Zusammenhang in einer retrospektiven Kohortenstudie ebenfalls gefunden. Dagegen war diese Assoziation in einer größeren Studie zur

Erythromycin-Behandlung in der späten Schwangerschaft nicht aufgetreten.

Auf Grund der vorliegenden Erkenntnisse sollten *Clarithromycin* und *Erythromycinestolat* in der Schwangerschaft vermieden werden. Da einige Studien darauf hinweisen, dass *Azithromycin* in der Schwangerschaft sicher ist, lautet die Empfehlung, bei der unkomplizierten genitalen Chlamydia-trachomatis-Infektion Azithromycin einzusetzen [5].

### Stillzeit

Die Rote Liste schreibt für die Anwendung von Clarithromycin in der Stillzeit eine strenge Indikationsstellung vor. Trotz der hohen relativen Molekülmasse beträgt die Konzentration an Clarithromycin in der Muttermilch 25 bis 75 % der entsprechenden mütterlichen Serumkonzentration. Außerdem reichert sich der Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin in der Muttermilch an, so dass auf Grund der geringen Erfahrung empfohlen wird, den Säugling während der Behandlung der Mutter mit *Clarithromycin nicht zu stillen*.

Bei der mütterlichen Erythromycin-Behandlung kann die mögliche Arzneistoffmenge für das Kind etwa 10 % der therapeutischen Konzentration nach

Gabe von 30 bis 50 mg/kg KG pro Tag im Kindesalter ausmachen. Auf Grund der geringen Mengen von Erythromycin, die nach oraler Gabe in die Muttermilch übergehen, wird die Anwendung in der Stillzeit für vertretbar gehalten. Bei parenteraler Applikation sind allerdings therapeutische Konzentrationen im Blut des Säuglings und blutige Durchfälle möglich. Es wird empfohlen, bei hoch dosierter intravenöser Therapie mit Erythromycin auf das Stillen zu verzichten [1].

### Literatur

1. Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2006.
2. Einarson A, Phillips E, Mawji D, D'Alimonte D, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:523-5.
3. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:816-9.
4. Briggs GG, Nageotte MP, Yaffe J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
5. Adimora AA. Treatment of uncomplicated genital chlamydia trachomatis infections in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:S183-6.

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

# Klinische Studien

## G-CSF nach Herzinfarkt

### Keine Verbesserung beim Behandlungsergebnis

Eine Stammzellmobilisation durch die Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) fünf Tage nach einem ST-Hebungsinfarkt und einer erfolgreichen mechanischen Reperfusion hat im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf Infarktgröße, linksventrikuläre Funktion und Restenoserate. Die Zahl von CD34+-Zellen, Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten war dagegen unter G-CSF deutlich gesteigert.

#### Hintergrund

Nach einem Herzinfarkt werden spontan vermehrt Stammzellen des Knochenmarks mobilisiert. Die Menge an freigesetzten Zellen und die Dauer der Stammzellfreisetzung korreliert dabei direkt mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion. Es lag daher nahe, die Stammzellfreisetzung bei Myokardinfarkt-Patienten therapeutisch zu unterstützen, beispielsweise durch den Einsatz des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF).

G-CSF stimuliert die Freisetzung von Knochenmark-Stammzellen in den peripheren Kreislauf, von wo aus sie in das ischämische Myokardgewebe einwandern und zu Kardiomyozyten, Endothelzellen und glatten Muskelzellen ausdifferenzieren. Außerdem beschleunigen die Stammzellen den Heilungsprozess durch Induktion von Matrix-Metalloproteinasen und VEGF (vascular endothelial growth factor).

Diese in experimentellen Studien nachgewiesenen Effekte von G-CSF mit dem Resultat einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion konnten bisher in drei Studien mit 11, 20 und 50 Patienten mit Herzinfarkt auch klinisch verifiziert werden. In einer der Studien war allerdings die Restenose-Rate durch den G-CSF-Einsatz erhöht.

Um dieses Risiko unter einer G-CSF-Gabe besser einschätzen zu können, wurde eine neue kontrollierte Studie (Regenerate vital myocardium by vi-

gorous activation of bone marrow stem cells, REVIVAL-2) mit einer größeren Gruppe von Herzinfarkt-Patienten durchgeführt.

#### Design

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie waren über 100 Patienten mit einem EKG-diagnostizierten ST-Hebungsinfarkt einbezogen, die innerhalb von zwölf Stunden nach Auftreten der Symptome durch eine perkutane Koronarintervention erfolgreich reperfundiert werden konnten. Innerhalb der nächsten fünf Tage erhielten die Patienten randomisiert entweder einmal täglich s. c. 10 µg/kg G-CSF oder Placebo über fünf Tage.

#### Ergebnis

Von den 114 ausgewerteten Patienten erhielten 56 G-CSF und 58 Placebo.

Die G-CSF-Gabe führte zu einer signifikanten Mobilisation von Stammzellen. Beim primären Studienendpunkt, der Reduktion der linksventrikulären Infarktgröße nach vier bis sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, ergab sich in der G-CSF-Gruppe eine durchschnittliche Reduktion von 6,2% verglichen mit einer Reduktion von 4,9% in der Placebo-Gruppe (p=0,56).

Beim sekundären Endpunkt Verbesserung der linksventrikulären Auswurf-fraktion zeigte sich mit Verum eine Verbesserung von 0,5% und mit Placebo von 2,0% (p=0,14). Eine Restenose

trat bei 35,2% (19 von 54 Patienten) in der G-CSF-Gruppe und bei 30,9% (17 von 55 Patienten) in der Placebo-Gruppe auf (p=0,79).

Die häufigste Nebenwirkung von G-CSF waren leichte bis mäßige Knochenschmerzen und Muskelbeschwerden.

#### Fazit und Kommentar

Bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und einer erfolgreichen Reperfusion kann durch eine fünftägige Gabe von G-CSF die Zahl von zirkulierenden CD34+-Zellen sowie von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten deutlich gesteigert werden. Bei Infarktgröße, linksventrikulärer Funktion und Restenoserate ergaben sich allerdings *keine Verbesserungen* durch G-CSF gegenüber Placebo. Eine erhöhte Restenoserate trat in dieser Studie nicht auf.

