

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 9
September 2004

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.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. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Carsten Bokemeyer, Karin Oechsle, Jörg T. Hartmann und
Lothar Kanz, Tübingen

Cetuximab

Erster monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor

257

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Indikationen für eine Helicobacter-pylori-Eradikation

263

Übersicht

Johann D. Ringe und Parvis Farahmand, Leverkusen

Opioide und Osteoporose

Insuffiziente Schmerztherapie begünstigt Fortschreiten der
Osteoporose

265

Consensus

Friedrich Vogel, Klaus-F. Bodmann und die Expertenkommission der
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)

Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen

271

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

Schlaganfall: Magnesium wirkt nicht

Koronare Herzkrankheit: Weniger Restenosen mit Paclitaxel-beschichtetem Stent

Alzheimer-Krankheit: Kombinationstherapie von Memantin und Donepezil wirksam

282

Aus Forschung & Entwicklung

Arteriosklerose: Verstärkte Gefäßverkalkung bei 5-Lipoxygenase-Genpolymorphismus

284

Therapiehinweise

Entzündliche Darmkrankheiten: Standardtherapie 2004 bei Colitis ulcerosa

Endocannabinoid-Rezeptor-Blocker: Rimonabant erleichtert Gewichtsreduktion und
Nicotin-Verzicht

Diuretika: Kombinationen wirksamer als Dosiserhöhung

Hypertonie bei KHK: Diastolischer Blutdruckwert nicht unter 80 mm Hg

285

Impressum

288

Beilagenhinweis:

Arzneimitteltherapie express Nr. 78 „Caspofungin zur empirischen Therapie bei neutropenischen
Patienten“. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Cetuximab

Erster monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor

Carsten Bokemeyer, Karin Oechsle, Jörg T. Hartmann und Lothar Kanz, Tübingen

Der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix®) ergänzt seit Juli 2004 in Deutschland die Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenen Kolon- und Rektumkarzinomen. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtet ist. Cetuximab verhindert die Bindung der natürlichen Liganden des EGFR und inhibiert damit die konsekutive Signalkaskade, die durch Autophosphorylierung an der Rezeptor-Tyrosinkinase intrazellulär in Gang gesetzt wird. Das klinische Entwicklungsprogramm hat sich insbesondere auf Patienten mit Platin-refraktären Tumoren im HNO-Bereich, Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Patienten mit Irinotecan-refraktären Kolorektalkarzinomen konzentriert. Im Rahmen einer großen randomisierten europäischen Phase-II-Studie mit 329 Patienten mit intensiv vorbehandeltem Irinotecan-refraktärem metastasiertem Kolonkarzinom konnte mit Cetuximab plus Irinotecan bei 23 % der Patienten eine Remission und bei über 50 % eine Krankheitsstabilisierung erzielt werden. Gleichzeitig zeigte sich auch eine Monoaktivität des monoklonalen Antikörpers mit 11 % Remissionen und 32 % Krankheitsstabilisierungen. Die wichtigste potenzielle Nebenwirkung von Cetuximab ist ein akneiformer Hautausschlag, der bei 5 bis 8 % der Patienten als schwerwiegend eingestuft

wird. Die wöchentliche Applikation von Cetuximab in Kombination mit Irinotecan (oder als Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten) stellt somit eine wichtige und sinnvolle Verbesserung der therapeutischen Optionen beim metastasierten kolorektalen Karzinom dar. Darüber hinaus ist dies der erste Beleg in einer großen klinischen Studie für die Wirksamkeit eines neuen zielgerichteten Therapiekonzepts, der Inhibition des EGFR durch einen monoklonalen Antikörper.

Arzneimitteltherapie 2004;22:257-62.

EGFR-Expression in soliden Tumoren

Der *Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor* (EGFR) spielt nach heutiger Auffassung für das Wachstum solider epithelialer Tumoren eine wichtige Rolle. Der EGF-Rezeptor, der auch als *Her-1-Rezeptor* bezeichnet wird und zur Familie der *Human-Epidermal-Growth-Factor-Rezeptoren* (HER oder erbB family) gehört, ist transmembranös lokalisiert. Mit seiner intrazellulären Tyrosinkinase ist er an der Initiierung von Signalen der Regulation von Zellteilung und Zelldifferenzierung beteiligt.

Zahlreiche Studien belegen die Expression von EGFR bei verschiedenen soliden Tumoren (Tab. 1). So sind beispielsweise rund 80 % aller fortgeschrittenen Kolorektalkarzinome immunhistochemisch EGFR-positiv. Umfangreiche Untersuchungen liegen unter anderem auch für Bronchialkarzinome, Kopf-Hals-Karzinome, Brust-, Zervix- und Ovarialkarzinome, Pankreas- und

Magenkarzinome sowie Gliome vor (siehe Tab. 1; [1–19 und 30]). In diesem Zusammenhang konnte für das Kolorektalkarzinom (CRC) und für Kopf-Hals-Tumoren (SCCHN) nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein des EGFR mit einer ungünstigen Prognose korreliert. Häufig ist die EGFR-Positivität bei diesen Tumorentitäten mit höherer Rezidivrate, fortgeschrittenem Krankheitsbild und in einigen Fällen auch mit einem schlechten Ansprechen auf eine Chemotherapie korreliert worden. EGFR wird auf normalen epithelialen Zellen in wesentlich geringerem Ausmaß exprimiert, eine relativ hohe EGFR-Dichte findet sich in der Haut. Diese Befunde prädestinieren den EGF-Rezeptor als Angriffspunkt für eine spezifische Tumorthherapie.

Mechanismus der EGF-Rezeptor-Aktivierung

Der EGFR, der von dem Proto-Onkogen c-erbB1 kodiert wird, ist eine *Rezeptor-Tyrosinkinase*, die aus drei funktionell bedeutsamen Domänen – der extrazellulären Liganden-Bindungsdomäne, der lipophilen transmembranösen Domäne und der für die Signaltransduktion essenziellen intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne – besteht (Abb. 1). Die wichtigsten endogenen EGF-Liganden sind der *Epidermal Growth Factor* (EGF) und der *Transforming Growth*

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Dr. Karin Oechsle, Priv.-Doz. Dr. Jörg T. Hartmann, Prof. Dr. Lothar Kanz, Abt. Innere Medizin II, Hämatologie/Onkologie/Immunologie/Rheumatologie, Universitätsklinik Tübingen, Otfried-Müller Str. 10, 72076 Tübingen, E-Mail: carsten.bokemeyer@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. EGFR-Expression in ausgewählten humanen Tumoren

Tumorart	Tumoren, die den EGFR exprimieren	Literatur
Kolorektalkarzinome	25–77 %	Salomon et al. 1995, Goldstein und Armin 2001
Kolorektalkarzinome (Irinotecan-refraktär)	72–82 %	Saltz et al. 2001, Cunningham et al. 2003
Kopf- und Halskarzinome	95–100 %	Salomon et al. 1995, Grandis et al. 1996
Pankreaskarzinome	30–95 %	Salomon et al. 1995, Uegaki et al. 1997, Abbruzzese et al. 2001
NSCLC (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)	40–80 %	Salomon et al. 1995, Fontanini et al. 1998, Rusch et al. 1997
Nierenkarzinome	50–90 %	Salomon et al. 1995, Yoshida et al. 1997
Brustkarzinome	14–91 %	Klijn et al. 1992, Beckmann et al. 1996, Bucci et al. 1997, Walker und Dearing 1999
Ovarialkarzinome	35–70 %	Salomon et al. 1995, Bartlett et al. 1996, Fischer-Colbrie et al. 1997
Gliome	40–63 %	Salomon et al. 1995, Rieske et al. 1998, Watanabe et al. 1996
Blasenkarzinome	31–48 %	Salomon et al. 1995, Chow et al. 1997

Factor alpha (TGF- α). Durch die Bindung dieser Liganden an den EGF-Rezeptor wird eine *Dimerisierung* der Rezeptoren induziert und damit konsekutiv die intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne der Rezeptoren aktiviert [20, 21]. Bei der Dimerisierung der Rezeptoren können sich entweder *Homodimere* aus zwei aktivierten EGF-Rezeptoren oder *Heterodimere* aus einem EGF-Rezeptor und einem anderen Rezeptor der HER-Familie (Her2-Neu, Her3 oder Her4) bilden. Die mit der Dimerisierung einhergehende *Aktivierung* der rezeptoreigenen Tyrosinkinase führt dann zu einer

Autophosphorylierung der Rezeptoren, die wiederum verschiedene Signaltransduktionswege innerhalb der Zelle in die Wege leitet und damit eine Aktivierung spezifischer Gene bewirkt. Über diesen Mechanismus nimmt die Aktivierung des EGF-Rezeptors Einfluss auf die Zellteilung, die Zelldifferenzierung, das Zellüberleben, die Angiogenese und die Zelladhäsion – also auf vielfältige zelluläre Prozesse, die während der Tumorgenese außer Kontrolle geraten (**Abb. 2**). Als relevante Wege der Signaltransduktion sind insbesondere der Ras-Raf-MAP-Kinase-Pathway und der Transduktionsweg über Akt-mTOR beschrieben worden.

Beim Tumorwachstums spielt vor allem die *übermäßige Aktivierung* des EGF-Rezeptors eine wichtige Rolle. Eine solche Überaktivierung des EGF-Rezeptors kann zum einen durch eine Überexpression des Rezeptors, beispielsweise bedingt durch eine Gen-Amplifikation, verursacht werden. Zum anderen kann auch die Zunahme der Liganden-Konzentration für eine Überaktivierung der

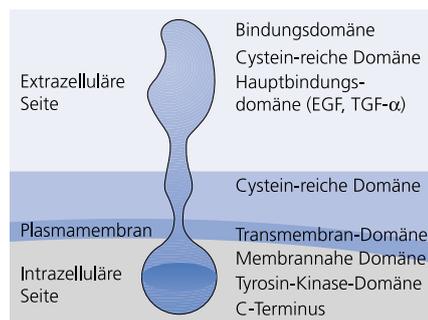


Abb. 1. Struktur des EGF-Rezeptors

EGF-Rezeptors verantwortlich sein. So kann ein EGF oder TGF α sezernierender Tumor auch bei normaler EGF-Rezeptor-Dichte eine übermäßige Aktivierung der EGFR-Signalkaskade bewirken (sog. autokriner oder parakriner Loop). Auch Mutationen innerhalb des EGF-Rezeptors können zu einer verstärkten Aktivierung bei Ligandenbindung führen.

Der EGF-Rezeptor als Ziel einer Tumorthherapie

Aufgrund der Tatsache, dass in vielen Tumoren eine unphysiologische EGF-Rezeptor-Aktivität nachgewiesen werden konnte, ist der EGF-Rezeptor als Target für eine spezifische Krebstherapie untersucht worden. Die Bedeutung des EGF-Rezeptors für eine solche gezielte Therapie wurde bereits in den 80er Jahren erkannt und hat zur Entwicklung einer Reihe von „Anti-EGFR-Substanzen“ geführt. Heute sind davon vorwiegend zwei Ansatzpunkte von Bedeutung:

- *Monoklonale Antikörper*, die sich gegen die extrazelluläre Domäne des EGF-Rezeptors richten und die
- *Tyrosinkinase-Inhibitoren*, die als so genannte „small molecules“ intrazellulär an der Tyrosinkinase-Domäne angreifen.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren, zu denen unter anderem *Gefitinib* und *Erlotinib* gehören, greifen im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern nicht extrazellulär, sondern *im Zellinneren* an den Tyrosinkinase-Domänen der EGF-Rezeptoren an. Die Aktivität der Tyrosinkinase-Domänen wird dabei durch die Interaktion mit dem Inhibitor blockiert, wodurch die Autophosphorylierung der Rezeptoren verhindert wird. Dies führt zu einer Unterbrechung der EGFR-Signalkaskade.

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper können ihre Wirkung auf EGF-Rezeptor-exprimierende Zellen über verschiedene Mechanismen ausüben. Zu diesen gehört zum

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

einen die durch die Antikörperbindung bedingte Blockade der Bindung der eigentlichen Liganden an den EGF-Rezeptor und zum anderen die durch die Antikörper induzierte zelluläre Zytotoxizität (ADCC).

Der erste gegen den EGF-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper (M225) wurde im Jahre 1983 entwickelt. Dieser monoklonale Maus-Antikörper erwies sich in den präklinischen Experimenten als effektiv, versagte aber in den klinischen Studien, da ein großer Prozentsatz der Probanden humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) entwickelte, die den monoklonalen Antikörper sofort neutralisierten [22].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein teil-humanisierter chimärer IgG1-Antikörper (Cetuximab) entwickelt, in dem nur noch die variablen Regionen des Antikörpers aus der Maus stammen, während die konstanten Regionen humanen Ursprungs sind. Cetuximab bindet spezifisch und kompetitiv an die Ligandenbindungsdomäne des EGF-Rezeptors, erzeugt aber keine HAMA-Reaktion. Cetuximab hat im Vergleich zu den natürlichen Liganden eine etwa zehnfach höhere Affinität zum EGFR und blockiert damit effektiv die Bindung der endogenen Liganden [23]. Durch diese Blockade unterbleibt die Aktivierung der Tyrosinkinase, wodurch die EGFR-Signalkaskade unterbrochen wird [24, 25]. Des Weiteren scheint Cetuximab die Rezeptorinternalisierung zu fördern, wodurch die EGF-Rezeptorkonzentration auf der Zelloberfläche vermindert wird [23]. Außerdem wird als Wirkungsmechanismus auch postuliert, dass Cetuximab als IgG1-Antikörper eine Antikörper-bedingte zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) induzieren kann, die zusätzlich zu den anderen Mechanismen das Absterben der Krebszellen begünstigt [25].

Wirksamkeit von Cetuximab

Die Wirksamkeit des monoklonalen Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab konnte sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch in klinischen Studien nachgewiesen werden.

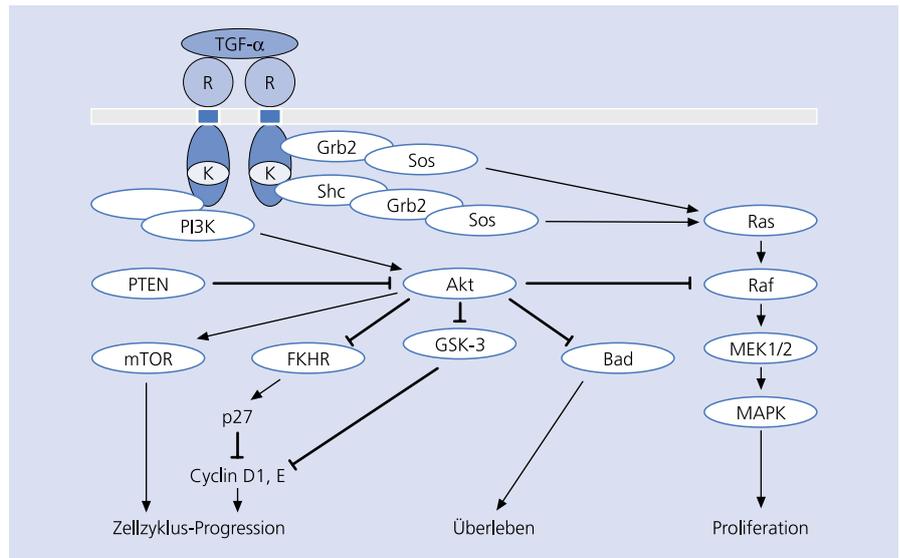


Abb. 2. EGFR-Signalkaskade [nach 39]

In den präklinischen Untersuchungen zur Wirkungsweise von Cetuximab konnte demonstriert werden, dass Cetuximab sowohl auf das Tumorwachstum als auch die Angiogenese einen hemmenden Effekt hat und dass bei gleichzeitiger Gabe von Chemotherapeutika (v. a. Cisplatin und Irinotecan) oder Bestrahlung ein additiver Effekt zu beobachten ist [26–29].

Cetuximab in der Therapie des Kolorektalkarzinoms

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Cetuximab am eindrucksvollsten in der so genannten *BOND-Studie* (Bowel oncology with cetuximab antibody) nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Phase-II-Studie zur Analyse der Wirksamkeit von Cetuximab in Monotherapie und bei gleichzeitiger Applikation mit dem Chemotherapeutikum Irinotecan [30]. An der BOND-Studie nahmen 329 Patienten mit EGFR-positivem Kolorek-

talkarzinom im Stadium IV teil, wobei alle Patienten unter einer Irinotecan-basierten Chemotherapie oder innerhalb von drei Monaten danach einen progredienten Krankheitsverlauf aufweisen mussten. Die Teilnehmer erhielten randomisiert und unverblindet entweder Cetuximab allein (n = 111) oder Cetuximab in Kombination mit Irinotecan (n = 218).

Während die Monotherapie mit Cetuximab bei 10,8 % der Fälle zu einem Ansprechen und bei 32,4 % zu einer Krankheitskontrolle (PR + SD) führte, wurde bei 22,9 % der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, eine Remission des Tumors bzw. bei 55,5 % eine Krankheitskontrolle (PR + SD) festgestellt (Tab. 2). Die mittlere Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) verzögerte sich durch die Monotherapie um 1,5 Monate, wobei die Überlebensrate im Median (OS) bei 6,9 Monaten lag. Im Vergleich dazu wurde in der Kombinationsgruppe eine signi-

Tab. 2. Ergebnisse der BOND-Studie [30]

	Cetuximab/ Irinotecan	Cetuximab	p-Wert
PR (partielle Remission)	22,9 % (17,5–29,1 %)	10,8 % (5,7–18,1 %)	p = 0,007
PR/SD (partielle Remission + Krankheitsstabilisierung)	55,5 % (48,6–62,2 %)	32,4 % (23,9–42,0 %)	p = 0,0001
TTP (Zeit bis zur Krankheitsprogression)	4,1 Monate	1,5 Monate	p < 0,0001
OS (Überlebensrate im Median)	8,6 Monate (7,6–9,6 Monate)	6,9 Monate (5,6–9,1 Monate)	p = 0,48

fikant längere Zeitspanne bis zur Tumorprogression beobachtet (TTP: 4,1 Monate). Die mediane Überlebenszeit der Patienten der Kombinationsgruppe war mit 8,6 Monaten ebenfalls länger als die der Monotherapiegruppe, statistisch gesehen war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Ursächlich dürfte hierfür das Cross-over-Design sein, das erlaubte, dass Patienten mit Progression unter Cetuximab-Monotherapie im Anschluss mit der Kombination aus Cetuximab und Irinotecan behandelt werden konnten.

Bei EGFR-positiven Kolorektalkarzinomen wurde die Wirksamkeit von Cetuximab auch in Verbindung mit dem FOLFIRI-Regime (Fluorouracil, Folosäure und Irinotecan) im Verlauf einer First-Line-Therapie untersucht. In einer Phase-II-Studie war ein Nutzen für über 90 % der Teilnehmer durch die Kombinationstherapie von Cetuximab mit dem FOLFIRI-Regime erzielt worden. Davon erreichten 59 % der Patienten eine partielle (PR) oder vollständige (CR) Remission, und bei 36 % der Patienten war eine Stabilisierung der Erkrankung zu beobachten [31]. Diese Studien belegen die Effektivität der Inhibition des EGFR mit dem monoklonalen Antikörper in der Therapie des kolorektalen Karzinoms und stellen damit einen deutlichen Fortschritt in der onkologischen Substanzentwicklung der letzten Jahre dar. Auch für die Kombination von Cetuximab mit FOLFOX in der First-Line-Therapie liegen erste Daten vor, die von 70 % partiellem Ansprechen und 25 % Stabilisierung berichten [32]. Darüber hinaus ist es von großem Interesse, dass die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab die *Sensitivität* gegenüber dem Zytostatikum *Irinotecan* wieder herstellen konnte.

Zur Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors *Gefitinib* beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom liegen bis jetzt Daten einer ersten Phase-II-Studie mit 56 Patienten vor [33]. In dieser offenen Studie wurde Gefitinib in Kombination mit dem FOLFOX-4-Regime (Oxaliplatin/Fluorouracil/Folinsäure) verabreicht. Je nach Art der Vorbehand-

lung wurden die Teilnehmer der Studie in zwei Gruppen eingeteilt: Die Patienten der Gruppe A hatten im metastasierenden Stadium noch keine Chemotherapie erhalten, während die Teilnehmer der Gruppe B bereits vorbehandelt waren. In der nicht vorbehandelten Gruppe wurde in 78 % der Fälle eine partielle Remission beobachtet. Dies ist beachtlich, wenn man bedenkt, dass in Studien, in denen die Wirkung der FOLFOX-4-Behandlung alleine untersucht wurde, im Vergleich dazu eine partielle Remission in etwa 45 % der Fälle beobachtet worden ist. In der vorbehandelten Gruppe betrug die objektive Ansprechrates (PR + CR) 36 %. Allerdings ist die Patientenzahl für klare Aussagen noch zu gering. Gegenwärtig werden vier Phase-I/II-Studien in der Second-Line-Therapie mit Gefitinib in Kombination mit Chemotherapie im Rahmen der AIO in Deutschland durchgeführt. Geprüft werden Toxizität und Effektivität mit Fluorouracil-Infusionstherapie oder mit Capecitabin, jeweils in Kombination entweder mit Oxaliplatin oder Irinotecan.