Die klinischen Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einigen kleineren Studien, in denen die Stammzellmobilisation durchaus erfolgreich war. Eine Erklärung könnte in einer nicht oder nur mangelhaft stattgefundenen Einnistung (Homing) der nachgewiesenermaßen vermehrt gebildeten Stammzellen im Myokard liegen – eventuell aufgrund einer etwas zu frühzeitigen G-CSF-Gabe. Nun sollen weitere Studien folgen.

#### Quelle

Zohlhöfer D, et al. Stem cell mobilisation by granulocyte colony-stimulation factor in patients with acute myocardial infarction. A randomized controlled trial. JAMA 2006;295:1003–10.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Lungentransplantationen

# Ciclosporin-Inhalation verbessert Überleben

**Ciclosporin-Inhalationen verbessern über einen Zeitraum von zwei Jahren das Langzeitüberleben und das abstoßungsfreie Überleben von Patienten nach einer Lungentransplantation. Akute Abstoßungsreaktionen werden dagegen durch die zusätzlich zu einer systemischen immunsuppressiven Behandlung applizierte Lokalthherapie nicht vermindert.**

### Hintergrund

Patienten nach Lungentransplantation haben mit einer Dreijahresüberlebensrate von 55 % eine deutlich schlechtere Prognose als beispielsweise Patienten nach Transplantationen von Herz, Niere oder Leber. Haupttodesursache sind chronische Abstoßungsreaktionen, die sich histologisch als *Bronchiolitis obliterans* darstellen. Der zugrunde liegende Vorgang ist komplex und beruht auf immunologischen, ischämischen und infektiösen Vorgängen.

Immunsuppressiva wie Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) können die Abstoßungsreaktion dosisabhängig verhindern, doch limitiert vor allem die Nephrotoxizität die Ciclosporin-Dosis. Durch die *zusätzliche Inhalation* von Ciclosporin kann die lokale *Arzneistoff-Konzentration im Lungengewebe* erhöht werden. Eine Verminderung der Abstoßungsreaktionen unter einer solchen Lokalthherapie wurde im Tiermodell und in offenen Pilotstudien an lungentransplantierten Patienten mit therapierefraktären Abstoßungsreaktionen bereits nachgewiesen. Dies sollte in einer kontrollierten Studie verifiziert werden.

### Studiendesign

In die monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurden insgesamt 58 Patienten innerhalb von sechs Wochen nach Lungentransplantation einbezogen. Zusätzlich zur systemischen Standard-Immunsuppression inhalierten sie dreimal pro Woche 300 mg Ciclosporin als Aerosol (Ciclosporin-Puder in Propylenglycol

oder Plazebo. Als Prämedikation wurden lokal Lidocain und Salbutamol gegeben. Die Therapiedauer war auf drei Jahre festgelegt, bei Infektionen wurden auf Anweisung des Arztes Therapiepausen eingelegt.

Primärer Studienendpunkt war die Rate akuter, histologisch nachgewiesener Abstoßungsreaktionen.

### Ergebnisse

Die Raten akuter Abstoßungsreaktionen vom Grad 2 oder höher waren in der Ciclosporin-Inhalations-Gruppe und der Plazebo-Gruppe vergleichbar (0,44 Episoden vs. 0,46 Episoden pro Patient pro Jahr;  $p=0,87$ ). Die Überlebensrate war dagegen unter der Ciclosporin-Inhalation besser: In den zwei Jahren traten 3 Todesfälle in der Verum-Gruppe und 14 Todesfälle in der Plazebo-Gruppe auf (relatives Risiko für Tod 0,20;  $p=0,01$ ). Das chronische abstoßungsfreie Überleben, festgestellt anhand spirometrischer Daten, verbesserte sich ebenfalls bei der zusätzlichen Inhalation von Ciclosporin (10 Ereignisse in der Ciclosporin-Inhalations-Gruppe vs. 20 Ereignisse in der Plazebo-Gruppe, relatives Risiko für chronische Abstoßungsreaktion 0,38;  $p=0,01$ ). Die histologischen Untersuchungen bestätigten dies (6 vs. 19 Ereignisse, relatives Risiko 0,27;  $p=0,005$ ).

Die lokalen und systemischen Nebenwirkungsraten waren in beiden Studienarmen vergleichbar, auch nephrotoxische Effekte und opportunistische Infektionen traten mit der zusätzlichen Ciclosporin-Inhalation nicht häufiger

auf als mit Plazebo. Das Krebsrisiko war ebenfalls vergleichbar (Krebsdiagnose bei 6 der 28 Patienten der Ciclosporin-Inhalations-Gruppe und 6 der 30 Patienten der Plazebo-Gruppe,  $p=0,89$ ).

### Diskussion und Fazit

Bei lungentransplantierten Patienten führt inhaliertes Ciclosporin, zusätzlich zur systemischen Standard-Immunsuppression, beim primären Studienziel akute Abstoßungsreaktionen zu keinem besseren Ergebnis als Plazebo. Mit der lokalen Immunsuppression verlängerten sich dagegen das Gesamtüberleben und das abstoßungsfreie Überleben.

Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, weil aktuelle Studien einen engen Zusammenhang zwischen wiederholten akuten Abstoßungsreaktionen und chronischer Abstoßung nach Lungentransplantationen hergestellt haben. Allerdings zeigt die Histologie bei chronischen Abstoßungsreaktionen das Bild einer Bronchiolitis obliterans, während eine akute Abstoßungsreaktion sich histologisch als Vaskulitis darstellt. Durch die zusätzliche Ciclosporin-Inhalation werden in den Bronchiolen hohe Konzentrationen erreicht, die Arzneistoff-Konzentration in den Gefäßen ist dagegen geringer. Möglicherweise verhindern die hohen lokalen Ciclosporin-Konzentrationen durch eine Entzündungshemmung das Risiko für eine chronische Abstoßungsreaktion, während die Effekte auf vaskuläre Prozesse und damit auf die akute Abstoßungsreaktion nur gering sind.

Nun muss die klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse in weiteren größeren Studien überprüft werden.

### Quelle

Iacono AT, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006;354:141–50.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
München

# Aus Forschung & Entwicklung

## Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

### Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML)

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
Nilotinib (AMN107), Tasigna® Novartis, [1–3]	Tyrosinkinase-Hemmer, Hemmer des Fusionsproteins BCR-ABL (auch mutierter Varianten des Proteins: bei 32 der 33 häufigsten Mutationen, die zu einer Imatinib-Resistenz führen [In-vitro-Daten]), aber auch der Tyrosinkinase c-KIT und der des PDGF-Rezeptors (PDGF = platelet derived growth factor); Therapie von Patienten mit CML (Philadelphia-Chromosom-positiv), die Imatinib nicht vertrugen oder Resistenzen entwickelten; weiterhin Therapie von Patienten mit rezidivierter, nicht therapierbarer akut-myeloischer Leukämie (AML), systemischer Mastozytose, chronisch-eosinophiler Leukämie oder gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)	Hemmung der Tyrosinkinase des Fusionsproteins BCR-ABL durch Bindung an die ATP-Bindungsstelle, Unterbrechung der Signaltransduktion und u. a. Apoptose-Induktion (BCR-ABL ist ein Fusionsprotein mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität; es entsteht aufgrund chromosomaler Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [=Formierung des so genannten Philadelphia-Chromosoms]); Mehr als 95 % der Patienten mit CML sind Philadelphia-Chromosom-positiv, durch die Expression des Fusionsproteins kommt es zu gesteigerter Zellproliferation und reduzierter Apoptose	Orale Gabe	Erhöhte Leberwerte, QT <sub>c</sub> -Intervallverlängerung	Phase-I abgeschlossen; Phase-II läuft (Patienten mit CML in chronischer, akzelerierter Phase oder Blasten-Krise, die Imatinib nicht vertrugen oder Resistenzen entwickelten); Phase-I läuft (GIST); Fast-Track-Status der FDA; Orphan-Drug-Status der FDA und EMEA; Antrag auf Zulassung möglicherweise Ende 2006; Expanded-Open-Access-Programm weltweit gestartet	Diese zweite Generation der Tyrosinkinase-Hemmer stellt eine wirksame Behandlungsalternative für Patienten dar, denen bislang keine wirksame Therapie mehr angeboten werden konnte; Möglicherweise ist bereits ein Einsatz zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll oder aber die Kombination mit anderen Tyrosinkinase-Hemmern, um Resistenzen vorzubeugen bzw. diese zu reduzieren
Dasatinib (BMS-354825), Sprycel® Bristol-Myers Squibb, [3–5]	Tyrosinkinase-Hemmer, Hemmer des Fusionsproteins BCR-ABL (auch mutierter Varianten des Proteins, aber auch u. a. der Tyrosinasen der Src-Familie, der Tyrosinkinase c-KIT sowie der Tyrosinkinase des PDGF-Rezeptors beta); Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit CML (Philadelphia-Chromosom-positiv), die Imatinib nicht vertrugen oder Resistenzen entwickelten: Patienten in chronischer und akzelerierter Phase oder Blastenkrise; weiterhin Therapie von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akut-lymphatischer Leukämie (ALL)	Hemmung der Tyrosinkinase verhindert Vermehrung der Leukämie-Zellen im Knochenmark (siehe oben), Normalisierung des Blutbilds	Orale Gabe (2 x tägl.); dosisabhängige Pharmakokinetik; C <sub>max</sub> nach 0,5–6 h (t <sub>max</sub> ), t <sub>1/2</sub> 3–5 h, Verteilungsvolumen 2 505 l, Plasmaproteinbindung 96 %/aktive Metaboliten 93 %; Elimination überwiegend über Fäzes	Flüssigkeitsretention (z. B. Pleuraerguss), gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Erbrechen), Blutungen, Myelosuppression, Risiko für QT <sub>c</sub> -Verlängerung	Phase-I abgeschlossen; Phase-II läuft, erste Daten liegen vor (Beobachtung über mindestens 6 Monate nach Therapiebeginn): primärer Endpunkt ist zytogenetisches Ansprechen (chronische Phase), hämatologisches Ansprechen (akzelerierte Phase); Zulassung in den USA bereits erfolgt (Juni 2006)	Wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit einer Unverträglichkeit oder Resistenz gegenüber Imatinib; Bislang konnte zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen bei Patienten mit CML in allen Phasen gezeigt werden, Gleiches gilt für Patienten mit Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL

#### Literatur

1. <http://www.amn107.com/index.jsp>
2. Kantarjian H, et al. N Engl J Med 2006;354: 2542–51.
3. Druker BJ. N Engl J Med 2006;354:2594–6.
4. Talpaz M, et al. N Engl J Med 2006;354:2531–41.
5. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/0220721bl.pdf>

## Glioblastoma multiforme

### Zielgerichtete Therapie mit Imatinib?

**Patienten mit Glioblastoma multiforme profitieren von der Therapie mit Imatinib und Hydroxycarbamid. Neue Daten wurden auf einem Post-ASCO-Pressgespräch der Novartis Pharma GmbH Ende Juni 2006 in Frankfurt präsentiert.**

Die Therapie der Wahl beim Glioblastoma multiforme ist eine Operation, gefolgt von Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolomid. Eine Heilung ist bislang nicht möglich, die Patienten erleiden immer ein Rezidiv. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 15 Monaten.

Bei diesen Tumoren wurde eine Überexpression von PDGF-R (Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor) nachgewiesen, so dass der zielgerichtete Einsatz von Imatinib (Glivec®) möglich scheint, welches die Tyrosinkinase des Rezeptors hemmt.

Eine Monotherapie war unwirksam. Primär mit dem Ziel, die möglicherweise für den Behandlungseffekt limitierende Imatinib-Konzentration im Gehirn zu erhöhen, wurden in einer Studie 30 Patienten, die nicht operiert werden konnten und bereits vortherapiert waren, täglich mit Imatinib (400 mg) und Hydroxycarbamid (2 x 500 mg) behandelt. Hydroxycarbamid passiert die Blut-Hirn-Schranke gut und scheint modifizierend auf sie zu wirken. Zusätzlich

erhielten die Patienten Glucocorticoide und Antiepileptika. Primärer Endpunkt war ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten.