Cetuximab in der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Auch bei der Behandlung anderer EGFR-exprimierender Tumoren wurde die Wirksamkeit des monoklonalen Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab in klinischen Studien untersucht.

In der LUCAS-Studie (Lung cancer cetuximab study) wurde die Wirkung von Cetuximab auf das EGFR-positive, nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) in Kombination mit den Zytostatika Cisplatin und Vinorelbin untersucht. An dieser Phase-II-Studie nahmen 85 Patienten mit EGFR-positivem NSCLC im Stadium IIIB und IV teil. Die LUCAS-Studie wurde als randomisierte, Open-Label-Multizentrenstudie durchgeführt. Die Hälfte der Teilnehmer (42 Patienten) erhielt eine Kombinationstherapie bestehend aus Cetuximab/Cisplatin/Vinorelbin, während der Kontrollgruppe (43 Patienten) ausschließlich die Chemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin verabreicht wurde.

Auf die First-Line-Kombinationstherapie mit Cetuximab sprachen 32 % der Patienten mit kompletter oder partieller Remission an. Im Vergleich dazu lag die objektive Ansprechrates (CR + PR) in der ausschließlich mit Cisplatin/Vinorelbin behandelten Gruppe bei 20 % [34]. Neben der LUCAS-Studie sind auch erste Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Cetuximab in Kombination mit zwei weiteren Platin-haltigen Chemotherapie-Regimen bei der First-Line-Behandlung des NSCLC vielversprechend [35]. Diese Ergebnisse müssen nun in einer randomisierten Phase-III-Studie weiter belegt werden.

Obwohl in Phase-II-Studien zur Wirkung von *Gefitinib* als Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit chemotherapeutisch vorbehandeltem metastasiertem NSCLC vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden (Ansprechrates 10 bis 20 %) [36, 37], waren First-Line-Kombinationstherapien von Gefitinib mit verschiedenen Platin-haltigen Chemotherapeutika-Regimen nicht wirksamer als die Monochemotherapien alleine [38, 39]. In zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurde die Wirkung von Gefitinib (in zwei Dosierungen) in Kombination mit zwei verschiedenen Chemotherapie-Regimen bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium III und IV) im Vergleich zur Chemotherapie plus Placebo untersucht. In der INTACT-1-Studie bestand die Chemotherapie, wie bei der LUCAS Studie, aus einem Cisplatin-haltigen Regime (Cisplatin/Gemcitabin), während die Teilnehmer der INTACT-2-Studie als Chemotherapeutika Carboplatin und Paclitaxel erhielten. In keiner der beiden INTACT-Studien konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate und im progressionsfreien Überleben der mit Gefitinib behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Ähnliche Daten liegen zum zweiten oral verfügbaren Tyrosinkinase-Inhibitor *Erlotinib* beim NSCLC vor (TRIBUTE- und TALENT-Studien) [40, 41].

Nebenwirkungsprofil von Cetuximab

Das Nebenwirkungsprofil von Cetuximab unterscheidet sich grundsätzlich von dem einer Chemotherapie. Die im Verlauf der Kombinationstherapien beobachteten Nebenwirkungsprofile (Diarrhö, Mattigkeit, Neutropenie, Erbrechen und Anämie, siehe **Tabelle 3**) sind weitestgehend auf die Chemotherapeutika zurückzuführen, wobei Cetuximab zu keiner signifikanten Verstärkung der Chemotherapie-spezifischen Nebenwirkungen führt. In der Monotherapie zeigten sich maximal in 5 bis 10 % der Fälle Nebenwirkungen wie Mattigkeit, abdominelle Schmerzen und Erbrechen vom Grad 3 oder 4 und Cetuximab verursacht keine hämatologische Toxizität. Die auffälligste durch Cetuximab verursachte schwere Nebenwirkung, die sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie zu beobachten war, ist ein *akneähnlicher Hautausschlag*. Dieser betrifft 70 bis 80 % der Patienten und ist bei 5 bis 10 % schwer ausgeprägt (Grad 3 und Grad 4). Eine Vorhersage, wer den Ausschlag entwickelt, ist nicht möglich. Eine spezifische Therapie dieser Hautveränderungen existiert leider nicht. In den meisten Fällen bildet sich dieser Hautausschlag aber noch während der Therapie zumindest teilweise oder auch vollständig zurück. Interessanterweise konnte in neuerer Zeit die Stärke des Hautausschlags mit dem Ansprechen auf Cetuximab korreliert werden, so dass er als Prädiktor für den Therapieerfolg betrachtet werden kann.

Als zweite mögliche schwere Nebenwirkung tritt bei rund 2 % der Patienten eine *anaphylaktoide Reaktion* auf, die auf den murinen Proteinanteil des chimeren Antikörpers zurückgeführt wird.

Offene Fragen und Ausblick

Bisher beschränkten sich die Therapiemöglichkeiten bei den meisten Tumoren auf die operative Entfernung und eine folgende Chemo- oder Strahlentherapie. Durch die Entwicklung des spezifisch den EGF-Rezeptor blockierenden

Tab. 3. Typische Nebenwirkungen (Grad 3/4) der Anti-EGFR-Therapie bei 813 Patienten aus klinischen Studien [nach 42]

Nebenwirkung	Patienten	
	[n]	[%]
Akne-ähnlicher Hautausschlag	126	16
Allergische Reaktion	18	2
Anaphylaktischer Schock	2	< 1
Anaphylaxie	9	1
Asthenie	72	9
Übelkeit	36	4
Erbrechen	39	5
Diarrhö	47	6
Gewichtsverlust	23	3
Fieber	11	1

monoklonalen IgG1-Antikörpers Cetuximab ergeben sich für zukünftige Therapien neue Möglichkeiten.

Cetuximab ist durch seinen zielgerichteten Wirkungsmechanismus und durch seine synergistische Wirkung mit der Chemotherapie eine neuer Ansatz zur Behandlung von EGFR-exprimierenden soliden Tumoren. Als interessant wurde in diesem Zusammenhang in den Studien zum Kolonkarzinom vor allem die Tatsache gewertet, dass das Ansprechen auf Cetuximab weder mit der Höhe der EGFR-Expression noch mit der Anzahl der vorausgegangenen Chemotherapien korrelierte. Die Tatsache, dass Cetuximab auch in der Monotherapie positive Ergebnisse erzielt hat, gibt nun auch Patienten mit kolorektalem Karzinom und einer Chemotherapie-Unverträglichkeit neue Hoffnung.

Für den Routineeinsatz von Cetuximab wird der *Nachweis einer EGFR-Expression* des Tumors auf immunhistochemischer Basis gefordert. Trotz der unzweifelhaft wichtigen Bedeutung von Cetuximab bei Patienten mit Irinotecan-refraktärer Erkrankung, die die so genannte BOND-Studie eindrücklich belegt hat, bleiben zahlreiche Fragen zum optimalen Einsatz dieser therapeutischen Strategie im Rahmen der Gesamtkonzepte in der Behandlung eines kolorektalen Karzinoms offen. Angedeutet sei nur, dass es äußerst interessant wäre, Daten zur First-Line-Therapie, die bisher nur in kleineren Phase-II-Studien erhoben wurden, für

die Kombination von Cetuximab mit Chemotherapie zu erhalten. Auch der Einsatz in der adjuvanten Situation des kurativ operierten Kolonkarzinoms oder als präoperative Therapie in Kombination mit Radio-Chemotherapie beim Rektumkarzinom ist sicherlich von größtem Interesse.

Vor diesem Hintergrund sind eine Reihe von internationalen Studien initiiert worden, die diese Fragestellungen näher beleuchten sollen. Zunehmend wird es auch wichtig sein, die Rolle von Cetuximab gegenüber anderen neueren biologisch zielgerichteten Therapiestrategien wie z. B. dem monoklonalen Antikörper gegen den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) abzugrenzen [43], um alle zukünftig verfügbaren Therapieoptionen in einen stringenten Behandlungsalgorithmus zu integrieren.

Zulassungsstatus

Cetuximab ist seit 30. Juni 2004 europaweit von der EMEA zugelassen. Es darf in Kombination mit Irinotecan zur Behandlung von EGFR-positiven, metastasierten kolorektalen Karzinomen eingesetzt werden, wenn eine Irinotecan-haltige Chemotherapie versagt hat.

In den USA ist Cetuximab seit Februar 2004 als Monotherapie bei Patienten nach intensiver Chemotherapie oder für jene, die kein Irinotecan vertragen, zugelassen. Die Kombination mit Irinotecan ist für Irinotecan-refraktäre Patienten ebenfalls möglich.

Literatur

1. Abruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al. Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:Abstract 518.
2. Bartlett JM, Langdon SP, Simpson BJ, et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor mRNA expression in primary ovarian cancer. Br J Cancer 1996;73:301-6.
3. Beckmann MW, Niederacher D, Massenkeil G, et al. Expression analysis of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu: no advantage of prediction of recurrence or survival in breast cancer patients. Oncology 1996;53:441-7.

4. Bucci B, D'Agnano I, Botti C, et al. EGF-R expression in ductal breast cancer: proliferation and prognostic implications. *Anticancer Res* 1997;17:769–74.
5. Chow NH, Liu HS, Lee EL, et al. Significance of urinary epidermal growth factor and its receptor expression in human bladder cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1293–6.
6. Fischer-Colbrie J, Witt A, Heinzl H, et al. EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma: comparison with prognostic parameters and outcome of patients. *Anticancer Res* 1997;17:613–9.
7. Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I–IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res* 1998;4:241–9.
8. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American joint committee on cancer stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001;92:1331–46.
9. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996;78:1284–92.
10. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992;13:3–17.
11. Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, et al. A comparative study of epidermal growth factor receptor (EGFR) and MDM2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastoma. *Pol J Pathol* 1998;49:145–9.
12. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor α is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res* 1997;3:515–22.
13. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183–232.
14. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus Irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-Refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstract 7.
15. Uegaki K, Nio Y, Inoue Y, et al. Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17:3841–7.
16. Walker RA, Dearing SJ. Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:167–76.
17. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996;6:217–23.
18. Yoshida K, Hosoya Y, Sumi S, et al. Studies of the expression of epidermal growth factor receptor in human renal cell carcinoma: a comparison of immunohistochemical method versus ligand binding assay. *Oncology* 1997;54:220–5.
19. Leung TW, Cheung AN, Cheng DK, Wong LC, et al. Expression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor and pan-ras proto-oncogenes in adenocarcinoma of the cervix: correlation with clinical prognosis. *Oncol Rep* 2001;8:1159–64.
20. Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investig New Drugs* 1999;17:259–69.
21. Chen WS, Lazar CS, Poenie M, Tsien RY, et al. Requirement for intrinsic protein tyrosine kinase in the immediate and late actions of the EGF receptor. *Nature* 1987;328:820–3.
22. Divgi CR, Welt S, Kris M, et al. Phase I and imaging trial of indium 111-labelled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 in patients with squamous cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:97–104.
23. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002;94:1593–1611.
24. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958–70.
25. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in non human cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001;19:325–40S.
26. Milas L, Mason K, Hunter N, Peterson S, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000;6:323–5.
27. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999;5:909–16.
28. Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:4874–84.
29. Huang S-M, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and the neck. *Cancer Res* 1999;59:1935–40.
30. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
31. Raoul JL, Van Laethem JL, Mitry E, et al. Phase II study of cetuximab combined with FOLFIRI (bi-weekly irinotecan plus infusional 5-FU and folinic acid) in patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing colorectal cancer (CRC). *ECCO 2003*, Abstract 289.
32. Tabernero JM, Van Cutsem E, Sastre J, et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). *Preliminary results. ASCO 2004*, Abstract 3512.
33. Fisher GA, Kuo T, Cho CD, et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO 2004*, Abstract 3514.
34. Rosell R, Daniel C, Ramlaoui R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and vinorelbine vs. CV alone in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *ASCO 2004*, Abstract 7012.
35. Kelly K, Hanna N, Rosenberg, A, et al. A multi-centered phase I/II study of cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell cancer. *ASCO 2003*:Abstract 2592.
36. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237–46.
37. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003;290:149–58.
38. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777–84.
39. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785–94.
40. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO 2004*, Abstract 7010.
41. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE – A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO 2004*, Abstract 7011.
42. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(Suppl 18):1–13.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.

Indikationen für eine Helicobacter pylori-Eradikation

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Nicht nur bei der gastroduodenalen Ulkuskrankheit, sondern auch bei anderen Magenerkrankungen wie atrophischer Gastritis, MALT-Lymphom und Magenkarzinom spielt Helicobacter pylori eine wichtige pathogenetische Rolle. Unklar ist der Stellenwert bei funktioneller Dyspepsie.

Arzneimitteltherapie 2004;22:263-4.

Gastroduodenale Ulzera

Mit der Entdeckung von Helicobacter pylori sind die Vorstellungen zur Pathogenese verschiedener Magenerkrankungen revolutioniert worden. Angesichts der überwältigenden Datenlage ist die Rolle von Helicobacter pylori für die Pathogenese gastroduodenaler Ulzera und somit die Bedeutung der Eradikation dieses Bakteriums sowohl für die Abheilung als auch für die Rezidivprophylaxe heute unbestritten.

Bis zu 95 % aller Patienten mit einem Ulcus duodeni und bis zu 75 % aller Patienten mit einem Ulcus ventriculi sind Helicobacter-pylori-positiv. Während durch die alleinige Gabe eines säure-supprimierenden Arzneimittels eine Abheilungsrate von etwa 75 % erreicht wird, kann diese durch die Eradikation des Helicobacter pylori auf über 90 % gesteigert werden (Tab. 1).

Noch überzeugender sind die Daten für die Rezidivprophylaxe. Durch eine Eradikationsbehandlung kann das Rezidivrisiko sowohl beim Ulcus ventriculi als auch beim Ulcus duodeni von etwa 60 % auf unter 10 % gesenkt werden. Bei ei-

nem Teil der Patienten, die trotz Eradikation ein Ulkus-Rezidiv entwickeln, dürften nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eine Rolle spielen. Außerdem müssen bei Patienten mit rezidivierenden Ulzera andere Erkrankungen wie Morbus Crohn, ein Malignom oder ein Zollinger Ellison- Syndrom diskutiert werden.

Atrophische Gastritis

Die atrophische Gastritis ist eine gesicherte Indikation für die Eradikation. Bei Vorliegen einer Gastritis kommt es zu einer Schleimhautatrophie im Antrum und Korpus und somit zu einer Verminderung sowohl der Gastrin- als auch der Säuresekretion. Folge ist eine Ausbreitung der Helicobacter-pylori-Infektion nach proximal, was mit einem erhöhten Zellturnover, der Entstehung einer intestinalen Metaplasie und einer bakteriellen Besiedlung des Magens verbunden ist. Dabei entstehen vermehrt Nitrosamine und freie Radikale und auch der Vitamin-C-Gehalt des Magensafts wird vermindert. Dies sind Faktoren, die letztendlich zu einem Ulcus ventriculi oder einem Magenkarzinom führen können. Dabei korreliert das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms mit dem Grad der atrophischen Gastritis, dem Vorliegen einer Korpus-prädominanten Gastritis und dem Nachweis einer intestinalen Metaplasie. Deshalb wurde von der WHO Helicobacter pylori als Klasse-I-

Karzinogen und die atrophische Gastritis als Präkanzerose bewertet. Somit gilt die atrophische Gastritis ebenso wie ein Zustand nach Mukosa-Resektion wegen eines Magen-Frühkarzinoms als *unumstrittene Indikationen* für eine Eradikation (Tab. 2).

Auch erstgradige Verwandte von Patienten mit Magenkarzinomen sollten aufgrund einer zwischenzeitlich bekannten genetischen Prädisposition auf Helicobacter pylori untersucht und durch eine Eradikation behandelt werden.

Ein generelles Screening der Gesamtbevölkerung unter dem Aspekt der Karzinom-Prophylaxe ist dagegen weder ökonomisch sinnvoll noch praktisch durchführbar.

MALT-Lymphome

Die monoklonale Expansion und maligne Transformation von B-Lymphozyten aus MALT-Gewebe (mucosa associated lymphoid tissue) führt zu malignen gastrointestinalen Lymphomen, die vor allem im Magen, seltener im Dünndarm oder Kolon auftreten. Die Lymphomzellen solcher niedrig malignen MALT-Lymphome sind durch Antigene des Helicobacter pylori stimulierbar. Dies ist die Rationale für die Eradikationstherapie bei solchen Tumoren. In bestimmten Situationen ist eine Behand-

Tab. 1. Abheilungsrate von gastroduodenalen Ulzera in Abhängigkeit vom Erfolg einer H.-pylori-Eradikation

	Ulcus ventriculi	Ulcus duodeni
Eradikation erfolgreich	87,5 %	94,5 %
Eradikation erfolglos	72,5 %	75,6 %
	p < 0,01	p < 0,0001

Dr. med. Peter Stiefelhagen, DRK-Krankenhaus Westerwald, 57627 Hachenburg, E-Mail: PDrstiefel@aol.com

Tab. 2. Zusammenhang zwischen H.-pylori-Status, gastroduodenaler Ulkuskrankheit und Entstehung eines Magenkarzinoms [nach Uemura et al.]

Endoskopiebefund	H.-pylori-Status	Patienten [n]	Magenkarzinom [n (%)]	p-Wert
Ulcus duodeni	Positiv	275	0	
Unauffällig („funktionelle Dyspepsie“)	Negativ	280	0	< 0,001
	Positiv	445	21 (4,7 %)	
Ulcus ventriculi	Positiv	297	10 (3,4 %)	0,002

lung durch die alleinige Eradikation von *Helicobacter pylori* möglich, und zwar dann, wenn es sich um ein Stadium E1 handelt, also ein auf die Magenwand begrenztes Lymphom. Die Behandlung solcher MALT-Lymphome sollte jedoch nur im Rahmen von Studien erfolgen, da regelmäßige endoskopische Kontrollen bis zur Vollremission erforderlich sind. Wird eine solche Vollremission nicht erreicht, müssen andere Therapieoptionen eingesetzt werden.

Funktionelle Dyspepsie

Zum Nutzen einer *Helicobacter pylori*-Eradikation bei Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie kamen zwei publizierte Metaanalysen zu gegensätzlichen Aussagen. Einmal konnte ein signifikanter Vorteil von 9 % zu Gunsten der Eradikation dokumentiert werden. Die andere Metaanalyse zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Beschwerden, unabhängig davon ob eine Eradikation durchgeführt wurde oder nicht. Deshalb nimmt man an, dass nur eine bestimmte Subgruppe, die bisher jedoch vor der

Therapie nicht identifizierbar ist, von einer Eradikation profitiert. Somit gibt es Befürworter und Kritiker einer solchen Therapie. Allerdings sollte man bedenken, dass andere Therapiestrategien mit Säuresuppression, Prokinetika oder Antidepressiva auch nicht effektiver wirken und es sich dabei meist um eine teure medikamentöse Dauertherapie handelt. Außerdem kann durch eine Eradikationsbehandlung die Entstehung einer atrophischen Gastritis und somit eines Magenkarzinoms oder eines gastroduodenalen Ulcus verhindert werden.

Refluxkrankheit

Zur Eradikation bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit gibt es kontroverse Meinungen. Die *Helicobacter pylori* Eradikation ist weder mit einer vermehrten Erstmanifestation noch mit einer erhöhten Rezidivrate der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit verbunden. Deshalb ist bei Patienten mit Refluxkrankheit eine Eradikationsbehandlung durchaus sinnvoll, wenn eine entsprechende Indikation gegeben ist.

Helicobacter pylori und NSAR

Das Zusammenwirken von *Helicobacter pylori* und NSAR ist komplex und bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es dürfte sich um zwei additive und voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Ulkus-Entstehung oder -Blutung handeln. Nach der derzeitigen Studienlage dürfte jedoch die Eradikation vor Beginn einer NSAR-Therapie die Inzidenz neuer Ulzera reduzieren. Sie ist allerdings nicht in der Lage, die Entstehung neuer Ulzera unter einer fortlaufenden NSAR-Therapie zu verhindern. Hier ist die Gabe eines Protonenpumpenhemmers unverzichtbar. Unter einer niedrig dosierten Acetylsalicylsäure-Medikation ist die Eradikation im Hinblick auf die Verhinderung neuer Ulzera vergleichbar mit einer Protonenpumpenhemmer-Dauertherapie.