10 Patienten (33 %) erreichten den primären Endpunkt. Nach 24 Monaten lebten noch 5 Patienten (16 %), nach 36 Monaten 2 (7 %). Das Gesamtüberleben nach 6 Monaten betrug 43 %. 17 Patienten sprachen auf die Therapie an: 1 Patient zeigte eine komplette Remission über den Zeitraum von etwa 1 Jahr, 5 Patienten eine partielle Remission über im Median 3 Monate und 11 Patienten erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung für im Median 6 Monate (bei einigen dauert dies noch an). Bei den übrigen Patienten schritt die Erkrankung fort. Die Therapie führte zu keiner deutlichen Reduktion des Tumolvolumens, allerdings wurde eine deutliche Reduktion der Stoffwechselaktivität und der ödemauslösenden Potenz festgestellt. Grad-3- und -4-Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Die Patienten profitierten von der Therapie, hervorzuheben ist die Stabilisie-

rung der Erkrankung als ein wichtiges, teilweise lang anhaltendes Therapieergebnis. Offen bleiben Fragen nach der optimalen Dosierung und der Rolle von Hydroxycarbamid, da gezeigt werden konnte, dass Imatinib in ausreichender Konzentration im Gehirn anflutet.

In einer Phase-II-Studie mit 30 Patienten wurde Imatinib in einer Dosierung von 600 mg/d mit Hydroxycarbamid kombiniert. 57 % der Behandelten überlebten nach 6 Monaten progressionsfrei, nach 12 Monaten waren es 40 %. Die Gesamtsterblichkeit lag nach 6 Monaten bei 87 %, nach 12 Monaten bei 64 %. Es wurden Grad-2- und -3-Toxizitäten beobachtet (z. B. Anämie, Thrombopenie). Die höhere Imatinib-Dosierung scheint dementsprechend wirksamer zu sein.

In einer Phase-III-Studie soll nun der Effekt von Hydroxycarbamid allein (1 500 mg täglich) gegenüber der Kombination von Imatinib mit Hydroxycarbamid (600 mg + 1 000 mg täglich) untersucht werden. Weiterhin wird der Einfluss enzyminduzierender Antiepileptika in Studien untersucht.

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Berlin, Prof. Dr. Thomas Fischer, Mainz, Dr. Gregor Dresemann, Dülmen. Post-ASCO-Pressgespräch „5 Jahre Imatinib – Eine Substanz, viele Optionen“, Frankfurt/Main, 27. Juni 2006, veranstaltet von der Novartis Pharma GmbH.

*Dr. Annemarie Musch, Stuttgart*

## Atypische Antipsychotika

### Paliperidon bei Schizophrenie

**Für das atypische Antipsychotikum Paliperidon in einer verzögert freisetzen- den Formulierung wurde die Zulassung in den USA und der EU beantragt. Basis sind die Ergebnisse von drei klinischen Studien mit über 1 600 Patienten, die im Rahmen eines Presseworkshops von Janssen-Cilag vorgestellt wurden.**

Zur Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie ist eine langfristige neuroleptische Pharmakotherapie erforderlich. Gerade wegen der langfristigen Behandlungsbedürftigkeit und im Interesse der Patientencompliance sollte das gewählte Antipsychotikum möglichst gut verträglich sein.

Es gibt Hinweise, dass das Risiko für *extrapyramidal-motorische Störungen* (EPS) mit den *Plasmaspitzenpiegeln* von Antipsychotika korreliert; ein wenig schwankender Plasmaspiegel sollte deshalb mit einem geringeren EPS-Risiko einhergehen. Das war ein Grund dafür, das atypische Antipsychotikum

*Paliperidon* als *verzögert freisetzen- de Formulierung* zu entwickeln (Paliperidon ER [extended release]). Die langsame, gleichmäßige Wirkstofffreisetzung wird mit dem OROS® (Osmotic-controlled release oral-delivery system) erreicht.

#### Paliperidon

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon (9-Hydroxyrisperidon; **Abb. 1**). Wie dieses hat es hohe Affinität zu Dopamin-D<sub>2</sub>- und Serotonin-5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren sowie Affinität zu alpha<sub>1</sub>- und alpha<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren, bindet schwach an histaminerge und praktisch nicht an muscarinerge Rezeptoren.

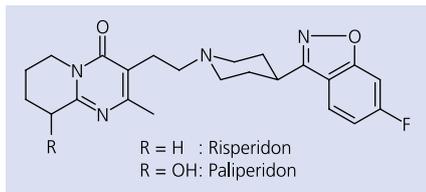


Abb. 1. Risperidon und Paliperidon

Bei Verabreichung als OROS® wird der Plasmaspitzenpegel nach 22 bis 24 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 24 Stunden. Bei einmal täglicher Gabe besteht dementsprechend nach 4 bis 5 Tagen ein pharmakokinetisches Gleichgewicht (steady state). Wegen der langsamen Anflutung ist keine einschleichende Dosierung erforderlich.

Paliperidon ist aufgrund der 9-Hydroxygruppe hydrophiler als Risperidon und wird daher zu etwa 60% unverändert renal ausgeschieden. Der Rest wird zunächst metabolisiert, zum Beispiel durch Dehydrogenierung der 9-OH-Gruppe oder durch oxidative N-Desalkylierung. Nur knapp 4% der Substanz werden mithilfe von Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) hydroxyliert, und dies auch nur bei Personen mit hoher Aktivität der CYP2D6-Monooxygenasen („extensive metabolizer“). Pharmakokinetische Interaktionen mit CYP2D6-Hemmern sind daher nicht zu erwarten, anders als

bei Risperidon, das hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird.

**Paliperidon ER bei akuter Schizophrenie**

Die Wirksamkeit von Paliperidon ER bei einer akuten Schizophrenie-Episode wurde in drei 6-wöchigen multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien mit aktiver (10 mg/d Olanzapin) und Placebo-Kontrolle untersucht. Paliperidon ER wurde in folgenden Dosierungen eingesetzt (zusammen mit Placebo und Olanzapin jeweils in etwa gleich große Gruppen randomisiert):

- Studie 1: 6, 9 und 12 mg/d (n=630; Europa und Indien [Kane et al.]
- Studie 2: 6 und 12 mg/d (n=444; USA [Marder et al.]
- Studie 3: 3, 9 und 15 mg/d (Patienten der 15-mg-Gruppe erhielten in der ersten Woche 12 mg/d; n=618; 14 Länder weltweit [Davidson et al.]

Während der ersten 2 Wochen erfolgte die Behandlung verpflichtend stationär, mit drei Untersuchungsterminen. Danach fanden wöchentliche Evaluationen statt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des PANSS-Scores (Positive and negative syndrome scale). Im Anschluss an die 6-wöchige Doppelblindphase konnten die Patienten an einer einjährigen offenen Verlängerung teilnehmen.

Die Patienten waren im Schnitt etwa 37 Jahre alt (in der US-Studie 41,6 Jahre) und demzufolge wohl schon seit längerer Zeit erkrankt. Zu Beginn der Indexepisode hatten sie einen durchschnittlichen PANSS-Wert von 93 bis 94 Punkten. Mit allen Paliperidon-Dosierungen kam es zu einem Rückgang des PANSS-Werts, der vom Placebo-Effekt bereits ab dem vierten Tag (= erster Messzeitpunkt) statistisch signifikant verschieden war. Am Endpunkt war der PANSS-Wert in allen aktiv behandelten Gruppen deutlich gegenüber der Placebo-Gruppe gesunken (Tab. 1). Dies war auch bei den einzelnen Symptomgruppen der PANSS nachweisbar (Positivsymptome, Negativsymptome, Denkstörungen, unkontrollierte Feindseligkeit/Erregung, Angst/Depression). Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung war nicht erkennbar. In allen Dosierungen war auch die Ansprechrate (PANSS-Abnahme um ≥30%) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Tab. 1).

Der Anteil der Patienten, die gemäß CGI-S (Clinical global impression – severity) deutlich, schwer oder sehr schwer krank waren, wurde durch alle aktiven Therapien deutlich reduziert (Tab. 1). Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Personal and Social Performance Scale (PSP) erhoben. Hierbei beurteilt der Arzt das Funktionsniveau des Patienten in den vier Bereichen sozial nützliche Tätigkeiten (einschließlich Arbeit oder Ausbildung), persönliche und gesellschaftliche Beziehungen, Selbstversorgung sowie störendes und aggressives Verhalten. Maximal können 100 Punkte erreicht werden. In allen Paliperidon-Gruppen kam es zu einer Besserung um durchschnittlich 7 bis 12 Punkte, was in den meisten Fällen dem Wechsel in die nächstbessere Kategorie entsprach (Abb. 2).

Die Abbruchrate war vor allem in der US-amerikanischen Studie hoch, nur 46 bzw. 48% der Patienten in den Paliperidon- und 34% aus der Placebo-Gruppe beendeten die Studie protokollgemäß (Olanzapin 45%). In den beiden anderen Studien blieben von den Paliperidon-behandelten Patienten 65 bis 78% (Studie 1) bzw. 55 bis 71% (Studie 3)

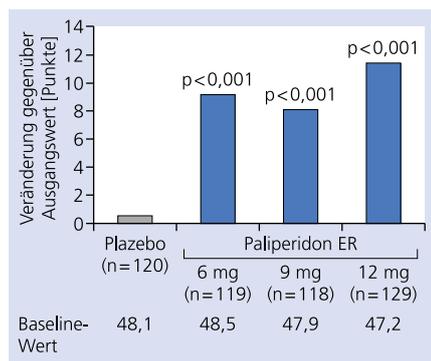
Tab. 1. Ergebnisse der randomisierten Doppelblindstudien mit Paliperidon ER; \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 vs. Placebo (Intention-to-treat-Analyse; Olanzapin [OLZ] ging nicht in die statistischen Vergleiche zur Wirksamkeit ein, es diente lediglich zum Nachweis der Sensitivität der Studien) [Kane et al., Marder et al., Davidson et al.]

	Placebo		Paliperidon ER			OLZ	
	3 mg/d	6 mg/d	9 mg/d	12 mg/d	15 mg/d		
<b>Veränderung des PANSS-Gesamtscores</b>							
Studie 1 (93,0–94,6)*	-4,1	-	-17,9***	-17,2***	-23,3***	-	-19,9
Studie 2 (92,3–94,9)	-8,0	-	-15,7**	-	-17,5***	-	-18,4
Studie 3 (91,6–93,9)	-2,8	-15,0***	-	-16,3***	-	-19,9***	-18,1
<b>Ansprechrate (PANSS-Abnahme ≥30%)</b>							
Studie 1	30%	-	56%***	51%***	61%***	-	52%
Studie 2	34%	-	50% <sup>a</sup>	-	51% <sup>b</sup>	-	46%
Studie 3	18%	40%***	-	46%***	-	53%***	52%
<b>Deutlich/schwer/sehr schwer krank gemäß CGI-S (Baseline/Endpunkt)</b>							
Studie 1	59,5%/	-	62,6%/	58,1%/	64,4%/	-	64,1%/
	52,4%	-	24,6%	23,8%	17,1%	-	23,5%
Studie 2	60,0%/	-	57,6%/	-	64,0%/	-	70,5%/
	44,7%	-	26,1%/	-	20,7%	-	29,6%
Studie 3	55,8%/	53,7%/	-	52,8%/	-	56,6%/	57,1%/
	50,0%	32,5%	-	23,6%	-	16,8%	22,2%

\* Ausgangswerte (Bereich der Mittelwerte), <sup>a</sup>p=0,025, <sup>b</sup>p=0,012

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



**Abb. 2. Verbesserung des sozialen und persönlichen Funktionsniveaus (PSP-Score) bei der Behandlung mit Paliperidon ER – Beispiel Studie 1 (Intention to treat, last observation carried forward)**

bis zum Ende der 6-wöchigen Doppelblindphase dabei, von den Placebo-behandelten Patienten 46 % bzw. 38 %. Häufigster Abbruchgrund und verantwortlich für den Unterschied zwischen Placebo- und aktiv behandelten Gruppen war eine unzureichende Wirkung. Schlafstörungen wurden in allen Gruppen (inkl. Placebo) etwa gleich häufig beklagt, *Somnolenz* trat am häufigsten bei Olanzapin-Behandlung auf. In den Paliperidon-Gruppen wurde häufiger als in den Placebo-Gruppen über *Kopfschmerzen* und über *Tachykardie* geklagt. *Extrapyramidale Störungen* und *Hyperkinesie* traten hier mit einer gewissen Dosisabhängigkeit bei bis zu 10 % bzw. 11 % der Patienten auf, in den Placebo- und Olanzapin-Gruppen bei 1 bis 4 %. Sie waren meist leicht bis