Durchführung einer Eradikationstherapie

Für die einwöchige Standard-Dreifachtherapie werden zwei verschiedene Schemata empfohlen (Tab. 2). Die Entscheidung, welches der beiden primär bevorzugt wird, sollte von folgenden Faktoren abhängig gemacht werden:

- Vortherapie
- Bekannte Antibiotika-Allergien
- Primäre Resistenzlage in der Region

Durch die genannten Dreifachtherapien können Eradikationsraten zwischen 75 und 90 % erreicht werden. Bei bekannter oder zu erwartender Clarithromycin-Resistenz sollte schon primär oder bei Therapieversagen sekundär auf eine Vierfachtherapie ausgewichen werden (Tab. 3). Bei Clarithromycin- und Metronidazol-Resistenz empfiehlt sich eine Hochdosis-Therapie mit zweimal 1000 mg Amoxicillin in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer in doppelter Standarddosierung zweimal täglich.

Tab. 3. Primär- und Sekundärtherapie zur Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori* (PPI = Protonenpumpeninhibitor)

Dreifachtherapie über 7 Tage		
Behandlung	PPI-A-C – PPI 2x täglich – Amoxicillin 1000 mg 2x täglich – Clarithromycin 500 mg 2x täglich	PPI-M-C – PPI 2x täglich – Clarithromycin 500 mg 2x täglich – Metronidazol 500 mg 2x täglich
Erfolg	90 %	90 % (bei Metronidazol-sensiblen Stämmen) 75 % (bei Metronidazol-resistenten Stämmen)
Vierfachtherapie über 7 Tage		
Behandlung	– Protonenpumpenhemmer 2x täglich – Bismutsubcitrat 120 mg 4x täglich – Metronidazol 500 mg 3x täglich – Tetracyclin 500 mg 4x täglich	

Quelle

Dr. med. M. Schuster, Esslingen, „Nutzen der *Helicobacter*-Eradikation“. X. Gastroenterologie-Seminarwoche, Titisee, 7. Februar 2004.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Opioide und Osteoporose

Insuffiziente Schmerztherapie begünstigt Fortschreiten der Osteoporose

Johann D. Ringe und Parvis Farahmand, Leverkusen

Opioide und Osteoporose sind keineswegs ein Widerspruch. Seit mehreren Jahren sind analgetisch hochpotente Opiode in der Schmerztherapie nicht Malignom-bedingter ausgeprägter Schmerzsyndrome international auf dem Vormarsch. Die Osteoporose ist geradezu ein Paradebeispiel einer derartigen chronischen, nicht-malignen Erkrankung, bei der starke Schmerzen Leitsymptom und oft Hauptproblem für die Betroffenen darstellen. Andererseits kommen Opiode beim praktischen Management der Osteoporose immer noch überraschend selten zum Einsatz. Dies liegt vermutlich daran, dass viele Ärzte den Einsatz von Opioiden bei dieser Erkrankung gar nicht in Betracht ziehen oder diese aus falscher Einschätzung der möglichen Nebenwirkungen im Rahmen der Schmerztherapie ausschließen. Die nachweislich sehr risikoreichen und analgetisch bei Osteoporose meist insuffizienten NSAR werden dagegen weiterhin auf breiter Front eingesetzt.

Arzneimitteltherapie 2004;22:265-70.

Klinisches Bild und Prävalenz der Osteoporose

Das typische Bild der klinisch manifesten Osteoporose ist heute jedermann vor Augen: Ältere Frau mit Rundrücken („Witwenbuckel“), Bauchvorwölbung, Größenabnahme, chronisches Schmerzsyndrom und letztendlich erheblich eingeschränkte Lebensqualität [1].

Tab. 1. Untersuchungsbefunde und Symptomatologie bei manifester Osteoporose

Inspektion und körperliche Untersuchung
• Rundrücken (BWS), Hyperlordose der LWS, Abdomenvorwölbung
• Größenabnahme, kurzer Rumpf, scheinbare Überlänge der Arme
• Lokalisierte oder diffuse Druck- und Klopf-schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule, eingeschränkte Beweglichkeit, paravertebrale Myogelosen
• Verkürzter Abstand oder Kontakt zwischen unteren Rippen und Beckenkamm mit bewegungsabhängigem Schmerz
Angaben bei der Anamnese
• Akute heftige oder starke chronische Rückenschmerzen, Immobilität, Unfähigkeit zur aktiven Gymnastik
• Einschränkungen in der Selbstversorgung, Hilfs- oder Pflegebedürftigkeit
• Vereinsamung, Depression, Suizidalität

Größenverlust und Deformierung der Körperstatur werden von den meisten Betroffenen nicht nur als kosmetisches Problem sondern als starke Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls wahrgenommen. Äußerliches Anzeichen ist oft, dass die Kleidung nicht mehr richtig passt. Das alles überragende Hauptproblem sind jedoch die meist unerträglichen chronischen *Rückenschmerzen* mit zwischenzeitlich akuten Exazerbationen bei neuen Wirbelkörperfrakturen oder Nachsinterungen bereits höhenminderter Wirbel [2, 3].

Es ist immer noch eine verbreitete Fehleinschätzung, dass die Osteoporose eine reine Frauenkrankheit sei. Tatsächlich reicht die Spannbreite der Osteoporose-Krankheit von der Kindheit bis ins Greisenalter und betrifft beide Geschlechter. Ebenso breit gefächert ist die klinische Präsentation. Mit dem Bild der schweren manifesten Osteoporose vor Augen besteht die Gefahr, Frühfälle zu ignorieren. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Patienten (Osteopenie, präklinische Osteoporose), die sich nur densitometrisch diagnostizieren lassen, bis hin zu Spätfällen mit multiplen Wirbelfrakturen, entsprechender Wirbelsäulendeformität, Schmerzen und Gebrech-

lichkeit (**Tab. 1**). Schwere manifeste Osteoporosen werden also unabhängig von Ätiologie und Geschlecht in allen Lebensphasen beobachtet und sind kein Privileg der älteren Frau (**Abb. 1**).

Die Osteoporose gehört nach Einschätzung der WHO zu den zehn häufigsten und wichtigsten chronischen Erkrankungen der Menschheit. Die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland beträgt etwa 10 % der Gesamtbevölkerung entsprechend etwa 8 Millionen Menschen [4]. Der Anteil der männlichen Fälle wird inzwischen auf 15 bis 20 % geschätzt. Bei Männern erweisen sich bei sorgfältiger Anamnese und nachfolgender Diagnostik etwa 50 % als sekundäre Osteoporosen, das heißt, eindeutige Grundkrankheiten und/oder Medikamente, oft assoziiert mit weiteren Risikofaktoren, sind die Ursache. Die häufigste und gefürchtetste sekundäre Osteoporose ist die Corticoid-induzierte Form [5].

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Dr. Parvis Farahmand, Medizinische Klinik 4, Allgemeine und Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de



Abb.1. Typische Thoraxdeformität im Sinne einer fortgeschrittenen manifesten Osteoporose bei einem 60-jährigen Mann (vgl. Tab. 1)

Mechanismen der Schmerzgenese bei Osteoporose

Osteoporose-Patienten, die noch keine röntgenmorphologisch sicher nachweisbaren Wirbelfrakturen haben, klagen relativ häufig über dumpfe, quälende Rückenschmerzen. Ein Zusammenhang mit der Stadium-1-Osteoporose ist nur dann zu unterstellen, wenn das Röntgenbild keinerlei degenerative Veränderungen oder sonstige Wirbelsäulenerkrankungen erkennen lässt. Die Genese dieser Schmerzen ist nicht endgültig geklärt. Pathogenetisch werden unter anderem Mikrofrakturen von Spongiosa-Trabekeln eventuell mit Einblutungen oder Knochenmarksödem und Druckänderungen im Wirbelkörper sowie auch Periostläsionen diskutiert (Tab. 2). Die Frühphase einer beginnenden Deckplattenimpression kann im konventio-

nellen Röntgenbild nicht sicher verifiziert werden. Die Kernspintomographie kann möglicherweise frühe Verformungen besser aufdecken.

In der Regel sind jedoch die Rückenschmerzen mit den osteoporotischen Frakturen und deren Folgen assoziiert [3, 6, 7]. Entsprechend liegt bei nicht-vertebralen Frakturen eine meist umschriebene Schmerzlokalisierung vor und der Schmerz ist – mit Ausnahme der Entwicklung eines Sudeck-Syndroms – zeitlich begrenzt und sistiert spätestens bei knöcherner Durchbauung des Bruchs oder auch früher bei operativer Stabilisierung.

Komplexer ist die Situation im Rückenbereich, der Hauptlokalisierung der Osteoporose-Schmerzen. Es gibt keine typischen, für die Osteoporose-Diagnose wegweisenden Rückenschmerzen. Der *tageszeitliche Schmerzverlauf* kann jedoch Hinweise geben, ob die Beschwerden auf Osteoporose oder eher auf degenerative Wirbelsäulenveränderungen zu beziehen sind. Im Gegensatz zu den degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (Osteoarthritis) mit meist morgendlichem Schmerz im unteren Rückenbereich, der sich mit zunehmender Bewegung im Verlauf von einigen Stunden bessert, nehmen der Osteoporose-Schmerz im Rückenbereich und dessen mögliche Ausstrahlungen mit aufrechter Körperhaltung und zunehmender physischer Belastung meist deutlich zu. Die Patienten haben das Bedürfnis, sich abzustützen oder im Tagesverlauf Ruhephasen in horizontaler Lage einzulegen [3]. Diese Unterscheidung ist zwar nie beweisend, kann aber den Verdacht eher auf die eine oder andere Schmerzgenese lenken. Schwieriger wird es bei Mischbildern aus Osteoporose und Osteoarthritis, insbesondere bei Spätstadien der Osteoporose mit sekundärer Spondy-

losis deformans. Auch bei *Schmerzcharakter* und *Intensität* kommen alle Varianten und Mischformen vor. Dennoch sollte in der Praxis versucht werden, zwischen akutem, heftigem, erstmaligem oder erneutem Schmerz nach frischem Wirbeleinbruch und chronischem Dauerschmerz ohne frisches Bruchereignis zu unterscheiden.

Tabelle 2 zeigt für die drei Grundformen von Osteoporose assoziierten Rückenschmerzen die typische subjektive Schmerzwahrnehmung und die derzeitigen Auffassungen zur Schmerzgenese. Im Einzelfall können Schmerzbeschreibung und die einzelnen Komponenten des Schmerzes (z. B. osteogen, myogen, arthrogen, neurogen) erheblich variieren [2].

Fortschritte in der Osteoporose-Therapie

Große Fortschritte wurden in den letzten Jahren vor allem in der Therapie der Osteoporose durch die Entwicklung sehr wirksamer neuer Medikamente erzielt, welche die zellulären Knochenumbauvorgänge im Sinne einer Stabilisierung der Knochenmikroarchitektur beeinflussen [4, 8]. Durch diese Therapien werden relativ rasch neue Wirbelfrakturen vermieden und damit nehmen bei einem Teil der Patienten innerhalb von im Mittel sechs bis zwölf Monaten auch die Rückenschmerzen deutlich ab [9]. Für die heute meist verordneten antiresorptiven Osteoporose-Therapeutika *Raloxifen*, *Alendronsäure* und *Risedronsäure* ist jedoch keine Skelett-unabhängige, intrinsische analgetische Wirksamkeit nachgewiesen, wie es für das subkutan applizierte *Calcitonin* zumindestens in früheren Arbeiten postuliert wurde [10]. In zwei neueren Behandlungsstudien mit Calcitonin-

Tab. 2. Charakteristika der drei Grundtypen des Rückenschmerzes im Verlauf der Osteoporose-Krankheit

	Rückenschmerz vor erster Wirbelfraktur	Akuter Schmerz nach frischer Wirbelfraktur	Chronischer Schmerz bei multiplen Wirbelfrakturen
Schmerzbeschreibung	Dumpfer, mäßiger, meist diffuser Wirbelsäulenschmerz	Sehr heftiger, unerträglicher, meist lokalisierter Schmerz	Schwere, quälende, eher diffuse Rückenschmerzen; akute Exazerbationen
Schmerzgenese	Genese unklar (intraossäre Mikrofrakturen, erhöhter Druck durch Mikrokallus?)	Ossärer Schmerz durch Wirbeldestruktion und Periostläsion Muskelhartspann	Änderung der Wirbelsäulen-Statik mit Fehlbelastung von Sehnen, Bändern, Muskeln und Wirbelgelenken Radikuläre Kompressionen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Suppositorien bei Wirbelfrakturen und Calcitonin-Nasalspray bei proximalen Femurfrakturen wird wiederum eine analgetische Eigenwirkung für dieses Hormon beschrieben [11, 12].

In praktisch allen großen Phase-III-Studien der letzten Jahre für innovative Osteoporose-Therapeutika waren jedoch stets Knochendichte und Frakturen die primären Endpunkte. Effekte auf Schmerz und Lebensqualität fanden kaum Beachtung. Unter dem Eindruck der erfreulichen Fortschritte zum Endpunkt *Frakturinzidenz* wird also das wichtige Leitsymptom *Schmerz* – das für den Patienten die subjektive „Messlatte“ des Therapieerfolgs darstellt – im täglichen Umgang mit den Patienten und in der Forschung immer noch viel zu wenig beachtet [3, 6]. Die enorme Bedeutung einer sorgfältigen, adäquaten Schmerztherapie wird spätestens dann deutlich, wenn der Schmerz nicht nur als Krankheitssymptom, sondern gleichzeitig als pathogenetischer Faktor und „Schrittmacher“ der Osteoporose verstanden wird.

Chronischer Schmerz als Schrittmacher der Osteoporose

Da Schmerz für den Patienten das Hauptproblem bei der Osteoporose-Krankheit darstellt, ist Schmerzminderung oder womöglich Schmerzfreiheit das vorrangige Ziel. Aus ärztlicher Sicht ist die Schmerztherapie jedoch doppelt wichtig, da unbehandelter Schmerz ein erhebliches Risiko für ein Fortschreiten der Osteoporose bedeutet [2, 13]. Insofern ist eine ungenügende Schmerztherapie einer der schwerwiegendsten Fehler bei der Behandlung von Osteoporose-Patienten. Tatsächlich wird dieser Fehler fast regelmäßig begangen, sei es durch Unwissen oder falsche Sparsamkeit des Arztes oder durch entsprechendes Unwissen sowie Überschätzung der möglichen Nebenwirkungen einer konsequenten Schmerztherapie auf Seiten des Patienten. Dabei ist beiden oft nicht bewusst, dass die analgetische Unterversorgung nicht nur als Schmerz ertragen werden muss, son-

dern auch das Risiko künftiger Frakturen und erneuter Schmerzen erheblich steigert [13, 14].

Es ist seit vielen Jahrzehnten bekannt, dass *körperliche Inaktivität* und noch dramatischer *Immobilität* zu einem raschen Abbau von Knochensubstanz führt. Klassische Beispiele sind die sich in wenigen Monaten entwickelnde Osteoporose der unteren Körperhälfte bei Querschnittssyndromen oder die sogar in wenigen Wochen manifestierte systemische Osteoporose durch Schwerelosigkeit bei Astronauten [15, 16]. Es kommt immer noch vor, dass Patienten mit osteoporotischen Wirbelfrakturen nach chirurgischen Schema für traumatische Frakturen für viele Wochen durch strengste Bettruhe in Rückenlage komplett immobilisiert werden. Bei Osteoporose droht jedoch kein Querschnittssyndrom. Es drohen aber weitere Frakturen nach Remobilisierung, da in den Wochen der Bettruhe massiv Knochen abgebaut wird.

Das mechanische Signal des Muskelzugs und der daraus resultierenden Knochenverformung sind für Knochenaufbau und Erhalt von Knochensubstanz und -architektur essenziell [17]. Es besteht ein leicht nachvollziehbarer *Circulus vitiosus* zwischen Osteoporose und Schmerz (**Abb. 2**).

Aus eigener Erfahrung ist das Risiko der schmerzbedingten physischen Inaktivität mit der Folge einer sprunghaft gesteigerten osteoklastären Knochenresorption viel größer als jegliche potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer auch längerfristigen adäquaten Schmerztherapie.

Anekdotisch hinzuzufügen ist noch eine in der Vergangenheit häufiger vorgebrachte Überlegung: Eine zu wirksame und schnelle Schmerztherapie und entsprechende Mobilisierung könne das Risiko sturzbedingter Frakturen erhöhen. Dies ist zwar theoretisch nicht falsch, beinhaltet aber den zynischen Ansatz, dem Patienten einen gewissen Schmerzpegel zuzumuten, um die Beweglichkeit einzuschränken. Mobilisierung durch geschulte Physiotherapeuten und Beratung zum Sturzrisiko ist hier sicher die bessere Lösung.

Schmerztherapie der Osteoporose

In den Leitlinien zur Behandlung von Osteoporose-Patienten beschränken sich die Therapie-Empfehlungen auf die osteotropen Medikamente, deren wissenschaftliche Datenlage den Anforderungen der Evidenz-basierten Medizin (EBM) genügen. Die Schmerztherapie wird in den Leitlinien nicht dargestellt. Dies liegt natürlich vordergründig am Mangel adäquater Studiendaten zur Schmerztherapie der Osteoporose, aber sicher auch an der noch immer unterschätzten Bedeutung der Schmerztherapie speziell bei diesem Krankheitsbild. Die vereinfachende Annahme ist oft, dass durch Stabilisierung der Knochensubstanz während einer effektiven antiresorptiven Behandlung (z. B. Bisphosphonat, Raloxifen) oder einer anabolen Therapie mit Teriparatid die Frakturinzidenz sinkt und damit auch die chronischen Schmerzen abklingen werden [4, 8]. Die Patienten müssen dann jedoch eine meist viele Monate andauernde stärkste Schmerzphase durchstehen, mit der Gefahr einer Chronifizierung der Schmerzen einerseits und dem Risiko der Osteoporose begünstigenden relativen Inaktivität oder weitgehenden Immobilität andererseits.

Zu bedenken ist außerdem, dass die besten Osteoporose-Therapeutika heute das Wirbelfrakturnisiko bestenfalls um 40 bis 60 % senken können, also künftige Frakturen und neue Schmerzphasen nicht auszuschließen sind.

Die Schmerztherapie der Osteoporose wird sehr unterschiedlich gehandhabt und basiert überwiegend auf persönlichen Erfahrungen oder auch Wünschen der Patienten. Oft wird die Schmerztherapie

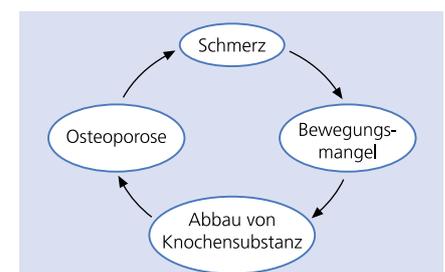


Abb. 2. Teufelskreis zwischen Schmerz und Osteoporose

rapie entsprechend der WHO-Stufenleiter bedarfsabhängig gesteigert. Für viele Patienten bedeutet das eine erhebliche Verzögerung der erwünschten Schmerzarmut. Es besteht immer noch eine weitverbreitete Scheu, bei starken Schmerzen primär hochwirksame Opioide einzusetzen [18, 19].

Bisphosphonate zur Schmerztherapie

Bei der Osteoklasten hemmenden Therapie mit modernen Bisphosphonaten entsteht oft der Eindruck einer deutlichen Besserung starker Rückenschmerzen bereits wenige Wochen nach Beginn. Dabei wird diese mögliche Wirkung eher den intravenös applizierbaren Bisphosphonaten (Ibandronsäure, Zoledronsäure) als den oralen Substanzen (Alendronsäure, Risedronsäure) zugeordnet. Für beide Applikationen gibt es jedoch keine systematischen kontrolliert erhobenen Studiendaten bei Osteoporose. Wie bereits erwähnt, wurde der wichtige Endpunkt „Schmerz“ in den großen zulassungsrelevanten Studien leider nicht genügend berücksichtigt.

Bei lokalisierten Osteopathien wie beispielsweise Morbus Paget, Morbus Sudeck und transients Osteoporose der Hüfte ist dagegen die analgetische Potenz der Bisphosphonate zumindest kasuistisch recht gut dokumentiert. Eine intrinsisch analgetische Wirkung ist jedoch für Bisphosphonate bislang bei keiner Skelettaffektion eindeutig nachgewiesen worden. Eine Schmerzreduktion bei nicht skeletalem Schmerz wurde nicht beschrieben. Eine mögliche Erklärung einer gewissen analgetischen Wirkung könnte eine relativ rasche Stabilisierung der Spongiosa-Mikroarchitektur sein mit Vermeidung weiterer Mikrofrakturen und Steifigkeitszunahme oder Abnahme der Verbiegbarkeit der Knochen bei mechanischer Belastung.

Praktische Empfehlungen zur adäquaten Schmerztherapie

Die Schmerztherapie muss dem jeweiligen Einzelfall angepasst werden, am Anfang steht also eine möglichst detaillierte Schmerzanamnese. Daneben sollte das Vorliegen einer manifesten

Osteoporose beziehungsweise der Ausschluss anderer metabolisch-endokriner Osteopathien gesichert sein. In **Tabelle 3** sind die wichtigsten Aspekte aufgelistet, die vor Beginn einer differenzierten Schmerztherapie geklärt werden sollten, um ein optimales individuell adaptiertes Konzept erstellen zu können.