mäßig ausgeprägt. Verschiedene Skalen zur Bewertung extrapyramidal-motorischer Störungen (AIMS, SAS, BARS) ergaben in den meisten Fällen keinen Unterschied zwischen Paliperidon und Placebo. Mit dem *Prolactin-Anstieg* assoziierte Nebenwirkungen traten mit geringer Inzidenz (n=1 bis 2) in allen Gruppen auf, lediglich in der 15-mg-Paliperidon-Gruppe gab es 4 Fälle. In allen Paliperidon-Gruppen kam es zu einer leichten, dosisabhängigen *Gewichtszunahme*, die aber geringer ausfiel als bei Olanzapin-Behandlung. Sie betrug in Studie 1 0,2 bis 0,5 kg (Olanzapin 1,3 kg), in Studie 2 1,0 bzw. 2,0 kg (2,7 kg) und in Studie 3 0,6 bis 1,9 kg (2,2 kg). Nach Abwägung der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit wird derzeit eine Einstiegsdosis von 6 mg/d Paliperidon ER empfohlen.

**Zulassung beantragt**

Die Zulassung zur Therapie bei Schizophrenie wurde im November 2005 in den USA und im Mai 2006, nach Vorlage der Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie, in der EU beantragt. Kürzlich wurde mitgeteilt, dass Paliperidon in den USA nach Vorlage weiterer Daten zulassungsfähig ist.

Eine *Depotformulierung* von Paliperidon ist ebenfalls in der Erprobung. Die Hydroxygruppe an Position 9 eröffnet die Möglichkeit, das Molekül mit einer

Fettsäure zu verestern – bei konventionellen Antipsychotika ist dieses Verfahren seit langem gebräuchlich (z. B. Haloperidoldecanoat), bei den bisherigen atypischen Antipsychotika war es aber mangels geeigneter funktioneller Gruppen nicht möglich. In einer laufenden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wird Paliperidon als Palmitat in den Dosierungen 50, 100 oder 150 mg zu vier Zeitpunkten (Tag 1, 8, 36 und 64) intramuskulär verabreicht.

**Quellen**

Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg, Dr. Andreas Schreiner, Neuss, Workshop „Outcomeparameter in der Schizophrenietherapie: Sind sie noch zeitgemäß?“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH, Bergisch Gladbach, 28. und 29. März 2006.  
 Poster beim Winter Workshop on Schizophrenia, Davos (Schweiz), 5. bis 11. Februar 2006:  
 Davidson M, et al. Efficacy, safety and effect on functioning of paliperidone extended-release tablets in schizophrenia: an international 6-week placebo-controlled study. (Poster 17)  
 Kane J, et al. Treatment of schizophrenia using oral paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 44)  
 Marder S, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia: a 6-week placebo-controlled study. (Poster 51)  
 A study to evaluate the effectiveness and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in treating subjects with schizophrenia. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00210548>  
 FDA issues approvable letter for paliperidone ER for the treatment of schizophrenia. Pressemitteilung vom 29. September 2006. <http://www.janssen.com>

ho

# Therapiehinweise

**Zielgerichtete Tumor-Therapie**

**Imatinib – bewährte Therapie bei CML und GIST**

**Aktuelle Daten zur Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) und gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) mit Imatinib stellte die Firma Novartis auf einem Post-ASCO-Pressesgespräch im Juni 2006 in Frankfurt vor.**

Die zielgerichtete Therapie von Tumorerkrankungen basiert darauf, dass die Zielstruktur auf bzw. in allen Tumorzellen

exprimiert wird und eine entscheidende Rolle in der Entstehung und beim Fortschreiten der Erkrankung spielt.

Weiterhin muss sie selektiv durch das Therapeutikum beeinflusst werden.

**CML**

Bei mehr als 95 % der Patienten mit CML ist das so genannte Philadelphia-Chromosom in Knochenmarksstammzellen nachweisbar: Aufgrund chromosomaler Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 wird ein Fusionsgen gebildet, das für die Expression

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

eines Fusionsproteins mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität (BCR-ABL) kodiert.

Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) ermöglicht eine zielgerichtete Therapie der CML. Imatinib bindet an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase BCR-ABL, hemmt damit die Phosphorylierung von Mediatoren der Signaltransduktion über dieses Protein und unterbricht die Signaltransduktion, was zum Zelltod (Apoptose) führt.

Mit der Zulassung von Imatinib hat sich die Prognose von CML-Patienten entscheidend verbessert. Dies konnte nach Auswertung der 5-Jahres-Daten der IRIS-Studie bestätigt werden (IRIS=International randomized interferon vs. STI571). In dieser Studie wurden 1106 Patienten mit neu diagnostizierter CML randomisiert mit Imatinib (400 mg/d; n=553) oder der damaligen Standardtherapie Interferon alfa plus Cytarabin (5 Mio. I.E./m<sup>2</sup> bzw. 20 mg/m<sup>2</sup> pro Tag an 10 Tagen im Monat; n=553) behandelt. Nach 5 Jahren waren noch 72 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe, 3 % hatten in die Interferon-Cytarabin-Gruppe gewechselt. Umgekehrt hatten 69 % der Patienten der Interferon-Cytarabin-Gruppe in die Imatinib-Gruppe gewechselt. Die Gründe für die Behandlungsumstellungen waren Unwirksamkeit und Unverträglichkeit der Therapie.

Nach 5 Jahren zeigten 98 % der mit Imatinib behandelten Patienten ein komplettes hämatologisches und 87 % ein komplettes zytogenetisches Ansprechen – Normalisierung des Blutbilds oder Elimination des Philadelphia-Chromosoms in Knochenmark-Zellen – gegenüber 96 % und 69 % nach einem Jahr. Das Gesamtüberleben betrug 89,4 %. Die Sterblichkeit in Folge der Erkrankung lag bei 4,6 %.

Auffallend war, dass mit zunehmender Therapiedauer das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung abnahm. Weiterhin zeigte sich, dass zytogenetisches und molekulares Ansprechen (Reduktion der BCR-ABL-Transkripte) auf die Therapie nach 12 und 18 Monaten mit einer deutlichen Risikoreduktion für ein Fortschreiten der Erkrankung korrelier-

ten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise hämatologische Grad-3- und -4-Toxizitäten nahmen mit zunehmender Therapiedauer ab.

Die Therapie mit Imatinib wird in der aktualisierten europäischen Behandlungsleitlinie als First-Line-Therapie bei neu diagnostizierter CML empfohlen (Zulassung besteht seit 2003) [Baccarani M, et al. 2006]. Bei Gabe der Standarddosierung von 400 mg Imatinib täglich ist nach drei Monaten ein komplettes hämatologisches, nach 12 Monaten ein komplettes zytogenetisches und nach 18 Monaten ein molekulares Ansprechen auf die Therapie zu erwarten. Andernfalls sollte die Dosis erhöht (600 oder 800 mg/d) oder eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Bei Resistenzen gegenüber Imatinib wird eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen, oder aber eine Dosissteigerung. Weitere Alternativen sind nur im Rahmen von derzeit laufenden Studien erhältlich (z. B. Nilotinib).

Bereits seit 5 Jahren ist Imatinib zur Therapie von therapierefraktären CML-Patienten in der späten chronischen Phase der Erkrankung sowie in der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise zugelassen.

### GIST

Etwa die Hälfte der Patienten mit GIST ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. In frühen Erkrankungsstadien ist die vollständige Resektion des Tumors die Therapie der Wahl. Im fortgeschrittenen Stadium, bei nicht operablen und/oder metastasierten Tumoren, war die Prognose der Patienten sehr ungünstig, da nur sehr wenige Patien-

ten auf eine Chemotherapie ansprachen. Das mediane Überleben der Patienten betrug nicht mal 1 Jahr.

Durch die Therapie mit Imatinib kann das Überleben dieser Patienten um vier bis viereinhalb Jahre auf knapp fünf Jahre verlängert werden. Dies konnte in einer Langzeitnachbeobachtung über im Median 52 Monate gezeigt werden.

Imatinib hemmt die Tyrosinkinase des c-KIT-Rezeptors, eines Rezeptors für den Stammzellfaktor. Bei etwa 90 % der Patienten mit GIST konnten Mutationen im für c-KIT kodierenden Gen gefunden werden. Diese Mutationen führen zu gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität von c-KIT und so zu unkontrollierter Zellproliferation.

In die randomisierte Phase-II-Studie (STIB2222) wurden 147 Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST eingeschlossen. Sie erhielten Imatinib in einer Dosis von 400 mg (n=73) oder 600 mg (n=74) täglich.

Rund 84 % der Patienten zeigten einen klinischen Nutzen der Therapie (Tab. 1). Ein Therapieansprechen wurde nach im Median 18 Wochen erreicht und dauerte über 118 Wochen an. Das mediane Gesamtüberleben betrug 58 Monate. Patienten mit partieller Remission und Stabilisierung der Erkrankung hatten ähnliche 4-Jahres-Überlebensraten (64 vs. 62 %). Zwischen den beiden Dosierungen wurden keine Wirksamkeitsunterschiede festgestellt.

Auffallend war, dass Patienten mit Mutationen in Exon 11 des c-KIT-Gens (dies ist die häufigste Mutation) am besten auf die Therapie ansprechen. Patienten mit Exon-9-Mutationen, der zweithäufigsten Mutation im c-KIT-Gen, profitierten insbesondere von der Gabe der höheren Imatinib-Dosis.

Tab. 1. Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST

	Imatinib 400 mg/d (n = 73)	Imatinib 600 mg/d (n = 74)	Alle Patienten (n = 147)
Komplettes Ansprechen [n]	0	2 (2,7 %)	2 (1,4 %)
Partielles Ansprechen [n]	50 (68,5 %)	48 (64,9 %)	98 (66,7 %)
Stabilisierung der Erkrankung [n]	10 (13,7 %)	13 (17,6 %)	23 (15,6 %)
Fortschreiten der Erkrankung [n]	11 (15,1 %)	6 (8,1 %)	17 (11,6 %)
Nicht auswertbar/unbekannt [n]	2 (2,7 %)	5 (6,8 %)	7 (4,8 %)

Nach Kriterien der Southwest Oncology Group (SWOG)

Als Therapieerfolg bei GIST sollte entsprechend diesen Ergebnissen auch eine *Stabilisierung* der Erkrankung, d.h. keine weitere Zunahme des Tumorzellvolumens, gesehen werden. Erkennbar werden Veränderungen des Tumorgewebes wie eine Abnahme der Stoffwechselaktivität und eine Veränderung der Gewebedichte durch Umwandlung von Tumorgewebe in zystisches Gewebe.

Die Therapie mit Imatinib wird unmittelbar nach der Diagnose fortgeschrittener GIST (nicht resezierbar und/oder metastasiert) empfohlen [Blay JY, et al. 2005]. Die empfohlene Dosierung be-

trägt 400 mg Imatinib täglich. Kommt es zum Fortschreiten der Erkrankung kann die Dosis auf 800 mg erhöht werden. Weitere medikamentöse Therapien stehen bislang nur im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung: Kombination mit anderen Substanzen (z.B. RAD001, PKC412, Nilotinib) oder Therapieumstellung auf Sunitinib oder AMG706.

**Quellen**

Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Berlin, Prof. Dr. Thomas Fischer, Mainz, Dr. Gregor Dresemann, Dülmen. Post-ASCO-Pressgespräch „5 Jahre Imatinib – Eine Substanz, viele

Optionen“, Frankfurt/Main, 27. Juni 2006, veranstaltet von der Novartis Pharma GmbH. Baccarani M, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. Blood 2006;[Epub ahead of print]. Blay JY, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol. 2005;16:566–78.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

**Neue Impfempfehlungen der STIKO**

**Pneumokokken-Impfung jetzt für alle Kinder**

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut hat ihre Impfempfehlungen Anfang August deutlich ausgeweitet. Die Impfung gegen Pneumokokken wird für alle Kinder ab dem zweiten Lebensmonat bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr empfohlen, die Impfung gegen Meningokokken für alle Kinder im zweiten Lebensjahr.

Wichtigstes Ziel der Impfung ist es, invasive Erkrankungen (wie Meningitis und Sepsis) mit ihren Folgeschäden zu vermeiden. Erfreulicher Zusatzeffekt: Aufgrund der Herdenimmunität erkranken in geimpften Populationen auch ältere Menschen seltener.