Die Konzeption der nötigen Schmerztherapie hängt weniger von der Zuordnung akuter oder chronischer Schmerz entsprechend **Tabelle 2** ab als vielmehr von der aktuellen Intensität und dadurch limitierten Beweglichkeit. Sofern sich der Schmerzcharakter zusätzlich als eher ossär, myogen oder neuropathisch-radikulär definieren lässt, sollte die Schmerztherapie entsprechend diversifiziert und kombiniert geplant werden (**Tab. 4**). Neben einer Basischmerztherapie können beispielsweise Myotonolytika, Neuroleptika, Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt werden [19, 20].

Opioid-Therapie bei Osteoporose-Schmerzen

Die früher fast nur bei malignen Grunderkrankungen genutzte Opioid-Therapie wird schon seit längerer Zeit auch für die Behandlung schwerer, chronischer Schmerzsyndrome des Bewegungsapparats propagiert [21]. Mit Opioiden kann eine lang anhaltende, risikoarme und kostengünstige Analgesie erzielt werden [22]. Osteoporose, Osteoarthrose und chronische Polyarthritiden sind hier wichtige potenzielle Indikationen. Bisher sind zur Behandlung „nicht maligner Erkrankungen“ mit stark wirksamen Opioiden jedoch nur Kasuistiken

Tab. 3. Wichtige anamnestische Erhebungen vor der Planung einer optimalen Schmerztherapie

und kleine Fallstudien vorgelegt worden [18, 23–25].

In einer Anwendungsbeobachtung mit transdermaletem Buprenorphin bei 3 255 Patienten mit chronischen Schmerzen wurden generell gute Therapieeffekte für Malignom- und nicht Malignombedingten Schmerz beschrieben. Bei 17 % der Fälle lag dem chronischen Schmerzsyndrom eine Osteoporose zugrunde [26]. In einer prospektiven, multizentrischen Studie bei 49 Osteoporose-Patienten ergab die vierwöchige Behandlung mit transdermaletem Fentanyl eine gute Schmerzkontrolle und als mindestens ebenso wichtiges Ergebnis eine signifikante Verbesserung der Fähigkeit, an einer Bewegungstherapie teilzunehmen [27]. Für die orale Therapie mit retardiertem Oxycodon gibt es bislang keine Studie an Osteoporose-Patienten. Für das Leitsymptom chronische Rückenschmerzen wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie bei 57 Patienten die gute Wirksamkeit des 12-stündlichen Applikationsmodus für die-

Tab. 4. Differenzierte medikamentös-analgetische Therapie akuter und chronischer Rückenschmerzen unter Berücksichtigung der Schmerzkomponenten

Schmerztyp	Medikation
Nozizeptorschmerz	
Entzündungskorreliert	NSAR (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Rofecoxib), Acetylsalicylsäure, Metamizol, Glucocorticoide
Tonusassoziiert	Flupirtin, Tolperison, Tetrazepam
Osteogen	Calcitonin, Bisphosphonate (?)
Übertragener Schmerz	Lokalanästhetika (z. B. Ropivacain, Bupivacain)
Neurogener Schmerz	Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Gabapentin)
Heftige Schmerzen	Tramadol, Opioide (z. B. Oxycodon, Fentanyl)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ses stark wirksame Opioid belegt [28]. Nach eigenen, bislang nur kasuistischen Erfahrungen kann mit zweimal täglich 20 mg Oxycodon retard bei starken Osteoporose-Schmerzen eine gute Langzeiteinstellung mit insgesamt guter Verträglichkeit erreicht werden.

Insgesamt gesehen kann auf der Basis der heutigen Datenlage davon ausgegangen werden, dass durch die analgetische Therapie mit Opioiden die beiden wichtigsten Ziele erreicht werden:

- Gute Schmerzkontrolle mit rascher Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten.
- Rasche Mobilisation, da der Schmerz als Risikofaktor für immobilitätsbedingten Osteoporose-Progress weitgehend ausgeschaltet wird.

Der in **Abbildung 2** dargestellte Teufelskreis zwischen Schmerz und Osteoporose wird erfolgreich durchbrochen. Dieser ist pathogenetisch allerdings deutlich komplexer [2, 17]. Dies zeigt **Abbildung 3**, in der als weitere relevante Pathomechanismen die Effekte von Schmerz und physischer Inaktivität auf die Muskulatur und deren Beziehung zum Knochenumbau und Sturzrisiko eingefügt wurden.

Weitere Studien zur Schmerztherapie manifester Osteoporosen sind dringend zu fordern. Von großem Interesse wären insbesondere gut dokumentierte Langzeiterfahrungen mit der Opioid-Therapie bei ausgeprägten chronischen Osteoporose-bedingten Rückenschmerzen.

Nach eigenen Erfahrungen kann bei sorgfältiger Primäreinstellung die Therapie mit stark wirksamen Opioiden über viele Monate hinweg ohne gravierende Nebenwirkungen oder Probleme mit Toleranzentwicklung durchgeführt werden. Ein Absetzen der Therapie ist jederzeit problemlos möglich.

Praktisch wichtig ist es, auf die häufigsten potenziellen unerwünschten Begleiterscheinungen einer analgetischen Therapie mit Opioiden wie Obstipation, Nausea oder Erbrechen sofort zu reagieren.

Typischerweise kommt es am Anfang der Therapie mit Opioiden zu Übelkeit, gelegentlich zu Erbrechen. Eine über wenige Tage geführte Therapie-

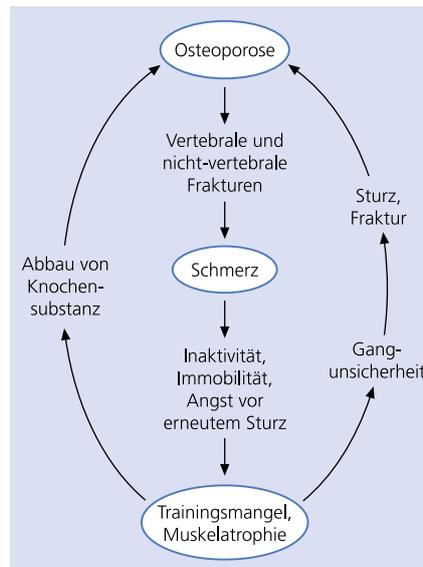


Abb. 3. Komplexer Circulus vitiosus zwischen Osteoporose, Schmerz, Muskelabbau und Muskelschwäche, Sturzneigung und Frakturen

begleitung mit Haloperidol und/oder Metoclopramid ist sehr hilfreich. Eine Obstipation unter Opioid wird regelmäßig unterschätzt. Es empfiehlt sich, bei Beginn mit Opioiden bereits Laxanzien zu geben und auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Zusammenfassend sind folgende Punkte festzuhalten:

- Das wichtigste subjektive Symptom der Osteoporose-Krankheit ist starker bis unerträglicher Rückenschmerz.
- Dieser erhöht durch partielle oder komplette Immobilität das Risiko von Muskelschwund und Knochenabbau und damit für Frakturen mit neuen akuten Schmerzen.
- Die Schmerztherapie bei Osteoporose wird oft gar nicht oder inadäquat durchgeführt. Es besteht immer noch eine Scheu, Opioide einzusetzen.
- Bei ausgeprägten Schmerzen und entsprechender Immobilität sollte primär mit Opioiden und individuell sinnvoll erscheinenden Ko-Analgetika therapiert werden.
- Erste Erfahrungen mit der Opioid-Therapie bei der Osteoporose zeigen eine rasche Schmerzreduktion und Verbesserung der Mobilität.
- Die Sorgen vor Sucht, Toleranzentwicklung und Problemen beim Absetzen der Opioide sind prinzipiell unberechtigt.

- Größere kontrollierte Studien zur Schmerzkontrolle bei Osteoporose sind dringend zu fordern, um diese praktisch sehr wichtige Behandlungskomponente bei der Osteoporose wissenschaftlich abzusichern.
- Daneben wären auch längerzeitige Beobachtungen von großem Interesse, um zu klären, ob eine optimale Schmerztherapie additiv zur osteologischen Behandlung den Osteoporoseverlauf günstig beeinflusst.

Literatur

1. Ringe JD. Osteoporose. Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Praxiskompodium mit 34 ausgewählten Kasuistiken. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1997.
2. Ringe JD. Muskelschmerz und Osteopathien. In: Forst R, Neeck G, Pongratz D (Hrsg.). Interdisziplinäre Schriftenreihe für Orthopäden, Rheumatologen und Neurologen 2001;4:1–8.
3. Bernecker P. Medikamentöse Schmerztherapie bei Osteoporose. J Miner Stoffwechs 2000;2: 7–10.
4. Ringe JD. Osteoporose-Dialog. 100 Fragen – 100 Antworten. 2. Auflage. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
5. Ringe JD, Dorst AJ, Faber H. Osteoporosis in men – Clinical assessment of 400 patients and 205 controls by risk factor analysis, densitometry, and x-ray findings. Osteologie 1997;6: 81–6.
6. Stein A. Schmerztherapie bei Osteoporose. Akt Rheumatol 2001;26:213–8.
7. Sorge J. Schmerztherapie bei Osteoporose. Geriatrie Praxis 1995;5:52–3.
8. Francis R. Management of established osteoporosis. In: Hosking D, Ringe JD (Hrsg.). Treatment of metabolic bone disease. London: Martin Dunitz, 2000.
9. Ringe JD, Mühlbacher D, Beck H. Diagnostik und Therapie der Osteoporose unter Praxisbedingungen in Deutschland – Erhebung an 5902 Patientinnen vor und nach Raloxifen. Osteologie 2003;12:23–30.
10. Azria M. The calcitonins. Physiology and pharmacology. Basel: Karger, 1989.
11. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, Roidis N, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. Clin J Pain 1999;15:284–9.
12. Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, Suominen H, et al. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. Calcif Tissue Int 2002;71:478–84.
13. Ringe JD. Chronischer Schmerz fördert den Knochenabbau. MMW Fortschr Med 2003; 145:969–71.
14. Seibel MJ. Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos. Dtsch Arztebl 2001;98:1337–42.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

15. Finsen B, Indredavik B, Fougner K. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992;30:960-4.
16. Rambaut PC, Goode AW. Skeletal changes during space flight. *Lancet* 1985;2:1050-2.
17. Taaffe DR, Marcus R. Musculoskeletal health and the older adult. *J Rehabil Res Dev* 2000;37:245-54.
18. Minne HW, Pollähne W, Begerow B, Pfeifer M. Crescendo- oder Decrescendo-Prinzip? Schmerztherapie bei Osteoporose. *MMW Fortschr Med* 2002;144:43-6.
19. Wörz R, Müller-Schwefe G, Stroehmann I, Zeuner L, et al. Rückenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen Therapie. *MMW Fortschr Med* 2000;142:27-33.
20. Ringe JD, Mieth D, Pittrow D, Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 2003;53:496-502.
21. Strumpf M, Zenz M. Opioidtherapie zentraler Schmerzzustände – Langzeitherapie? *Fortschr Med* 1994;112:227-8.
22. Marcus DA. Pharmacoeconomics of opioid therapy for chronic non-malignant pain. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:229-35.
23. Pfeifer M, Minne HW. Patientenmobilisierung bei hochgradigen Osteoporosen mit Fentanyl-Pflaster. *Z Allg Med* 1999;75:777-83.
24. Jamison RN, Raymond SA, Slawsky EA, Nedeljkovic SS, et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomised prospective study. *Spine* 1998;23:2591-600.
25. Ringe JD. Therapie chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates mit Opioiden. *J Miner Stoffwechsl* 2002;9:23-7.
26. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract* 2003;133(Suppl):19-22.
27. Ringe JD, Faber H, Bock O, Valentine S, et al. Transdermal fentanyl for the treatment of backpain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002;22:199-203.
28. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomised, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15:179-83.

AMT – Bücherforum

Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie

Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. Von Eckhard Beubler, unter Mitarbeit von Roland Kunz und Jürgen Sorge. Springer Verlag, Wien 2003. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. IX, 110 Seiten, 20 Abbildungen und Tabellen. Brosch. € 22,-.

Das Kompendium widmet sich den Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten von Schmerzmedikamenten unter eher pharmakologischen Schwerpunkten. Dem Leser sollen wesentliche pharmakologische Eckdaten und Grundzüge der medikamentösen Schmerztherapie in übersichtlicher Form näher gebracht werden.

Das Buch gliedert sich in zehn Kapitel. Allgemeine Ausführungen und Definitionen sind kurz, aber zeitgerecht aktualisiert und ergänzt (z. B. COX-2-Inhibitoren). Zwei Kapitel widmen sich der „Schmerztherapie bei Kindern“ und der „Schmerztherapie bei älteren Menschen“. Die Abschnitte „Schmerztherapie mit Nicht-Opioiden“, „Schmerztherapie mit Opioiden“ und „Schmerztherapie mit Nicht-Analgetika“ lehnen sich an das WHO-Stufenschema an. Die einzelnen Stufen des WHO-Schemas mit möglichen Medikamenten werden alle im Detail be-

rücksichtigt, obgleich man die konkrete Darstellung des Schemas im ganzen Buch vermisst. Als Ersatz findet man glücklicherweise ein erweitertes Flussdiagramm, mit dessen Hilfe gleich die Vorgehensweise bei akuten *und* chronischen Schmerzen vorgegeben wird. Der interessierte Leser vermisst den Hinweis, dass die Verabreichung von WHO-Stufe-I-Präparaten immer einer Standarddosierung folgen sollte. Im Gegensatz dazu ist bei einer Medikation mit WHO-Stufe-II- und -III-Präparaten stets eine individuelle Dosierung erforderlich. Schade, dass bei einem Buch, welches den Anspruch hat, „die Schwierigkeiten in der Schmerztherapie zu erkennen und zu überwinden“, diese einfache Tatsache nicht berücksichtigt wird. Stattdessen werden wichtige pharmakologische Ceiling-Effekte beschrieben und Notfallmaßnahmen bei Überdosierung von Nicht-Opioiden.

Die ärztliche Leserschaft weiß vermutlich bereits, dass im Grunde medikamentöse Therapie zur Schmerzreduktion ganz einfach ist: „by the mouth“, „by the ladder“ und „by the clock“. Ausnahmen bestätigen wie immer die Regel. In diesem Zusammenhang ist vollkommene Schmerzfreiheit sicher ein humanitäres Ziel, aber nach klinisch leidvoller Erfahrung nur schwer zu erreichen. Angestrebt werden sollte viel mehr die größtmögliche erreichbare Schmerzreduktion mit entsprechender Lebensqualität für die Patienten.

Ziel des Buchs ist es offensichtlich, vor dem Hintergrund der weiterhin bestehenden schmerztherapeutischen Unterversorgung von Patienten ein Ratgeber zu sein, um grundlegende Schwierigkeiten in der Schmerztherapie zu erkennen und zu beheben.

Gerade im Zeitalter der Diagnosis-related Groups (DRG), der „Evidence-based Medicine“ und der unsicheren Finanzressourcen steht die Arbeit mit Schmerzpatienten weiterhin in dem Dilemma, dass stetig steigender Bedarf medikamentöser Therapieansätze bei chronischen Schmerzpatienten einem zunehmenden monetären Defizit gegenüberstehen. Ob dieses Buch einen Lösungsansatz für eine suffiziente Schmerztherapie bieten kann – die pharmakologischen Probleme sind doch allzu offensichtlich und bekannt –, bleibt dem Leser verschlossen.

Daher sollte das Handbuch als Empfehlung oder „Monitor“ gleichermaßen für Ärzte und Patienten verstanden werden, damit zumindest die Umsetzung einfacher Regeln der Schmerztherapie in den klinischen Alltag besser möglich wird. So will dieses Buch verstanden werden, so ist die Intention des Autors. Leider ist das Format des Kompendiums als fundiertes Nachschlagewerk zu „dünn“ und für die Kitteltasche zu „groß“.

*Dr. Dirk Rothstein,
Bochum*

Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen

Einführung und Antibiotika

Friedrich Vogel, Klaus-F. Bodmann und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)*

Dieser Beitrag ist das Einführungskapitel der umfassenden Therapieempfehlungen zur parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen, die im April 2004 in der Zeitschrift *Chemotherapie Journal* (*Chemother J* 2004;13:46-105) erschienen sind.

Arzneimitteltherapie 2004;22:271-81.

Empfehlungen/Leitlinien sollen in der Praxis therapeutische Möglichkeiten optimieren und Ressourcen rationalisieren. Sie sind nur dann hilfreich, wenn sie den aktuellen Wissensstand widerspiegeln. Aus diesem Grund wird von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die regelmäßige Überarbeitung bereits bestehender Leitlinien empfohlen. Daher ist die bestehende Empfehlung überarbeitet worden. Unter Heranziehung Evidenz-basierter Daten wurden moderne Antibiotika und adjuvante Therapiemaßnahmen ergänzt, ältere neu bewertet.

Die vorliegende Empfehlung enthält eine Charakterisierung parenteraler Antibiotika einschließlich ihrer derzeit wichtigsten Zulassungen und Indikationen. Für die häufigsten Infektionserkrankungen, die eine parenterale Antibiotikagabe erfordern, werden auf der Basis des zu erwartenden Erregerspektrums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation und der Ergebnisse neuer klinischer Studien pharmakökonomische Optionen für eine kalkulierte Initialtherapie aufgezeigt und in übersichtlicher tabellarischer Form zusammengefasst (*in diesem Teil-Nachdruck nicht enthalten*).

Antibiotika sind kausale Therapeutika, deren rationaler Einsatz helfen kann, Kosten und Pflgetage einzusparen und so insgesamt das Krankenhausbudget zu entlasten. Unter dem Eindruck der kommenden DRG und wachsender Anforderungen an Qualitätsnormen ist ein modernes Infektions-Management unerlässlich.

Zeitgleich sind Empfehlungen der parenteralen Antibiotika-Therapie im Kindesalter entwickelt worden, sie sind in *Chemother J* 2004;13;115-33 veröffentlicht.

Im Juli 2003 fand in Sailauf eine Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. zum Thema „Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen“ statt. Ziel dieser Veranstaltung war es, Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie verschiedener Krankheitsbilder unter Berücksichtigung aktueller Resistenzdaten und neuerer Therapieregime zu erarbeiten. Es wurden 12 Arbeitsgruppen mit jeweils einem Leiter zu folgenden Themen gebildet:

- Mikrobiologie
- Pharmakologie/Toxikologie
- Respiratorische Infektionen/HNO-Infektionen
- Intraabdominale Infektionen
- Urogenitale Infektionen

*Mitglieder der Expertengruppe

Bodmann, Klaus-F., Hildesheim
 Derendorf, Hartmut, Gainesville
 Dietrich, Eva Susanne, Köln
 Drewelow, Bernd, Rostock
 Elies, Wolfgang, Bielefeld
 Frank, Uwe, Freiburg
 Fünfstück, Reinhard, Weimar
 Gatermann, Sören, Bochum
 Graninger, Wolfgang, Wien
 Gross, Gerd, Rostock
 Hoyme, Udo, Erfurt
 Kern, Peter, Ulm
 Kresken, Michael, Bonn
 Kujath, Peter, Lübeck
 Kullmann, Karl-Heinz, Grenzach
 Lode, Hartmut, Berlin
 Naber, Christoph K., Essen
 Naber, Kurt G., Straubing
 Nau, Roland, Göttingen
 Niebel, Jörg, Wiesbaden
 Peters, Georg, Münster
 Rodloff, Arne, Leipzig
 Scholz, Horst, Berlin
 Shah, Pramod M., Frankfurt
 Sörgel, Fritz, Nürnberg
 Stahlmann, Ralf, Berlin
 Stille, Wolfgang, Frankfurt
 Strehl, Egid, Freiburg
 Trautmann, Matthias, Stuttgart
 Ullmann, Uwe, Kiel
 Vogel, Friedrich, Hofheim
 Wacha, Hannes, Frankfurt
 Wiedemann, Bernd, Bonn

Manuskript: Cordula Lebert, Nürnberg

Korrespondenzanschriften:

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com.
 Dr. med. Klaus-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, Tel.: (051 21) 89-0, Fax: (051 21) 89-45 10, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de

Tab. 1. Bewertung der publizierten Literatur gemäß Aussagekraft nach Evidenztypen und Gewichtung in Empfehlungsgrade

Grad der Empfehlung	Evidenz	
A	Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
B	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
	III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
C	IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

- Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen
- Sepsis
- Endokarditis
- Meningitis
- Perioperative Prophylaxe
- Augeninfektionen
- Pharmakoökonomie

Der Konferenz ging eine mehrmonatige, zentral koordinierte Vorbereitungsphase voraus, in der ein Vorschlag der einzelnen Gruppen erarbeitet wurde auf der Grundlage Evidenz-basierter Studien (Literaturrecherchen in Medline, Embase, Cochrane) und der Sammlung praktizierter therapeutischer Konzepte, die bislang wissenschaftlich noch nicht belegt werden konnten, aber die Meinung anerkannter Experten widerspiegeln. Dies geschah nach dem „Delphi-Verfahren“, die Auswertung erfolgte durch den Arbeitsgruppenleiter, bei Unstimmigkeiten gab es einen mehrmaligen Umlauf.

Während der Konsensuskonferenz tagten zunächst die Arbeitsgruppen getrennt. Das Ergebnis ihrer Arbeit, das durch einen nominalen Gruppenprozess entstand, wurde im Plenum aller Arbeitsgruppen vorgestellt, gegebenenfalls geändert und bei einer übereinstimmenden Meinung von mehr als 90 % der Teilnehmer als Konsens verabschiedet. Diese Empfehlung entspricht somit nach dem Leitlinienkonzept der AWMF der Entwicklungsstufe 2.

Dabei wurden Empfehlungen mit Evidenz-Kriterien belegt. Es gelten die Empfehlungsgrade A, B und C der **Tabelle 1**.

Das Ergebnis sind die vorliegenden Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie. Werden mehrere Therapieoptionen genannt, sind sie in ihrem Wirkungsspektrum nicht immer gleichwertig. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die Erregerepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren. Der behandelnde Arzt kann damit seine Therapieentscheidung dem Risikoprofil des einzelnen Patienten anpassen.

Charakterisierung der Antibiotika (Tab. 2)

Penicilline

Die Gruppeneinteilung der Penicilline erfolgt nach ihrer Struktur in *Benzylpenicilline*, *Aminopenicilline*, *Acyloaminopenicilline* und *Isoxazolylpenicilline*. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen. Penicilline besitzen einen ausgeprägten bakteriziden Effekt, wenn dauerhaft die minimale bakterizide Konzentration der Erreger überschritten wird (zeitabhängige Tötungskinetik). Der postantibiotische Effekt ist nur von kurzer Dauer. Dass die Wirkung der Penicilline durch eine Dauerinfusion nach initialer Bolusgabe optimiert werden kann, ist klinisch nicht belegt. Problematisch erscheint die Dauerinfusion bei einigen Vertretern dieser Substanzklasse durch ihre begrenzte Stabilität nach Rekonstitution und der Bildung allergener Zerfallspro-

dukte. Hier sind vor allem Benzylpenicillin, Ampicillin und Amoxicillin, letzteres in Kombination mit Clavulansäure, zu nennen.

Die *pharmakokinetischen* Daten der Penicilline zeigen untereinander keine große Variabilität. Die Verteilung erfolgt vornehmlich extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Die Li-quorgängigkeit der Penicilline ist bis auf wenige Ausnahmen (Flucloxacillin) bei entzündeten Meningen sehr gut. Die Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten werden mit 1 bis 2 Stunden gemessen, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Proteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von >90 % bei den Isoxazolylpenicillinen erreichen.

Das Wirkungsspektrum der Penicilline ist je nach Gruppe schmal bis sehr breit und das wichtigste Auswahlkriterium für den klinischen Einsatz.

Benzylpenicilline: Benzylpenicillin

Aus dieser Gruppe steht nur *Benzylpenicillin* (Penicillin G) parenteral zur Verfügung. Oral ist *Phenoxyethylpenicillin* zugelassen. Die Zulassung von Benzylpenicillin erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen oder lokalen Infektionen unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Benzylpenicillin-empfindliche Erreger verursacht wird. Als empfindlich gelten Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten und einige anaerobe Erreger wie Clostridien und Actinomyces-Arten. Gegen Staphylokokken ist Benzylpenicillin wegen der Produktion von Beta-Lactamasen oder veränderter Bindeproteine nur in sehr wenigen Fällen wirksam. Da das Wirkungsspektrum sehr *schmal* ist, sollten schwere Infektionen vor Erregernachweis initial nicht in Monotherapie behandelt werden. Bei Erysipel und bei Monoinfektion durch Streptokokken und Pneumokokken gilt Benzylpenicillin jedoch wegen der hervorragenden Gewebepenetration und der sehr guten Verträglichkeit immer noch als ein Mittel der Wahl.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Parenterale Antiinfektiva

Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)	Dosierung (Hochdosis)
Penicilline			
Benzylpenicilline	Benzylpenicillin	Penicillin G	20 Mio. E. in 4–6 Einzeldosen
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	3 x 2,2 g
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	3 x 3 g
Acylaminopenicilline	Piperacillin	Pipril	3 x 4 g
	Mezlocillin	Baypen	3 x 4–5 g oder 2 x 10 g
Acylaminopenicillin/BLI	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3 x 4,5 g
Isoxazolympenicilline	Flucloxacillin	Staphylex	4–6 x 2 g
(Staphylokokken-Penicilline)	Oxacillin	InfectoStaph	4–8 g in 4–6 Einzeldosen
Cephalosporine			
Gruppe 1	Cefazolin	Elzogram	3 x 2 g
Gruppe 2	Cefuroxim	Zinacef	3 x 1,5 g
	Cefotiam	Spizef	3 x 2 g
Gruppe 3a	Cefotaxim	Claforan	3 x 2 g
	Ceftriaxon	Rocephin	2 x 2 g
Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum	3 x 2 g
Gruppe 4	Cefepim	Maxipime	2–3 x 2 g
	Cefpirom	Cefrom (Österreich)	3 x 2 g
Gruppe 5	Cefoxitin	Mefoxitin	3 x 2 g
Carbapeneme			
Gruppe 1	Imipenem	Zienam	3 x 1 g
	Meropenem	Meronem	3 x 1 g
Gruppe 2	Ertapenem	Invanz	1 x 1 g
Monobactame	Aztreonam	Azactam	2 g alle 6–8 h
Fluorchinolone			
Gruppe 2	Ofloxacin	Tarivid	2 x 400 mg
	Ciprofloxacin	Ciprobay	3 x 400 mg
Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic	2 x 500 mg
Gruppe 4	Moxifloxacin	Avalox	1 x 400 mg
Makrolide			
	Erythromycin	Erythrocin	4 x 1 g
	Clarithromycin	Klacid	2 x 500 mg
	Azithromycin	Zithromax (ab 1. Halbjahr 04)	1 x 500 mg
Glykopeptide			
	Vancomycin	Vancomycin	2 x 1 g
	Teicoplanin	Targocid	Initial 2 x 400 mg alle 12 h, dann 1 x 400 mg
Aminoglykoside			
	Amikacin	Biklin	1 x 15 mg/kg KG
	Gentamicin	Refobacin	1 x 5–7 mg/kg KG
	Netilmicin	Certomycin	1 x 5–7 mg/kg KG
	Tobramycin	Gernebcin	1 x 5–7 mg/kg KG
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 x 600 mg
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	3 x 600 mg
Streptogramine	Quinupristin/ Dalfopristin	Synercid	3 x 7,5 mg/kg KG
Chloramphenicol	Chloramphenicol	Paraxin	80 mg/kg KG
Tetracycline	Doxycyclin	DoxyHEXAL	1. Tag 200 mg, dann 100 mg/Tag
Ansamycine	Rifampicin	Eremfat, Rifa	1 x 10 mg/kg KG, max. 900 mg
Nitroimidazole	Metronidazol	Infectoclont	3 x 0,5 g
Fosfomycine	Fosfomycin	InfectoFos	3 x 5 g

Die aktuelle Datenlage zur *Penicillin-Resistenz* der Pneumokokken in Deutschland ist günstig. Weniger als 2 % der Isolate gelten als resistent, die Inzidenz intermediärer Stämme liegt bei 5 %. Bei Patienten aus anderen europäischen Ländern (Spanien, Frankreich), den USA, Südamerika, der Volksrepublik China einschließlich Hong Kong, Japan und Taiwan muss mit deutlich höheren Resistenzraten der Pneumokokken gerechnet werden.

In der Depotform liegt Benzylpenicillin mit organischen Basen als schwerlösliches Salz vor. Die Plasmakonzentrationen sind niedrig und werden mit erheblicher zeitlicher Verzögerung erreicht. Der Einsatz dieses Präparats beschränkt sich daher auf Infektionen des rheumatischen Formenkreises und alle Formen der Lues, insbesondere dann, wenn die Sicherheit der Therapie durch mangelnde Compliance des Patienten gefährdet ist.

Aminopenicilline:

Ampicillin, Amoxicillin

Aus dieser Gruppe ist Ampicillin in parenteraler Form im Handel. Das antibakterielle Spektrum umfasst grampositive sowie einige gramnegative Erreger. Die Wirkung auf Streptokokken einschließlich der Pneumokokken ist gut, auf *Enterococcus faecalis* und *Listerien* im Vergleich zu Benzylpenicillin stärker. Die Wirkung gegen gramnegative Erreger, vor allem der *Enterobacteriaceae*, *Moraxella catarrhalis* und *Bacteroides fragilis* ist wegen zunehmender Resistenzen der Erreger durch die Bildung von Beta-Lactamasen sehr eingeschränkt. Bis zu 80 % der Stämme zeigen eine nur unzureichende Empfindlichkeit.

Ampicillin besitzt eine Zulassung für die Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen mit nachgewiesenen empfindlichen Erregern, unabhängig von Infektlokalisation und Schweregrad der Erkrankung, einschließlich Endokarditis, Meningitis oder Sepsis. Die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kann das Spektrum der Aminopenicilline auf zahlreiche Beta-

Lactamase-produzierende grampositive, gramnegative Erreger sowie Anaerobier erweitern, sodass eine kalkulierte Therapie möglich ist. Zugelassen zur Therapie sind Infektionen der oberen und unteren Atemwege, der Nieren und ableitenden Harnwege, des Bauchraums, der Geschlechtsorgane, der Haut- und Weichgewebe und die perioperative Antibiotikaphylaxe. In fixer Kombination sind Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam in Deutschland auf dem Markt.

Häufigste unerwünschte Wirkung der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Betroffen sind vor allem Patienten mit gleichzeitiger Virusinfektion (z. B. Mononukleose), die daher nicht mit Aminopenicillinen behandelt werden sollten.

Aus der Gruppe der Aminopenicilline sind Ampicillin und Amoxicillin sowie die Kombinationen mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) oral verfügbar.

Isoxazolympenicilline:

Flucloxacillin, Oxacillin

Zu den parenteralen Isoxazolympenicillinen zählen Flucloxacillin und Oxacillin. Flucloxacillin ist auch oral verfügbar, Oxacillin als Dicloxacillin wegen der besseren Bioverfügbarkeit. Sie besitzen ein schmales Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich und haben eine gute Wirkung auf Staphylokokken einschließlich Penicillase-produzierende Stämme. Auf andere grampositive Erreger wirken sie schwächer als Benzylpenicillin. Ihr Einsatzgebiet sind ausschließlich durch Penicillin-resistente Staphylokokken verursachte Infektionen, insbesondere der Haut und Weichgewebe. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sind diese Penicillin-Derivate unwirksam.

Im Vergleich zu anderen Penicillinen zeigen Isoxazolympenicilline eine hohe Eiweißbindung von mehr als 90 % und eine geringere Gewebegängigkeit. Mit einer Erhöhung der Leberfunktionswerte unter der Therapie muss in Einzelfällen gerechnet werden.

Acylaminopenicilline:

Piperacillin, Mezlocillin

Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und daher nur in der parenteralen Form verfügbar. Derzeit sind zwei Vertreter dieser Substanzgruppe auf dem Markt, *Piperacillin* und *Mezlocillin*. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum (z. B. Enterokokken, *Enterobacteriaceae*, *Piperacillin* auch auf *Pseudomonaden*). Ihr zugelassenes Einsatzgebiet ist sehr umfassend: Systemische und lokale Infektionen durch empfindliche Erreger (grampositiv, gramnegativ, aerob, anaerob, Mischinfektionen), Atemwegsinfektionen (keine nosokomialen Pneumonien), HNO-Infektionen (nur *Piperacillin*), schwere systemische Infektionen wie Sepsis, Meningitis, intraabdominelle Infektionen, Urogenitalinfektionen, bakterielle Endokarditis, gynäkologische Infektionen, Haut- und Weichgewebeinfektionen, einschließlich Verbrennungen, Knochen- und Gelenkinfektionen, einschließlich Osteomyelitis sowie die perioperative Prophylaxe.

Auch Acylaminopenicilline können durch Beta-Lactamasen hydrolysiert werden. Das Wirkungsspektrum lässt sich daher wie bei den Aminopenicillinen durch die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor insbesondere um Beta-Lactamase-produzierende Staphylokokken, *Escherichia*, *Proteus*- und *Bacteroides*-Arten erweitern. Zur Wahl stehen die freie Kombination mit *Sulbactam* oder die fixe Kombination mit *Tazobactam*. *Tazobactam* ist in vitro der effektivste Inhibitor. Für die fixe Kombination (*Piperacillin/Tazobactam*) sprechen unter dem Aspekt einer Evidenz-basierten Antibiotika-Therapie gut dokumentierte Studien, praktische Vorteile in der Zubereitung und pharmakokinetische Aspekte.

Piperacillin/Tazobactam ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von Infektionen des Bauchraums und außerhalb des Krankenhauses erworbener Infektionen der Lunge, der Haut und des Weichteilgewebes, ferner zur empirischen Behandlung von Fieberepisoden neutropenischer erwachsener Patienten bei Verdacht auf bakterielle Infektio-

nen. In bedrohlichen Situationen kann die Therapie eingeleitet werden, bevor ein Antibiotogramm vorliegt. In anderen europäischen Ländern ist der Zulassungsstatus umfangreicher.

Cephalosporine

Die pharmakodynamischen Eigenschaften parenteraler Cephalosporine entsprechen denen der Penicilline. Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigen sich teilweise erhebliche Unterschiede bei einzelnen Substanzen in der Elimination. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden, die durchschnittlichen Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten liegen bei etwa 2 Stunden. Davon abweichende pharmakokinetische Parameter zeigt Ceftriaxon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von etwa 8 Stunden und etwa 50 %iger biliärer Elimination. Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht.

Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen. Kreuzallergien zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Die Einteilung der Cephalosporine erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in fünf Gruppen.

Cephalosporine Gruppe 1:

Cephazolin

Cephazolin wirkt vorwiegend auf Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cephazolin wie alle Cephalosporine unwirksam. Die Empfindlichkeit gramnegativer Erreger wie Haemophilus influenzae, Escherichia oder Klebsiellen ist nur sehr schwach ausgeprägt.

Zugelassene Indikationen sind Infektionen durch empfindliche Erreger unterschiedlicher Lokalisation wie Atemwegs-, Urogenital-, Haut-, Weichgewebe-, Knochen-, Gelenkinfektionen, Sepsis und die perioperative Prophylaxe. Für eine kalkulierte Initialtherapie ist Cephazolin aufgrund seines Wirkungsspektrums meist nicht geeignet.

Cephalosporine Gruppe 2:

Cefuroxim, Cefotiam

Cefuroxim und Cefotiam besitzen gegenüber Cephazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich und eine gute Aktivität gegenüber Staphylokokken (nicht MRSA/MRSE), Streptokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli und Klebsiellen. Bei Enterobacter und Indol-positiven Proteus muss mit einer hohen Resistenzrate gerechnet werden. Cefuroxim und Cefotiam sind zugelassen für die perioperative Prophylaxe, bei Atemwegs-, Urogenital-, HNO-, Haut-, Weichgewebe-, Knochen-, Gelenkinfektionen und Sepsis, Cefotiam zusätzlich bei Infektionen der Bauch- und Beckenorgane.

Cefuroxim ist als Esterverbindung (Cefuroxim-Axetil) oral verfügbar.

Cephalosporine Gruppe 3

3a: Cefotaxim, Ceftriaxon

3b: Ceftazidim

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim haben ein sehr breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den vorher genannten Cephalosporinen schwächer, die von Ceftazidim unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine daher nicht Mittel der Wahl. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim sind zugelassen bei schweren bakteriellen Erkrankungen unterschiedlicher Lokalisation wie Atemwegs-, Urogenital-, Haut-, Weichgewebe-, Knochen-, Gelenk-, ZNS-, Bauchrauminfektionen, Sepsis, Endokarditis, perioperativer Prophylaxe und Infektionsprophylaxe bei Abwehrschwäche.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von 8 Stunden wird Ceftriaxon nur einmal täglich verabreicht.

Cephalosporine Gruppe 4:

Cefepim, Cefpirom

Cephalosporine der Gruppe 4 zeigen eine den Cephalosporinen der Gruppe 3 vergleichbare Wirksamkeit auf gramnegative Erreger und eine dem Ceftazidim vergleichbare Aktivität gegenüber Pseudomonaden. Ihre Wirksamkeit gegen grampositive Erreger einschließlich Staphylokokken ist gut. Diese Substanzen können alle 12 Stunden gegeben werden. Cefpirom ist nur in Österreich im Handel.

Haupteinsatzgebiete für Cefepim sind nach der Zulassung Sepsis, schwere Pneumonien, schwere Infektionen der Harnwege, der Gallenblase und Gallenwege, Infektionen des Bauchraums einschließlich Peritonitis und die empirische Behandlung neutropenischer Patienten bei Verdacht auf bakterielle Infektionen.

Cephalosporine Gruppe 5: Cefoxitin

Cefoxitin ist auch gegen Anaerobier wirksam. Gegen gramnegative und grampositive Erreger ist die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Cephalosporinen schwächer. Cefoxitin hat eine geringe Penetrationsfähigkeit durch die äußeren Bakterienzellschichten (Kryptizität) und ist Induktor der Beta-Lactamase-Produktion einiger gramnegativer Erreger. Bei Komedikation mit Antikoagulanzen besteht eine erhöhte Blutungsgefahr. Zugelassene Indikationen sind insbesondere aerob/anaerobe Mischinfektionen im Intraabdominalraum, Infektionen des weiblichen Genitaltrakts, Sepsis, Endokarditis, Harnwegs-, Atemwegs-, Knochen- und Gelenkinfektionen, Haut- und Weichgewebeanfektionen sowie die perioperative Prophylaxe. Cefoxitin hat seinen Standort vor allem in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe der Bauchchirurgie und in der Gynäkologie.

Carbapeneme

Imipenem, Meropenem, Ertapenem

Carbapeneme sind im Allgemeinen gut verträgliche Substanzen, die aufgrund ihres Wirkungsspektrums in 2 Gruppen eingeteilt werden. Sie zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum im gramne-

gativen und grampositiven Bereich einschließlich der Anaerobier und eine hohe Beta-Lactamase-Stabilität.

Zur Gruppe 1 zählen die älteren Vertreter *Imipenem/Cilastatin* und *Meropenem*.

Zur Gruppe 2 zählt das im Jahr 2002 neu eingeführte *Ertapenem*, das sich von den anderen Carbapenemen durch eine geringere Wirksamkeit auf *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. unterscheidet.

Alle Carbapeneme sind weitestgehend Beta-Lactamase-stabil. Auf Methicillin-resistente Staphylokokken zeigen sie keine Wirkung.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal sind die pharmakokinetischen Parameter. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,1 l/kg KG (*Ertapenem*) und 0,2 l/kg KG (*Imipenem*, *Meropenem*). Die Proteinbindung wird für *Ertapenem* mit > 90 %, für *Imipenem/Cilastatin* und *Meropenem* deutlich niedriger mit 20 % und 2 % angegeben. Alle Carbapeneme werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den älteren Carbapenemen bei 1 Stunde. *Ertapenem* zeigt eine längere Halbwertszeit von etwa 4 Stunden und kann daher 1 x täglich dosiert werden. Carbapeneme wirken wie alle Beta-Lactam-Antibiotika bakterizid und zeigen eine zeitabhängige Pharmakodynamik. Sie sind für folgende Indikationen zugelassen: Pneumonien, intraabdominale und gynäkologische Infektionen, Sepsis (nur *Meropenem* und *Imipenem*), Haut- und Weichgewebeeinfektionen, empirische Behandlung neutropenischer Patienten bei Verdacht auf bakterielle Infektionen (nur *Meropenem* und *Imipenem*), Knochen- und Gelenkinfektionen (nur *Imipenem*), Meningitis in Kombination mit Dexamethason (nur *Meropenem*) und Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege.

Monobactame

Aztreonam

Einziges Monobactam ist *Aztreonam*. Es zeigt ein den Penicillinen ähnliches

pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. *Aztreonam* wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der Strukturunterschiede zu Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzresistenz zu rechnen. Die klinische Relevanz dieses Präparats ist gering, es kann als Kombinationspartner für grampositiv wirksame Substanzen eingesetzt werden.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in vier Gruppen. Es werden hier nur klinisch relevante Substanzen berücksichtigt.