Der grampositive Erreger Streptococcus pneumoniae ist von einer Polysaccharidkapsel umgeben, wobei derzeit rund 90 verschiedene Kapselpolysaccharid-Typen bekannt sind. Diese Kapselpolysaccharide induzieren eine weitgehend typenspezifische Immunität. Nur etwa 10 bis 20 der 90 Serotypen sind für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen verantwortlich. Deutliche Unterschiede in der Serotypen-Verteilung bestehen zum einen zwischen Kindern und Erwachsenen, zum anderen auch zwischen unterschiedlichen geographischen Regionen. Die Kapsel schützt die Erreger vor Phagozytose. Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) ist der häufigste Erreger der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie sowie der bakteriellen Meningitis. Neben älteren Menschen sind besonders Kinder in den ersten fünf Le-

bensjahren von diesen Infektionskrankheiten betroffen. Von den durch Pneumokokken verursachten Erkrankungen verläuft vor allem die Meningitis oft schwer: Etwa 8 % der erkrankten Kinder sterben, über 20 % werden durch

Taubheit oder schwere Gehirnschäden dauerhaft zu Pflegefällen.

Für Personen ab 60 Jahren wird die Pneumokokken-Impfung schon seit mehreren Jahren als Standardimpfung empfohlen. Sie erhalten einen Polysaccharid-Impfstoff mit 23 Serotypen (Pneumovax® 23), der auch für Kinder ab zwei Jahren eingesetzt werden kann. Für kleinere Kinder ab zwei Monaten steht der 7-valente Konjugat-Impfstoff Prevenar® zur Verfügung. Der Impfstoff für Säuglinge muss an ein Eiweißmolekül konjugiert sein, nur dann können Säuglinge, deren körpereigenes Immunsystem noch nicht vollständig ausgereift ist, einen dauerhaften Impfschutz durch Bildung von Antikörpern entwickeln. Der 7-valente Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff enthält die sieben Kapselpolysaccharide 6B, 9V, 14,

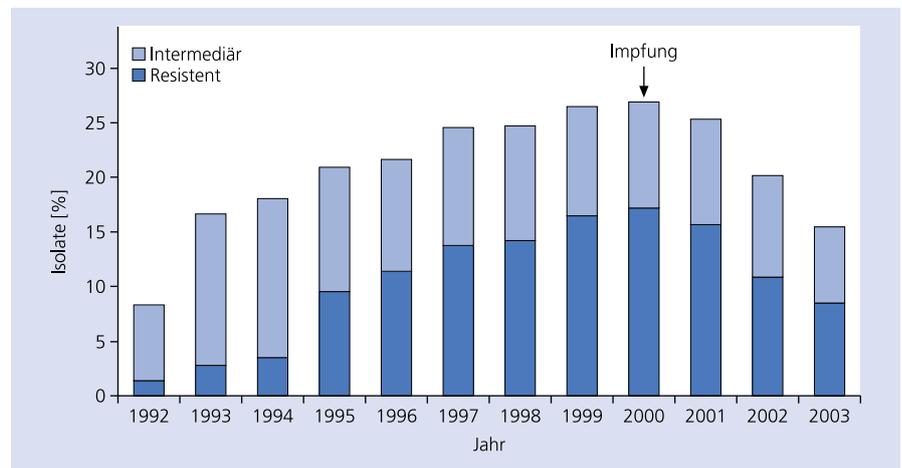


Abb. 1. Penicillin-Resistenz bei Pneumokokken in den USA von 1991 bis 2003

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

18C, 19F und 23F und deckt damit etwa 80 % der am häufigsten vorkommenden Serotypen in Deutschland ab. Die Impfung kann zeitgleich mit dem derzeit auf dem Markt befindlichen hexavalenten Impfstoff, anderen Tdap-Kombinations-Impfstoffen, dem MMR-Impfstoff sowie dem Varizellen-Impfstoff im Rahmen der üblichen Vorsorgeuntersuchungen vorgenommen werden.

Die doppelblind und multizentrisch durchgeführte Kaiser-Permanente-Studie mit fast 40 000 Säuglingen belegte die Wirksamkeit des 7-valenten Konjugat-Impfstoffs. Bei Kinder, die alle vier Impfdosen erhalten hatten, sank das Risiko für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung um 94,7 %.

In den USA ist die generelle Impfung von unter Zweijährigen bereits seit dem Jahr 2000 empfohlen. Schon zwei Jahre

später war die Rate von Kleinkindern in diesem Alter mit invasiven Infekten um 69 % von 188 auf 59 Fälle pro 100 000 gesunken. Die Reduktion war deutlich stärker, als man nach den Impfdosen erwartet hatte.

Zusätzlich wirkte sich aus, dass durch die Impfung auch das Trägertum und damit eine weitere Verbreitung des Erregers verhindert wurde. Aufgrund des Phänomens der *Herdenimmunität* sank auch die Häufigkeit invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei älteren Menschen – der Großvater wurde durch die Impfung des Enkels ebenfalls geschützt! Geimpfte Kinder benötigen zudem weniger Antibiotika und weniger Besuche beim Kinderarzt.

Wie **Abbildung 1** zeigt, sank in den USA seit der Einführung der Pneumokokken-Standardimpfung die Anti-

biotika-Resistenz der Pneumokokken wieder.

In Deutschland kann bei einer Durchimpfungsrate von etwa 68 % mit Einsparungen gerechnet werden, die deutlich über den Investitionskosten für die Impfung liegen. Derzeit ist allerdings die Kostenübernahme durch die Krankenkassen noch nicht bundeseinheitlich geregelt. Um die gewünschten Effekte möglichst schnell zu erzielen, kommt es vor allem auf die konsequente Impfung aller Kinder unter zwei Jahren an.

#### Quelle

Prof. Dr. Ralf René Reinert, Aachen, Dr. Christoph Straub, Hamburg, Dr. Jörn Voigt, Groß-Umbach, Presse-Konferenz „Schutz vor Pneumokokken-Infektionen für alle Säuglinge und Kleinkinder“, Berlin, 9. August 2006, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH, Münster.

sh

**Beilagenhinweis:** Dieser Ausgabe liegt **Arzneimitteltherapie express** bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,  
Dr. Annemarie Musch

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

#### Anzeigen

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

**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

#### Anzeigenberatung

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

#### Abonnenten-Service

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

#### Bezugsbedingungen

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

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

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

#### Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

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

#### Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2006

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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