Ciprofloxacin, *Levofloxacin* und *Moxifloxacin* stehen in parenteraler Form zur Verfügung. Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Deshalb haben sie im Vergleich zu den Beta-Lactamen ein hohes relatives Verteilungsvolumen von meist 2 bis 4 l/kg KG und zeigen eine sehr gute Gewebegängigkeit. Die Proteinbindung der verfügbaren parenteralen Vertreter liegt in der Regel unter 40 %. *Levofloxacin* wird ausschließlich renal eliminiert, *Ciprofloxacin* wird neben der renalen Ausscheidung auch hepatisch und intestinal ausgeschieden. *Moxifloxacin* wird praktisch ausschließlich durch Konjugationsreaktionen eliminiert. Bei den Halbwertszeiten gibt es erhebliche Unterschiede (*Ciprofloxacin* 3 bis 4 Stunden, *Levofloxacin* 7 bis 8 Stunden, *Moxifloxacin* > 10 Stunden), die sich in den Empfehlungen zur Applikationshäufigkeit widerspiegeln. Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Alle parenteralen Fluorchinolone sind säurestabil und daher auch oral verfügbar. Wegen ihrer guten Bioverfügbarkeit kann eine sichere Sequenztherapie durchgeführt werden.

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen (z. B. *Ciprofloxacin*) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf, meist als Störung des Magen-Darm-Trakts, als ZNS-Reaktion in Form von

Schlaflosigkeit und Benommenheit oder als Hautreaktion. Wegen des phototoxischen Potenzials der Fluorchinolone sollte grundsätzlich bei jeder Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Geringfügige Veränderungen des QT_c-Intervalls können während einer Chinolon-Therapie auftreten. Rupturen der Achilles-Sehne sind möglich, sodass Patienten mit bereits bestehenden Sehnenbeschwerden keine Therapie mit Fluorchinolonen erhalten sollten. Bei sehr jungen Tieren wurden irreversible Knorpelschäden nach der Anwendung von Fluorchinolonen festgestellt, daher besteht für Kinder im Allgemeinen eine Kontraindikation. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz von *Ciprofloxacin* bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose. Auch bei einer Langzeituntersuchung konnte bei diesen Patienten keine Schädigung des Gelenkknorpels festgestellt werden.

Fluorchinolone Gruppe 2:

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae* und eine schwächere Wirkung auf Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie auf die Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist gut. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen durch nachgewiesene oder vermutete empfindliche Erreger der Niere und/oder ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichgewebe und bei Sepsis sowie bei Infektionen oder zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten, zur selektiven Darmdekontamination bei immun-suppressiv behandelten Patienten und bei akuten Infektionsschüben zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren. Das ältere *Oxofloxacin* wurde weiterentwickelt zu *Levofloxacin*, das sich in der Gruppe 3 befindet.

Fluorchinolone Gruppe 3:**Levofloxacin**

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu Ciprofloxacin verbesserte intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie die „atypischen“ Erreger Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar, allerdings gegen *Pseudomonas aeruginosa* etwas schwächer.

Levofloxacin ist das linksdrehende Enantiomer und damit der wirksame Anteil des Razemats Ofloxacin. Zugelassene Indikationen für das parenterale Levofloxacin sind ambulant erworbene Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichgewebeanfektionen.

Fluorchinolone Gruppe 4:**Moxifloxacin**

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche aerobe und anaerobe, gramnegative und grampositive einschließlich der atypischen Erreger. Im Vergleich zu Levofloxacin besitzt es eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, und gegen Anaerobier. Die Wirkung auf Enterokokken ist vergleichbar mit der von Levofloxacin oder Ciprofloxacin. Gegenüber Pseudomonaden besitzt es keine ausreichende Aktivität. In den Alveolarmakrophagen werden über einen langen Zeitraum hohe Konzentrationen erreicht.

Moxifloxacin ist oral und parenteral verfügbar. Als Einsatzgebiet sind ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade zugelassen.

Makrolide**Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin**

Makrolide haben eine gute Wirksamkeit gegenüber Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien sowie Streptokokken einschließlich der Pneumokokken und *Bordetella pertussis*. Die Resistenzrate

von Pneumokokken gegenüber Makroliden liegt bei Blutkultur-Isolaten allerdings bereits bei nahezu 20 %. Es gibt in der Literatur Hinweise auf Therapieversager bei schweren Pneumokokken-Infektionen (positive Blutkulturen unter Therapie).

Die Aktivität von *Erythromycin* gegenüber *Haemophilus influenzae* ist meist nicht ausreichend, die Wirksamkeit von *Clarithromycin* und seines aktiven Metaboliten sowie von *Azithromycin* ist deutlich besser, wird aber nicht einheitlich beurteilt.

Makrolide sind meist bakteriostatisch wirksame Antibiotika, können aber bei höheren Konzentrationen auch einen bakteriziden Effekt entfalten. Der pharmakodynamische Effekt ist zeitabhängig. Makrolide verteilen sich intra- und extrazellulär. Neben dem älteren Erythromycin ist Clarithromycin als neueres Makrolid für die intravenöse Gabe in Deutschland zugelassen. Die intravenöse Form des Azithromycins wird voraussichtlich im 1. Halbjahr 2004 zur Verfügung stehen. Alle sind auch oral verfügbar.

Die pharmakokinetischen Parameter der Makrolide sind abhängig von der Dosis und bei Erythromycin auch von der Art des Derivats. Die Halbwertszeit liegt für Erythromycin unter 2,5 Stunden, für Clarithromycin zwischen 2 und 5 Stunden, für Azithromycin > 14 Stunden. Auch bei den Verteilungsvolumina werden erhebliche Unterschiede angegeben: Erythromycin etwa 0,7 l/kg KG, Clarithromycin etwa 4 l/kg KG, Azithromycin etwa 25 l/kg KG.

Die Makrolide unterliegen einer ausgeprägten Metabolisierung über die Leber und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Makrolide sind gastrointestinale Störungen und der Anstieg der Leberfunktionswerte, die gelegentlich den Abbruch einer Therapie erfordern. Problematisch in der Intensivmedizin ist das hohe *Interaktionspotenzial* (insbesondere von Erythromycin) mit Arzneimitteln, die hepatisch metabolisiert werden und wie die Makrolide das QT_c-Intervall verlängern können.

Zugelassene Indikationen sind Atemwegsinfektionen (insbesondere durch *Chlamydia pneumoniae*, Legionellen), die Behandlung von Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und Erysipel, die Prophylaxe des rheumatischen Fiebers (Erythromycin), Infektionen des Urogenitaltrakts durch Chlamydien oder Ureaplasmen und HNO-Infektionen.

Glykopeptide**Vancomycin, Teicoplanin**

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, *Clostridium difficile* und Diphtherie-Bakterien. Ihr besonderer Vorteil liegt darin, dass auch Methicillin-resistente Staphylokokken und Ampicillin-resistente Enterokokken in der Regel noch empfindlich sind. Eine Glykopeptid-Resistenz ist bei Methicillin-resistenten (MR) *Staphylococcus aureus* und bei *Enterococcus faecalis* bislang nur vereinzelt aufgetreten, bei MR *Staphylococcus epidermidis* gelegentlich. Bei *Enterococcus faecium* wurden mit lokal unterschiedlicher Häufigkeit Vancomycin- und auch Teicoplanin-resistente Stämme isoliert. Die Glykopeptide sollten daher nur als *Reserveantibiotika* eingesetzt werden, wenn aufgrund der Resistenzsituation oder wegen einer Allergie keine andere Wahl möglich ist. Sie haben in der letzten Vergangenheit als Folge einer starken Zunahme von Hospitalinfektionen und Fremdkörperinfektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken eine große Bedeutung erlangt.

Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Sie verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen wird für Vancomycin mit 0,6 bis 0,9 l/kg KG und die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten mit 6 bis 8 Stunden angegeben. Das relative Verteilungsvolumen für Teicoplanin liegt bei etwa 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist mit 70 bis 100 Stunden extrem lang. Die pharmakokinetischen Parameter unterliegen sehr starken inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Beide Substanzen werden hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden, die Proteinbindung liegt bei 55 % für Vancomycin und 90 % für Teicoplanin. Glykopeptide haben ein nephro- und ototoxisches Potenzial, das bei Vancomycin ausgeprägter ist als bei Teicoplanin. Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder ansteigenden Retentionswerten ist ein therapeutisches Drug-Monitoring zur individuellen Dosisanpassung erforderlich. Für Vancomycin sollten Talspiegel zwischen 7 bis 10 mg/l und Werte zwischen 18 bis 25 mg/l zwei Stunden nach Infusionsende angestrebt werden. Der therapeutische Bereich für Teicoplanin liegt zwischen 5 bis 15 mg/l.

Bei der Infusion von Vancomycin ist auf die vorgeschriebene Verdünnung und Infusionszeit zu achten, um einem „Red-Man-Syndrom“ vorzubeugen.

Zugelassen sind folgende Behandlungsgebiete: Infektionen durch grampositive Erreger wie Endokarditis, Pneumonie, Knochen- und Gelenkinfektionen, Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege (nur Teicoplanin), Haut- (nur Teicoplanin) und Weichgewebeanfektionen, Sepsis und die perioperative Prophylaxe bei erhöhtem Infektionsrisiko durch grampositive Erreger.

Aminoglykoside

Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin

Zu den Aminoglykosiden zählen *Streptomycin*, das nur für die Therapie der Tuberkulose eingesetzt wird und hier deshalb nicht berücksichtigt wird, sowie *Amikacin*, *Gentamicin*, *Netilmicin* und *Tobramycin*. Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobakterien. Bei *Pseudomonas*-Infektionen besitzen Tobramycin und Amikacin einen Vorteil gegenüber anderen Aminoglykosiden. Die Wirkung auf grampositive Erreger ist wenig ausgeprägt, doch werden sie auch für Infektionen mit Enterokokken in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt, um deren Wirkung zu verstärken und den Eagle-Effekt aufzuheben.

Die Substanzen zeigen eine ausgeprägte, schnell einsetzende Bakterizidie und eine konzentrationsabhängige Tötungskinetik. Der Serum- beziehungsweise Gewebespiegel sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 5fache der MHK_{90} des Erregers überschreiten. Der postantibiotische Effekt der Aminoglykoside kann in Abhängigkeit vom Serumspiegel, dem Kombinationspartner und dem Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Die Wirkung der Aminoglykoside ist abhängig vom pH-Wert, im sauren anaeroben Milieu sind sie unwirksam.

Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg KG mit einer Schwankungsbreite von 0,1 bis 0,8 l/kg KG. Die Halbwertszeit der unverändert renal eliminierten Substanzen liegt bei nierengesunden Patienten bei etwa 2 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich längere Werte erreicht werden. Eine Berücksichtigung der Creatinin-Clearance und ein therapeutisches Drug-Monitoring ist daher insbesondere bei Risikopatienten erforderlich. Einer einmal täglichen Gabe der Gesamttagesdosis sollte der Vorzug vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika gegenüber der konventionellen 3 x täglichen Dosierung gegeben werden, um einen möglichst hohen Spitzenspiegel zu erreichen. Es gibt Hinweise auf eine geringere Toxizitätsrate bei günstigeren klinischen Erfolgen unter der 1 x täglichen Dosierung. Als therapeutische Zielbereiche innerhalb eines 24-Stunden Dosierungsintervalls werden Talspiegel von < 1 mg/l und (extrapolierte) Spitzenspiegel von 15 bis 20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin, > 20 mg/l für Netilmicin und etwa 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt.

Bei der Behandlung von Endokarditiden und neutropenischen Patienten ist die Datenlage für die Einmalgabe nicht ausreichend, sodass in diesen Fällen weiterhin konventionell behandelt werden sollte.

Aminoglykoside sind Antibiotika mit einem ausgeprägten oto- und nephroto-

xischen Potenzial, die nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollten. Bei sachgerechter Anwendung (1 x täglich, kurze Behandlungsdauer, Drug-Monitoring) sind sie als wertvolle Substanzen mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen. Zugelassene Indikationen sind schwere (nosokomiale) Infektionen durch gramnegative Stäbchen, Fieber bei Neutropenie und *Pseudomonas*-Infektionen bei zystischer Fibrose. Aminoglykoside dürfen für diese Behandlungen niemals in Monotherapie gegeben werden. Nach Möglichkeit werden sie mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum kombiniert, um einen additiven Effekt zu erzielen. In der Kombination mit Aminopenicillinen werden sie für die Therapie der Enterokokken-Endokarditis und bei Infektionen durch Listerien verwendet.

In der Regel (außer bei der Behandlung der Endokarditis) werden die Aminoglykoside nur zur Kurzzeittherapie (3–5 Tage) eingesetzt.

Oxazolidinone

Linezolid

Einzigster Vertreter der Oxazolidinone ist Linezolid, das eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken, wie Staphylokokken einschließlich MRSA/MRSE und Enterokokken einschließlich Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) zeigt. Es besteht ein bakterizider Effekt auf Streptokokken, ein bakteriostatischer auf Staphylokokken und Enterokokken. Es gibt Hinweise auf Wirksamkeit von Linezolid bei therapieresistenten Tuberkelbakterien.

Die Substanz ist auch in einer oral anwendbaren Form verfügbar. Die hohe Bioverfügbarkeit ermöglicht eine Sequenztherapie auch bei MRSA oder VRE.

Das relative Verteilungsvolumen wird mit etwa 0,6 l/kg KG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30 %, die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Stunden. Linezolid wird in der Leber metabolisiert ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal.

Der Effekt auf die Wirkung anderer Antibiotika in der Kombinationstherapie ist

noch nicht abschließend untersucht. Es wurden meist additive oder indifferente Effekte festgestellt. Linezolid ist zugelassen für die Behandlung ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonien und komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Linezolid ist auch wirksam gegen Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA).

Erste Hinweise auf resistente Erreger liegen vor. Während der Therapie müssen Blutbildkontrollen wegen einer möglichen Thrombozytopenie durchgeführt werden.

Lincosamide

Clindamycin

Zu den Lincosamiden zählt Clindamycin. Es ist der einzige parenteral applizierbare Vertreter dieser Substanzgruppe. Clindamycin ist säurestabil. Die oralen Formen verfügen über eine sehr gute Bioverfügbarkeit, die eine adäquate orale Folgetherapie ermöglicht.

Es zeigt eine vorwiegend bakterio-statische, zeitabhängige Wirkung auf Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* zu 10 %, Koagulase-negative Staphylokokken zu 30 % in Blutkultur-Isolaten resistent), Streptokokken, *Bacteroides*-Arten (Resistenzrate 10–20 %), Corynebakterien und *Mycoplasma pneumoniae*. Gegen MRSA/MRSE ist Clindamycin oft nicht wirksam, doch werden sehr große regionale Unterschiede beschrieben.

Clindamycin verteilt sich extra- und intrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen beträgt bei etwa 0,6 l/kg KG, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin wird zu mehr als 80 % metabolisiert.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlungen von Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger der Knochen und Gelenke einschließlich der septischen Arthritis, Infektionen im Zahn-, Kiefer-, HNO-Bereich, der tiefen Atemwege, im Becken- und Bauchraum, der Haut und Hautanhangsgebilde und Weichgewebe sowie Scharlach, Sepsis und Endokarditis.

Streptogramine

Quinupristin/Dalfopristin

Streptogramine sind zyklische Peptid-Antibiotika, die bereits seit Jahren in der Tiermast verwendet wurden. *Quinupristin/Dalfopristin*, eine Kombination zweier chemisch unterschiedlicher Moleküle (Gruppe A und Gruppe B Streptogramine) ist für humanmedizinische Zwecke zugelassen, aber nicht mehr im Handel.

Das Verteilungsvolumen (etwa 0,9 l/kg KG) und die Halbwertszeit (etwa 1 Stunde) sind für beide Bestandteile der Kombination sehr ähnlich. Sie unterliegen einem ausgeprägten Metabolismus und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden. Die Proteinbindung wird mit 55 bis 78 % für Quinupristin und 11 bis 26 % für Dalfopristin angegeben.

Beide Komponenten allein wirken bakterio-statisch, in der Kombination stark und schnell bakterizid mit einer zeitabhängigen Tötungskinetik und mit einem ausgeprägten postantibiotischen Effekt, der trotz einer sehr kurzen Halbwertszeit eine dreimalige Dosierung pro Tag erlaubt.

Das Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken einschließlich MRSA, Streptokokken und *Enterococcus faecium*. *Enterococcus faecalis* gilt als resistent. Umfangreiche klinische Erfahrungen insbesondere bei Risikopatienten mit Leber- und Niereninsuffizienz stehen noch aus.

Quinupristin/Dalfopristin muss zwischen 2 und 8 °C aufbewahrt werden und sollte wegen der schlechten Venenverträglichkeit nach Möglichkeit über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) appliziert werden.

Zugelassen ist die Kombination als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit empfindlichen Erregern bei nosokomialer Pneumonie oder Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie bei klinisch relevanten Infektionen durch Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* Stämme.

Da eine breite klinische Anwendung bisher nicht erfolgt ist, sind Aussagen über unerwünschte Wirkungen nur eingeschränkt verwertbar. In der Mehrzahl der Fälle wird über gastrointes-

tinale Nebenwirkungen, Anstieg der Leberfunktionswerte und ein hohes Interaktionspotenzial mit Komedikamenten berichtet. Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle sind sehr häufig.

Chloramphenicol

Chloramphenicol hat ein breites Wirkungsspektrum im gramnegativen und grampositiven Bereich, durch jahrzehntelangen Gebrauch bestehen allerdings zum Teil hohe Resistenzquoten bei vielen klinisch wichtigen Erregern. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,9 l/kg KG. Chloramphenicol zeichnet sich durch eine sehr gute Gewebegängigkeit einschließlich des Liquors und des Hirngewebes aus. Die Substanz wird an Glucuronsäure gebunden und hauptsächlich renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

Die Anwendung erfolgt nur in seltenen Fällen bei schweren Infektionen durch sensible Erreger, bei denen andere Antibiotika unwirksam oder kontraindiziert sind: Typhus abdominalis, Paratyphus A und B, Salmonellen Sepsis, Meningitis, Rickettsiosen.

Sein Einsatz ist wegen zahlreicher, zum Teil schwerer Nebenwirkungen außerordentlich begrenzt. Vor allem müssen hier mögliche neuro- und lebertoxische Wirkungen, Störungen der Hämatopoese einschließlich einer irreversiblen Knochenmarksaplasie, Geschmacksstörungen und das Grey-Syndrom bei Früh- und Neugeborenen beachtet werden. Eine Neuritis nervi optici ist bei sofortigem Absetzen der Substanz reversibel.

Tetracycline

Doxycyclin

Tetracycline zählen zu den älteren Antibiotika-Klassen, die im ambulanten Bereich in der oralen Form noch immer sehr großzügig wegen ihres sehr breiten Wirkungsspektrums, der guten Bioverfügbarkeit und der sehr niedrigen Tagestherapiekosten verordnet werden. Es ist mit lokal sehr unterschiedlichen Resistenzraten bei grampositiven Erregern (10–30 %) und ungünstiger Resistenzsituation im gramnegativen Bereich zu rechnen. Der Einsatz der parentera-

len Form im Klinikbereich ist nur noch von untergeordneter Bedeutung und wird meist nur bei der Behandlung von Infektionen mit „atypischen“ Erregern und Borrelien in Erwägung gezogen. Zur intravenösen Therapie ist derzeit nur noch Doxycyclin auf dem Markt. Doxycyclin wirkt bakteriostatisch. Es reichert sich intrazellulär an und ist gut gewebebegängig. Das relative Verteilungsvolumen ist 0,8 l/kg KG, die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt etwa 10 bis 20 Stunden. Doxycyclin wird in geringem Umfang metabolisiert und biliär und renal eliminiert. Die zugelassenen Indikationen für Doxycyclin sind sehr allgemein gefasst und beinhalten die Behandlung von Infektionen mit empfindlichen Erregern, vorzugsweise im Bereich der HNO, der Atemwege, des Urogenital- und Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und die Behandlung der Borreliose. Heute ist Doxycyclin intravenös Mittel der Wahl bei Rickettiose, Pest, Brucellose und Lues. Auch bei leichteren Infektionen durch Chlamydien oder Mykoplasmen wird weiterhin Doxycyclin empfohlen.

Ansamycine

Rifampicin

Rifampicin ist zugelassen für die Behandlung aller Formen der Tuberkulose bei empfindlichen Erregern und zur Prophylaxe bei Meningokokken-Trägern. Da es gut wirksam ist gegen Staphylokokken (einschließlich MRSA), Streptokokken und Enterokokken, wird Rifampicin in der Praxis mit gutem Erfolg bei Infektionen durch diese Erreger in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt. Der Effekt auf proliferierende Zellen ist stark bakterizid bis bakteriostatisch, je nach Dosierung und Aktivität des Erregers.

Rifampicin ist zu 70 bis 90 % proteinengebunden. Die Substanz hat eine hohe Gewebebegängigkeit und reichert sich intrazellulär an. Das relative Verteilungsvolumen ist > 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist abhängig von der Therapiedauer. Bei Langzeitbehandlung werden durch Autoinduktion der Metabolisierung Werte von 2 bis 3 Stunden

erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen. Blutbildveränderungen sind möglich. Rifampicin ist ein starker Induktor des Enzym-Systems Cytochrom P450 und hat somit ein hohes Interaktionspotenzial.

Nitroimidazole

Metronidazol

Metronidazol wirkt auf anaerobe Erreger. Es zeigt eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung. Die Substanz besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Das relative Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,5 l/kg KG, die Halbwertszeit 6 bis 8 Stunden (Einmalgabe wird diskutiert). Metronidazol ist zu 10 bis 20 % an Proteine gebunden. Es wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden.

Metronidazol ist zugelassen für die Behandlung nachgewiesener oder vermuteter Infektionen mit Anaerobiern unterschiedlicher Lokalisation (einschließlich Hirnabszess) und zur perioperativen Prophylaxe. Bei invasiven Amöben-Infektionen gilt Metronidazol in parenteraler Form als Mittel der Wahl.

Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika im Rahmen von aerob/anaeroben Mischinfektionen eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen sind seltene periphere und zentrale Neuropathien.

Fosfomycine

Fosfomycin

Das klinisch relevante Wirkungsspektrum von Fosfomycin umfasst Staphylococcus aureus und weitere grampositive und gramnegative Erreger. Unter einer Fosfomycin-Monotherapie können spontane Mutationen mit Resistenzentwicklung auftreten. Daher sollte Fosfomycin nur in Kombination mit weiteren Antibiotika verabfolgt werden. Hier zeigt es mit vielen Substanzgruppen einen synergistischen Effekt.

Die Verteilung von Fosfomycin erfolgt ausschließlich im Extrazellulärraum, das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,2 l/kg KG. Es ist nicht an Proteine ge-

bunden und wird unverändert renal ausgeschieden.

Fosfomycin ist zugelassen für die Behandlung bakterieller Erkrankungen durch vermutete und nachgewiesene empfindliche Erreger, insbesondere bei Meningitis und Osteomyelitis oder auch anderer Infektlokalisation. Häufigste unerwünschte Wirkung sind Magen-Darm-Störungen und lokale Schmerzhaftigkeit bei der intramuskulären Injektion oder Venenreizung nach intravenöser Gabe. Bei der Applikation von Fosfomycin ist der hohe Natriumgehalt des Präparats zu beachten!

Sulfonamide/Benzylpyrimidine

Co-trimoxazol

Parenterale Sulfonamide besitzen heute in der Klinik nur noch eine untergeordnete Rolle. Das wichtigste Präparat ist das mittellang wirksame *Sulfamethoxazol* in der Kombination mit einem Benzylpyrimidin-Derivat (*Trimethoprim*) als Co-trimoxazol, das parenteral und oral (sehr gute Bioverfügbarkeit) im Handel ist. Es wirkt gegen verschiedene grampositive und gramnegative Erreger. Von Bedeutung ist die Aktivität gegenüber *Stenotrophomonas maltophilia* und *Pneumocystis jirovecii* (vormals *Pneumocystis carinii*).

Die Substanzen zeigen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten. Das relative Verteilungsvolumen von Sulfamethoxazol beträgt etwa 0,3 l/kg KG, die Halbwertszeit 10 Stunden. Die entsprechenden Werte für Trimethoprim sind 1,1 l/kg KG und 12 Stunden. Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär.

Die Proteinbindung für das Sulfonamid ist sehr viel höher (70 %) als die des Kombinationspartners (45 %). Beide werden teilweise metabolisiert und renal eliminiert.

Klinische Relevanz für die parenterale Applikation haben heute *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und die Kombinationstherapie bei MRSA-Infektionen.

Das zugelassene Einsatzgebiet umfasst Infektionen durch Co-trimoxazol-empfindliche Erreger wie akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis, *Pneumocystis jirovecii*-Pneu-

monie, HNO-Infektionen (Ausnahme Streptokokken-Angina) und Infektionen des Urogenitaltrakts einschließlich Kurzzeittherapie und Langzeit-Rezidivprophylaxe. Insbesondere bei höherer Dosierung ist mit gastrointestinalen Beschwerden, Kristallurie und Nephritis zu rechnen. In selteneren Fällen können auch schwere Blutbildveränderungen, schwere Dermatitis wie Epidermiolysen (Lyell-Syndrom) und Hepatitis auftreten. Ein Folsäuremangel unter der Therapie sollte ausgeglichen werden.

Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika

Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum ganz erheblich verschärften Zulassungsbedingungen, wegen der besonderen Problematik in Deutschland bei Prüfungen von schwierigen Indikationsgebieten (z. B. Beatmungspneumonie) und fehlender Zulassungsstudien werden neuere Substanzen (z. B. Levofloxacin) häufig bei Indikationen eingesetzt (Off-Label-Gebrauch), für die sie primär nicht zugelassen sind. In diesem Zusammenhang ist auf die besondere *nationale Problematik* in Deutschland hinzuweisen, die bei klinischen Studien an nicht geschäftsfähigen Patienten existiert und zum Abbruch entsprechender Prüfungen bei Intensivpatienten beiträgt.

Bezüglich der rechtlichen Aspekte der *Off-Label-Verordnung* in der Praxis existiert eine Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002. Danach besteht eine Leistungspflicht der Krankenkassen bei einer Off-Label-Verordnung, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dau-

er nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung

- Therapiealternative nicht verfügbar
- Aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des betreffenden Präparats

Eine positive Datenlage liegt vor, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen.

Die Probleme und offenen Fragen für die medizinische Praxis sind kürzlich in einer Stellungnahme im Bundesgesundheitsblatt dargelegt worden.

In einer Stellungnahme des Berufsverbands der internistischen Onkologen in Deutschland wurde für den besonders komplexen Bereich der Onkologie die Off-Label-Verordnung im Zusammenhang mit Evidenz-basierter Medizin und der davon abgeleiteten Entscheidungsfindung differenziert dargestellt und Lösungsansätze vorgeschlagen, die auch auf die parenterale Antibiotika-Therapie mit ihren besonderen Problemen übertragbar scheinen.

Die ursprüngliche *Definition der Evidenz-basierten Medizin* stammt von der Arbeitsgruppe um *David Sackett* und ist sinngemäß als der „gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für die Entscheidung in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ beschrieben. Jeder Arzt hat seine Therapieentscheidung gemeinsam mit einem einzigartigen individuellen Patienten zu treffen. Externe Evidenz der Grade I bis III beruht immer auf Studien und damit auf standardisierten Patientenkollektiven. Der Arzt wird sich für die Therapie mit der besten zur Verfügung stehenden Evidenz entscheiden. Er muss jedoch prüfen, ob das Ergebnis seiner Entscheidungsfindung tatsächlich auf den individuellen Patienten, für den er

die Therapieentscheidung zu treffen hat, übertragbar ist (Integration mit interner Evidenz). Die Erfahrung zeigt, dass es für einen großen Teil der Patienten aus verschiedensten Gründen (z. B. Alter, Begleitmorbidität, bisheriger Krankheitsverlauf) keine großen Vergleichsgruppen und damit auch keine externe Evidenz hoher Stufe gibt. Allerdings haben auch Patienten, für die es aufgrund ihrer individuellen Krankheitssituation keine externen Evidenzen auf hoher Stufe gibt, nach dem Sozialgesetzbuch Anspruch auf die dem Stand des medizinischen Wissens entsprechende Therapie. Der Arzt wird die Antwort im Sinne Evidenz-basierter Medizin in diesem Fall aus seiner ärztlichen Erfahrung und Kompetenz (interne Evidenz) und aus der besten zur Verfügung stehenden externen Evidenz ziehen.

Insbesondere in der Infektionstherapie mit parenteralen Antibiotika ist wegen der problematischen Resistenzsituation auf Intensivstationen und im onkologischen Bereich der Einsatz unterschiedlicher Antibiotika-Gruppen zur Verminderung des Selektionsdrucks zwingend notwendig, sodass eine Off-Label-Verordnung von mikrobiologisch nachgewiesenen aktiven Substanzen bei bestimmten Infektionen (z. B. nosokomial Pneumonien) gerechtfertigt erscheint. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei einem Off-Label-Einsatz von Medikamenten die Hersteller-Haftung nach dem Arzneimittelgesetz auf den verordnenden Arzt übergeht. Im ambulanten Bereich müssen außerdem die oben genannten Entscheidungskriterien des BSG durch den Arzt berücksichtigt und dokumentiert werden, wenn er ein Präparat Off-Label verordnen und einen Regress vermeiden möchte.

Klinische Studien

Schlaganfall

Magnesium wirkt nicht

Eine intravenöse Gabe von Magnesiumsalzen ist bei der Behandlung von Schlaganfällen nicht wirksam.

Magnesiumsalze haben eine Vielzahl von neuroprotektiven Eigenschaften. In Tierexperimenten der transienten und permanenten fokalen Ischämie reduzierte die intravenöse Gabe von Magnesiumsalzen die Größe der Infarkte. Der vermutete neuroprotektive Mechanismus kommt durch eine Blockade von NMDA-Rezeptoren und damit Verhinderung des Einstroms von Calciumionen in die hypoxisch geschädigte Nervenzelle zustande.

In kleineren Phase-II-Studien zeigte sich ein Trend zugunsten der Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bei Patienten mit frischem Schlaganfall. In die aktuelle Studie, die überwiegend in England durchgeführt wurde, wurden insgesamt 2589 Patienten eingeschlossen. Diese wurden randomisiert und erhielten innerhalb von 12 Stunden zunächst einen Bolus von 16 mmol Magnesium i. v. gefolgt von 65 mmol über 24 Stunden oder Placebo. Primärer Endpunkt war Tod oder Behinderung, definiert als ein Barthel-Wert (Funktionsfähigkeit im Alltag) < 60. Sekundäre Endpunk-

te waren Sterblichkeit, Behinderung definiert als Barthel-Score < 95 und ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (Funktionsbeeinträchtigung) > 1. Vordefinierte Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt umfassten Patienten, die innerhalb von 6 h behandelt wurden, ischämische verglichen mit nicht-ischämischen Insulten und kortikale verglichen mit subkortikalen Infarkten. Für die Endauswertung standen 2286 Patienten zur Verfügung. Für die Bestimmung der Endpunkte handelte es sich um 1828 Patienten in der Placebo- und 1188 in der Magnesium-Gruppe. Für keinen der primären oder sekundären Endpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen Magnesiumsalzen und Placebo. Bei der Sterblichkeit ergab sich sogar ein Trend für eine höhere Sterblichkeit mit Magnesiumsalzen. Die Zahl der Todesfälle mit Placebo betrug 196 und mit Magnesiumsalzen 227. Auch in den Subgruppenanalysen und Post-hoc-Analysen ergaben sich keine Unterschiede. Lediglich für Patienten mit kleinen lakunären Infarkten ergab sich

eine Überlegenheit der Behandlung mit Magnesiumsalzen. Die Magnesiumsalze wurden gut vertragen und hatten dasselbe Nebenwirkungsprofil wie Placebo.

Die große Magnesium-Studie ist eine weitere negative Studie im Bereich der Neuroprotektion und ein Beispiel dafür, dass die Ergebnisse von Tierexperimenten nicht auf den Menschen übertragen werden können. Entgegen den tierexperimentellen Befunden ergab sich keine Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bei kortikalen Infarkten. Im Gegenteil, es gab einen Trend dahin, dass Magnesiumsalze bei lakunären Infarkten wirksam sein könnten. Dies kann allerdings durch die postulierte Blockade von NMDA-Rezeptoren nicht erklärt werden. Das Ergebnis der IMAGES-Studie ist frustrierend, da mit Magnesium eine gut verträgliche und preiswerte Substanz zur Behandlung akuter Schlaganfälle zur Verfügung gestanden hätte.

Quelle

Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-45.

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

Koronare Herzkrankheit

Weniger Restenosen mit Paclitaxel-beschichtetem Stent

Die TAXUS-IV-Studie zeigte, dass mit dem Zytostatikum Paclitaxel beschichtete Stents im Vergleich zu herkömmlichen Metallstents sicher sind und die Restenose-Rate im Zeitraum von 9 Monaten merklich senken können.

Nach Implantation eines koronaren Stents kommt es nicht selten zu einer Restenose, die eine erneute perkutane

oder chirurgische Revaskularisation erforderlich macht. In kleineren Studien war bereits gezeigt worden, dass die

Restenosierung durch Verwendung Paclitaxel-beschichteter Stents verhindert werden kann. Wirksamkeit und Sicherheit der Paclitaxel-Beschichtung sollten an einer größeren Patientenzahl bestätigt werden.

In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden TAXUS-IV-Studie erhielten 1314 Patienten an einer einzelnen, bisher unbehandelten Koronarstenose einen Stent (Gefäßdurchmesser 2,5 bis 3,75 mm; Länge der Läsion 10 bis 28 mm). Alle

Patienten erfüllten die Voraussetzung einer stabilen oder instabilen Angina pectoris oder provozierbaren Ischämie. Bei 652 Studienteilnehmern wurde ein Stent aus Edelstahl eingesetzt, bei 662 ein äußerlich identischer Stent, der aus einer Polymermatrix langsam Paclitaxel freisetzt.

Die beiden Gruppen waren in ihren klinischen und angiographischen Charakteristika gut vergleichbar. An Diabetes mellitus waren 24,2 % der Patienten erkrankt. Der mittlere Referenz-Gefäßdurchmesser betrug 2,75 mm, die mittlere Länge der Läsion 13,4 mm. Pro Patient wurden durchschnittlich 1,08 Stents von 21,8 mm Länge implantiert.

Primärer Endpunkt war die Inzidenz Ischämie-bedingter *Revaskularisationen der Zielgefäße* nach neun Monaten. Sie betrug bei Verwendung der Edelstahl-Stents 12,0 %, bei Paclitaxel-freisetzenden Stents 4,7 % (relatives Risiko 0,39; $p < 0,001$). Revaskularisationen an der *Zielläsion* wurden bei 11,3 % der Patienten mit Edelmetall-Stent und bei

3,0 % der Patienten mit Paclitaxel-beschichtetem Stent durchgeführt (relatives Risiko 0,27; $p < 0,001$).

Bei 732 Patienten wurde vorab eine angiographische Kontrolle nach neun Monate festgelegt, bei 559 Patienten wurde sie tatsächlich durchgeführt. Die Rate *angiographischer Restenosen* ließ sich durch Verwendung des Paclitaxel-beschichteten Stents von 26,6 % auf 7,9 % senken (relatives Risiko 0,30; $p < 0,001$).

Die zusammengesetzte Inzidenz von Tod aus kardialen Gründen oder Myokardinfarkt (4,7 bzw. 4,3 %) sowie das Vorkommen von Stent-Thrombosen (0,6 % bzw. 0,8 %) war mit Paclitaxel-beschichteten und Edelstahl-Stents vergleichbar.

Stents mit langsamer Freisetzung von Paclitaxel haben sich in dieser Studie im Vergleich zu Edelstahl-Stents als klinisch wie angiographisch wirksam und sicher erwiesen. Die Ergebnisse können allerdings nicht generalisiert werden, da manche Gefäßschäden in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, wie

beispielsweise Schäden aufgrund eines frischen Myokardinfarkts, Thrombus-enhaltende Läsionen, Bifurkationen, Stenosen des Hauptstamms der linken Koronararterie, stark kalzifizierte Stenosen, erkrankte Vena-saphena-Implantate oder Läsionen bei In-Stent-Restenosen. Blutgefäße mit einem Durchmesser unter 2,5 mm oder über 3,75 mm blieben ebenfalls unberücksichtigt. Nur wenige Patienten erhielten überlappende Stents. Zukünftig ist deshalb auch noch die Therapie von Läsionen zu prüfen, die länger als 28 mm sind und mindestens zwei Stents erfordern. Schließlich sind vergleichende Langzeit-Studien mit verschiedenen Wirkstoff-freisetzenden Stents nötig.

Quelle

Stone GW, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.

Dr. med. Julia Hofmann,
Grafing

Alzheimer-Krankheit

Kombinationstherapie von Memantin und Donepezil wirksam

Bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Krankheit verbessert die Gabe von Memantin zu Donepezil die kognitive Funktion, das Verhalten und die Funktionsfähigkeit im Alltag. Memantin wird gut vertragen.

Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung mit kognitiven Störungen, eingeschränkter Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens zu bewältigen, und Verhaltensstörungen.

Zugelassen zur Behandlung sind Cholinesterasehemmer wie Donepezil (Aricept®) und für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin (Axura®, Ebixa®). Unbekannt ist bisher, ob eine Kombinationstherapie aus Memantin und Donepezil wirksamer ist als Donepezil allein.

In eine Studie wurden 404 Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz aufgenommen. Aufnahmekriterium war ein Wert auf der Mini-Mental-Skala zwischen 5 und 14. Alle Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten 5 oder 10 mg Donepezil/Tag erhalten haben. Die Hälfte der Patienten wurde mit Memantin behandelt, wobei die Anfangsdosis 5 mg und die Enddosis 20 mg/Tag betrug. Die Behandlung erfolgte über 24 Wochen. Zielkriterien waren Änderungen auf der Severe Impairment Battery (SIB), eine modifizierte Alzheimer's Disease Cooperative

Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL19), der Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus), das Neuropsychiatrische Inventar und die Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients.

203 Patienten erhielten Memantin und 201 Placebo. Für alle primären und sekundären Endpunkte war die Zugabe von Memantin zu Donepezil signifikant wirksamer als die Zugabe von Placebo. 7,4 % der Patienten in der Memantin-Gruppe brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, 12,4 % in der Placebo-Gruppe.

Diese Studie ist die erste, bei der die Kombination eines NMDA-Rezeptorantagonisten mit einem Cholinesterasehemmer bei fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit eingesetzt wurde. Interessant war, dass sich die Funktionsfähigkeit der Alzheimer-Patienten mit der Kombination besserte, während sie mit Donepezil allein weiter abnahm. Donepezil

ist für leichte bis mittelschwere Erkrankungen zugelassen, Memantin für die fortgeschrittene Alzheimer-Demenz. Dies hätte erwarten lassen, dass bei fortschreitender Erkrankung Donepezil durch Memantin ersetzt werden müsste.

Sollten sich die Ergebnisse dieser Studie reproduzieren lassen, würde stattdessen bei fortgeschrittener Er-

krankung Memantin zusätzlich gegeben.

Die Studie beantwortet nicht, ob der additive Effekt für alle Dosierungen von Memantin und für alle Cholinesterasehemmer gilt. Darüber hinaus müssen Kosten-Nutzen-Analysen zeigen, ob die teure Kombinationstherapie langfristig Kosten spart.

Quelle

Tariot PN, et al. for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving Donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 2004;291:317-24.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung & Entwicklung

Arteriosklerose

Verstärkte Gefäßverkalkung bei 5-Lipoxygenase-Genpolymorphismus

Leukotriene sind Entzündungsmediatoren, deren Entstehung aus Arachidonsäure durch das Enzym 5-Lipoxygenase vermittelt wird. Ein Polymorphismus des 5-Lipoxygenase-Gens in Kombination mit Ernährungsfaktoren war bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung mit Anzeichen einer höheren Arteriosklerose-Gefahr assoziiert.

Im Rahmen der Los Angeles Atherosclerosis Study wurde bei 470 Frauen und Männern im Alter zwischen 40 und 60 Jahren ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankungen der Genotyp des 5-Lipoxygenase-Genpromotors bestimmt (Kasten) und in Beziehung zur Intima-Media-Dicke der A. carotis als

Der Wildtyp des 5-Lipoxygenase-Promotors trägt fünf aufeinander folgende 5'GGGCGG3'-Sequenzen, die Bindestelle für den Transkriptionsfaktor Sp1. Dieses Allel trat in der untersuchten Population mit einer Häufigkeit von 80,5 % auf. Daneben gab es zwei Deletionsallele mit drei oder vier aufeinander folgenden 5'GGGCGG3'-Sequenzen (Allelhäufigkeit 2,9 % bzw. 13,1 %) und drei Additionsallele mit sechs, sieben oder acht Sequenzen (2,8 %, 0,5 % bzw. 0,2 %).

Indikator für arteriosklerotische Veränderungen gesetzt.

6 % der Teilnehmer wiesen zwei variante Allele des 5-Lipoxygenase-Promotors auf. Im Vergleich zu Personen mit mindestens einem Wildtyp-Allel hatten sie ein höheres Risiko, Arteriosklerose zu entwickeln. Ihre Intima-Media-Dicke war gegenüber Personen mit Wildtyp-Allelen um $80 \pm 19 \mu\text{m}$ erhöht (95 %-Konfidenzintervall 43–116, $p < 0,001$; adjustiert für Alter, Geschlecht, Körpergröße und ethnische Zugehörigkeit). Multivariate Analysen ergaben, dass die Intima-Dicke bei Trägern von zwei varianten Allelen ähnlich erhöht war wie bei Diabetes mellitus ($64 \pm 26 \mu\text{m}$, $p = 0,01$).

Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Intima-Media-Dicke wurde durch die Ernährung beeinflusst. Aus mehrfach erhobenen Ernährungsprotokollen wurde die durchschnittliche Zufuhr verschiedener Fettsäuren ermittelt. Er-

höhte Zufuhr von Omega-6-Fettsäuren (Arachidonsäure, Linolsäure) war nur bei Trägern von zwei varianten Allelen mit einer höheren Intima-Media-Dicke assoziiert. Umgekehrt verhinderte eine hohe Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure) die Erhöhung der Intima-Media-Dicke. Omega-3-Fettsäuren hemmen die Bildung von Leukotrienen und damit die Leukotrien-vermittelte Entzündung, die vermutlich auch bei der Entstehung der Arteriosklerose eine Rolle spielt.

Der Entzündungsmarker C-reaktives Protein war bei Trägern von zwei varianten Allelen im Vergleich zu Personen mit Wildtyp-Allelen verdoppelt (2,6 vs. 1,3 mg/l).

Die Studienergebnisse lassen die Interpretation zu, dass Menschen, die nicht über den Wildtyp des 5-Lipoxygenase-Genpromotors verfügen, eine stärkere Neigung zu entzündlichen Vorgängen in der Gefäßwand und damit zur Arteriosklerose-Entstehung haben. Personen mit dieser risikoreichen Allelkonstellation können die Gefahr für Arteriosklerose möglicherweise verringern, indem sie verstärkt Omega-3-Fettsäuren aufnehmen.

Quelle

Dwyer JH, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. N Engl J Med 2004;350:29-37.

Dr. med. Julia Hofmann,
Grafing

Therapiehinweise

Entzündliche Darmkrankheiten

Standardtherapie 2004 bei Colitis ulcerosa

Die Differenzialtherapie der Colitis ulcerosa wird von Schweregrad, Verlauf und Ausbreitung der Erkrankung bestimmt. Bei der distalen Colitis ulcerosa sollte zunächst eine topische Therapie mit Aminosalicylaten oder Budesonid eingeleitet werden. Bei Nichtansprechen oder einem schweren Krankheits-schub ist die systemische Gabe von Prednisolon indiziert und beim chronisch aktiven Verlauf empfiehlt sich eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung sind Aminosalicylate über mindestens 2 Jahre.

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronische Entzündung der Kolonmukosa, die sich durch intermittierende Krankheitsschübe oder eine chronische Aktivität auszeichnet, die von Phasen der Remission unterbrochen sein können. Die initiale Therapie richtet sich nach dem Schweregrad, dem bisherigen Verlauf und der Ausbreitung der Erkrankung. Folgende Befallsmuster werden unterschieden:

- Proktitis
- Proktosigmoiditis
- Linksseitenkolitis mit maximaler Ausdehnung bis zur linken Flexur
- Pankolitis bis zum Zökum

Zur Beurteilung des Schweregrads haben sich Aktivitätsindizes etabliert. Dabei wird zwischen einer *gering- bis mäßiggradigen* und einer *schweren* Krankheitsaktivität bis hin zu einem *fulminanten* Schub unterschieden. Bei etwa 80% der Patienten findet sich ein *intermittierender* Verlauf, etwa 10 bis 15% der Patienten entwickeln einen *chronisch aktiven* Verlauf, bei etwa 5% ist bereits während des ersten Schubs wegen eines *fulminanten* Krankheitsverlaufs eine Kolektomie erforderlich.

Remissionsinduktion

Bei der *Proktitis* ist zunächst eine lokale Therapie mit Aminosalicylaten in Form von Zäpfchen (1–2 g/Tag) zu empfehlen, wodurch bei etwa 93% eine Re-

mission erreicht werden kann. Kommt es unter den Aminosalicylaten zu keiner Besserung, kann eine Therapie mit Glucocorticoid-haltigen Schäumen, zum Beispiel mit Budesonid (2 mg/Tag) versucht werden. Wird die Lokaltherapie nicht toleriert, ist die systemische Gabe von Aminosalicylaten (3–4g/Tag) indiziert.

Auch die *Proktosigmoiditis* kann meist durch eine alleinige Lokaltherapie beginnend mit Aminosalicylaten zufrieden stellend behandelt werden. Diese kann in Form von Klysmen oder Schäumen erfolgen mit einer Dosierung von 2 bis 4 g/Tag. Bei Nichtansprechen auf Aminosalicylate müssen zusätzlich topische Steroide ebenfalls als Klysmen oder Schaum verabreicht werden, wobei sich

Budesonid (2 mg/Tag) wegen der geringen Nebenwirkungsrate empfiehlt. Bei Nichtansprechen muss auf eine orale Aminosalicylat-Therapie umgestellt werden, wobei die maximal wirksamen Dosierungen (4–6 g/Tag Sulfasalazin, bis 4 g/Tag Mesalazin und bis zu 3 g/Tag Olsalazin) verteilt auf 3 bis 4 Gaben täglich eingesetzt werden sollten. Um einen maximalen Therapieeffekt zu erzielen, sollte diese Therapie 3 bis 6 Wochen durchgeführt werden. Erst bei Erreichen der Remission empfiehlt sich eine langsame Dosisreduktion.

Bei einer *schweren Form der distalen Kolitis* ist auch die systemische Gabe von Prednisolon indiziert, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg/kg und schrittweiser Dosisreduktion bei klinischem Ansprechen und zwar zunächst um 10 mg/Woche und ab einer täglichen Dosis von 30 mg um 5 mg/Woche. Eine Alternative sind Budesonid-Klysmen, für die eine gute Wirksamkeit bei der distalen Colitis ulcerosa nachgewiesen wurde. Aber auch die orale Budesonid-Gabe ist möglich. In entsprechenden klinischen Studien zeigten 10 mg Budesonid – allerdings in einer bisher nicht verfügbaren Galenik – eine vergleichbare Wirkung wie 40 mg Prednisolon.

Bei der *Linksseitenkolitis und Pankolitis* wird bei leichter bis mittlerer Entzün-

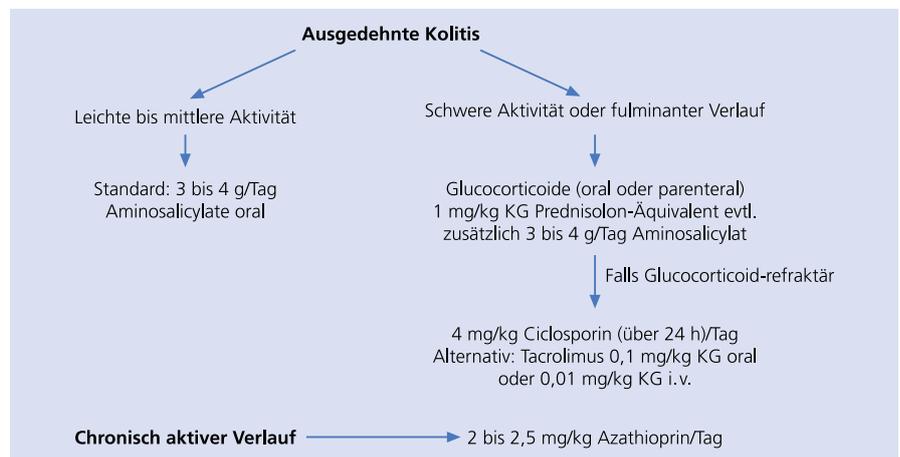


Abb. 1. Therapeutisches Vorgehen zur Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa

dungsaktivität zunächst ebenfalls eine Therapie mit oralen Aminosalicylaten empfohlen, die durch eine lokale Therapie ergänzt werden kann (Abb. 1). Die zusätzliche orale Gabe von Prednisolon ist bei initial schwerer Symptomatik und bei Nichtansprechen auf die Aminosalicylate indiziert, beginnend in einer Dosierung von 1 mg/kg oder einer Festdosis von 40 bis 60 mg/Tag.

Bei einem *fulminanten Schub* müssen primär Glucocorticoide intravenös oder oral eingesetzt werden, und zwar in einer Dosis von mindestens 1 mg/kg Prednisolon-Äquivalent/Tag. Die Dauer-dosis der Glucocorticoide hängt vom klinischen Ansprechen ab. Zusätzlich wird die Gabe von Aminosalicylaten in einer Dosierung von 4 g/Tag empfohlen, auch wenn eine additive Wirkung in klinischen Studien nicht gesichert ist. Bei Versagen der Therapie müssen zusätzlich immunsuppressive Substanzen (Ciclosporin, Tacrolimus) gegeben werden. Da Ciclosporin eine ausgepräg-

te Immunsuppression induziert, wird die Durchführung einer Pneumocystis-carinii-Prophylaxe empfohlen. Die Ciclosporin-Therapie sollte je nach klinischem Ansprechen über 4 bis 6 Monate durchgeführt werden. Im Falle des Ansprechens sollte zur Remissionserhaltung anschließend auf Azathioprin umgestellt werden. Bei Entwicklung eines toxischen Megakolons ist die Operation unumgänglich.

Chronisch aktiver Verlauf

Bei chronisch aktivem Verlauf ist neben der Option einer Kolektomie die Gabe von Azathioprin oder Mercaptopurin etabliert. Bei Patienten, die auch unter der Gabe von Azathioprin einen chronisch aktiven Verlauf zeigen, ist die Operation zu diskutieren.

Remissionserhaltung

Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung sind 1 bis 2 g Aminosalicylate/Tag oral, bei distalem Befall auch als

Suppositorien (0,5–1,5 g/Tag) oder Klysmen (1–4 g/Tag). Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Substanzen, empfiehlt sich die Gabe von 200 mg/Tag E. coli Nissle oral. Nach kompliziertem Verlauf, fulminantem Schub oder bei einer durch Ciclosporin oder Tacrolimus induzierten Remission empfiehlt sich die Gabe von 2 bis 2,5 mg/kg Azathioprin/Tag zur Remissionserhaltung. Eine remissions-erhaltende Therapie sollte grundsätzlich mindestens 2 Jahre durchgeführt werden. Der Nutzen einer weiteren Therapie ist nicht belegt.

Quelle

Zeitzi M. Colitis ulcerosa – Standardtherapie 2004. X. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee, 10. Februar 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Endocannabinoid-Rezeptor-Blocker

Rimonabant erleichtert Gewichtsreduktion und Nicotin-Verzicht

Bei der Prävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse steht die konsequente Korrektur des Risikoprofils im Vordergrund. Der neue Endocannabinoid-Rezeptor-Blocker Rimonabant erleichtert nach den Ergebnissen erster Studien sowohl die Gewichtsreduktion als auch den Nicotin-Verzicht. Derzeit befindet sich der von der Firma Sanofi-Synthelabo entwickelte Wirkstoff in Phase III der klinischen Prüfung.

Die Steuerung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs und somit auch des Körpergewichts ist ein komplexes Geschehen. Dabei ist eine Reihe von Transmittern und Hormonen wie Insulin, Adiponectin und Leptin beteiligt. Nach neueren Studienergebnissen dürfte auch das endogene *Cannabinoid-System* eine wichtige Rolle spielen. Seine Bezeichnung verdankt dieses System der Tatsache, dass Cannabinoide Agonisten dieses Systems sind. Die endogenen Cannabinoide entfalten ihre Wirkung über spezifische Rezeptoren, die CB1- und CB2-Rezeptoren. Diese finden sich

im Gehirn, im Magen-Darm-Trakt und im Fettgewebe. Über diese Rezeptoren greift das endogene Cannabinoid-System in die Nahrungsaufnahme und die Regulation des Lipid- und Glucose-Stoffwechsels ein. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei *Übergewichtigen* und bei *Rauchern*, eine Überstimulation des Endocannabinoid-Systems vorliegt.

Mit Rimonabant (geplanter Handelsname Acomplia™, **Abb. 1**) konnte eine Substanz entwickelt werden, die spezifisch die *CB1-Rezeptoren hemmt*. Im Rahmen zweier großer klinischer Pha-

se-III-Studien wurde die Substanz sowohl bei Adipösen als auch bei Rauchern eingesetzt.

Rimonabant zur Gewichtsreduktion

Im Rahmen der RIO(Rimonabant in obesity)-Lipids-Studie erhielten 1036 übergewichtige Patienten mit einer Dyslipidämie und einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 27 und 40 kg/m² Placebo-kontrolliert Rimonabant in einer Dosierung von 5 mg oder 20 mg täglich. Allen Patienten wurde empfohlen, ihre tägliche Kalorienzufuhr um 600 kcal zu reduzieren. Die über 1 Jahr mit 20 mg Rimonabant behandelten Patienten nahmen durchschnittlich 8,6 kg ab, während die Patienten der Placebo-Gruppe im Durchschnitt nur eine Gewichtsreduktion von 2,3 kg erreichten. In der Rimonabant-Gruppe verloren 75 % der Patienten über 5 % ihres Körpergewichts, in der Placebo-Gruppe gelang dies nur 28 %.

Neben Körpergewicht und Taillenumfang wurden auch Stoffwechselfparameter günstig beeinflusst. Das HDL-Chol-

esterol stieg unter 20 mg Rimonabant im Vergleich zu Placebo um 23 %, die Triglyceride nahmen um relativ 15 % ab. Auch die LDL-Partikelgröße wurde günstig beeinflusst, der Anteil kleiner atherogener LDL-Partikel nahm signifikant ab. Außerdem wurde die hormonelle Situation verbessert, indem die Adiponektin-Konzentration stieg und die Leptin-Konzentration sank. Das C-reaktive Protein, ein wichtiger Entzündungsmarker und Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko, konnte ebenfalls signifikant gesenkt werden. Darüber hinaus wurde auch die Insulin-Sensitivität verbessert, im oralen Glucose-Toleranztest wurden signifikant niedrigere Blutzuckerwerte dokumentiert. Rimonabant wurde gut vertragen. Nur leichte Nebenwirkungen, die meist rasch vorübergingen, wurden vermehrt beobachtet, dies waren Übelkeit (12,7 %) und Schwindel (10,4 %). Kardiovaskuläre und zentralnervöse Nebenwirkungen oder depressive Verstimmungen oder Angstzustände wurden nicht beobachtet.

Rimonabant zur Unterstützung des Rauchstopps

In der STRATUS-US-Studie (Studies with Rimonabant and tobacco use) wurde Rimonabant bei der Nicotin-Entwöhnung untersucht. 787 Raucher, die durchschnittlich 23 Zigaretten täglich rauchten, wurden randomisiert Placebo-kontrolliert mit 20 mg Rimonabant über 10 Wochen behandelt. Die von den Patienten angegebene Tabak-Abstinenz wurde durch Messung der Kohlenmonoxid-Konzentration in der ausgeatmeten Luft und der Cotinin-Konzentration im Plasma überprüft.

Während unter Rimonabant 36,2 % der Patienten abstinent wurden, waren es in der Placebo-Gruppe nur 20,6 %. Ein häufig geklagtes Phänomen bei entwöhnten Rauchern ist die *Gewichtszunahme*. Unter Rimonabant kam es jedoch bei übergewichtigen Rauchern unter der Entwöhnung sogar zu einem leichten Gewichtsverlust von 0,3 kg im Vergleich zu einer Gewichtszunahme von 1,1 kg bei Patienten in der Placebo-Gruppe. Allerdings nahmen nur

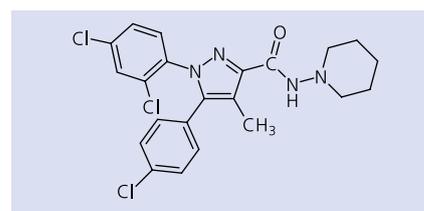


Abb. 1. Rimonabant

die übergewichtigen Patienten an Gewicht ab. Normalgewichtige Raucher zeigten keine Gewichtsabnahme. Auch hier wurde das Medikament gut vertragen. Die häufigsten, meist leichten, vorübergehenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schwindel und Infektionen der oberen Atemwege.

Quelle

Anthenelli RM. Rimonabant in obesity, studies with rimonabant and tobacco use. 53. Jahrestagung des American College of Cardiology, New Orleans, 7. bis 10. März 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Diuretika

Kombinationen wirksamer als Dosiserhöhung

Schleifendiuretika, die an der distal gelegenen Henle-Schleife angreifen, können nicht immer ihre volle Wirkung entfalten. Durch eine sequenzielle Nephronblockade, also eine Kombination mit einem proximal angreifenden Diuretikum, kann die diuretische Wirkung deutlich verbessert werden.

Physiologisch werden etwa 60 bis 70 % der filtrierten Natriumionen im proximalen Tubulus, 20 bis 25 % in der Henle-Schleife, 5 bis 10 % im distalen Tubulus und etwa 3 % im Sammelrohr rückresorbiert. Ist die Homöostase gestört, ergeben sich gravierende Abweichungen. Besteht beispielsweise bei einem Patienten ein Flüssigkeitsdefizit oder ein Volumenmangel, so steigt die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus. Dann können Schleifendiuretika nicht ihre volle Wirkung entfalten, da sie an der weiter distal gelegenen Henle-Schleife angreifen.

In solchen Situationen ist es sinnvoll, verschiedene Diuretika zu kombinieren, zum Beispiel ein Schleifendiuretikum mit einem Carboanhydrase-Hemmer, der am proximalen Tubulus angreift. Ähnliches gilt für Thiazide, die ebenfalls die Natriumreabsorption vorwiegend im distalen Tubulus hemmen. Sie haben aber auch einen proximal-tubulären Angriffspunkt, der nur in Verbindung mit Schleifendiuretika zum Tragen kommt. Auch die Kalium-sparenden Diuretika entfalten ihre Wirkung am distalen Tubulus und am Beginn des Sammelrohrs.

Dieses Prinzip der *sequenziellen Nephronblockade* hat sich im klinischen Alltag bewährt, die Rückresorptionsleistung in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus ist um so höher und die diuretische Wirkung der dort angreifenden Substanzen um so ausgeprägter, je mehr Natriumionen die jeweils proximal gelegenen Segmente passieren. Durch eine lang dauernde Schleifendiuretika-Therapie kommt es auch zu einer Hypertrophie der distalen Tubuluszellen, was die diuretische Wirkung des Schleifendiuretikums massiv reduziert. In solchen Situationen kann durch die zusätzliche Gabe eines Thiazid-Diuretikums die Natriuresis stark gesteigert werden.

Bei einer solchen Kombinationstherapie müssen jedoch potenzielle Nebenwirkungen berücksichtigt werden wie eine Hyponatriämie oder Hypokaliämie. Gerade Letztere ist von großer klinischer Bedeutung, da sie zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen kann. Dies

ist auch zu berücksichtigen, wenn Diuretika als blutdrucksenkende Therapie eingesetzt werden, denn der positive Effekt der Blutdruckreduktion kann durch die Zunahme kardialer Komplikationen zunichte gemacht werden. Deshalb empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit einem Kalium-sparenden Diuretikum bei Patienten mit normaler Nierenfunktion insbesondere dann, wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt. Bei zu-

sätzlicher Gabe eines ACE-Hemmers kann jedoch vor allem bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung eine Hyperkaliämie auftreten.

Quelle

Mayer G. Rationelle Diuretika-Kombinationen. 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 21. April 2004.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Hypertonie bei KHK

Diastolischer Blutdruckwert nicht unter 80 mm Hg

Viele Hypertoniker haben gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit. Da die Durchblutung des Myokards vorwiegend in der Diastole erfolgt, kann durch eine zu starke diastolische Blutdrucksenkung das kardiale Risiko erhöht werden.

Die Myokarddurchblutung erfolgt vorwiegend in der Diastole. Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und gleichzeitiger koronarer Herzerkrankung (KHK) mit hämodynamischen Auswirkungen kann durch eine zu starke Blutdrucksenkung, insbesondere des diastolischen Werts, das kardiovaskuläre Risiko erhöht werden. Dies zeigen die Ergebnisse der INVEST-Studie (International verapamil sr – trandolapril study). Im Rahmen dieser Studie wurden 22 576 Hochrisiko-Patienten mit arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung randomisiert entweder mit dem Calciumantagonisten Verapamil (retardiert, z. B. Isoptin®) oder dem ACE-Hemmer Trandolapril (z. B. Gopiten®) behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,7 Jahre. Sowohl bei Patienten mit einem diastolischen Blutdruck >90 mmHg als auch bei solchen mit einem diastolischen Blutdruck unter 80 mmHg fand

sich ein erhöhtes Risiko für Tod, nicht tödlichen Herzinfarkt und Schlaganfall, wobei zwischen den beiden Behandlungen kein signifikanter Unterschied bestand. Der aus koronarer Sicht optimale Blutdruck mit dem geringsten kardialen Risiko betrug 119/84 mmHg. Deshalb sollte aus kardiologischer Sicht bei KHK-Patienten der diastolische Blutdruck nicht unter 80 mmHg gesenkt werden. Diese Empfehlungen stehen jedoch in einem gewissen Widerspruch zu den nephrologischen Therapieempfehlungen, in denen bei Patienten mit einer Proteinurie Werte unter 120/80 mmHg gefordert werden.

Quelle

Messerli H. International verapamil sr – trandolapril study. 53. Jahrestagung des American College of Cardiology, New Orleans, 7. bis 10. März 2004.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 23 4688-1, Fax (05241) 23 4688-8

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

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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