

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 4
April 2007

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Annemarie Musch
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (07 11) 25 82-234
Telefax (07 11) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2006

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

„Wenn man mir bloß die Wahrheit gesagt hätte!“ 119

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Bernd Salzberger, Regensburg, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Daptomycin 120

Zyklisches Lipopeptid zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Zertifizierte Fortbildung



Michael Manns, Katja Deterding, Hannover, und Annemarie Musch, Stuttgart

Entecavir 126

Neues Nucleosid-Analogon zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion

Übersicht

Susanne Liptay und Stefan Burdach, München

Gastroösophageale Refluxkrankheit bei Kindern und Jugendlichen 132

Therapeutische Möglichkeiten

Fragen aus der Praxis

Gerinnungshemmung bei Ulkuspatienten? 140

Klinische Studien

IRIS-Studie: 5-Jahres-Ergebnisse belegen hohe Wirksamkeit von Imatinib 142

Rektumkarzinom: Chemotherapie kann Überlebenszeit nicht verlängern 143

Pädiatrie: Orales Ondansetron bei akuter Gastroenteritis 144

Referiert & kommentiert

Pharmakoökonomie 145

Aus Forschung und Entwicklung 146

Therapiehinweise 150

Kongresse, Symposien, Konferenzen 154

Impressum 156

„Wenn man mir bloß die Wahrheit gesagt hätte!“



Kein Mensch arbeitet fehlerfrei. Von der Berufsgruppe der Ärzte wird aber erwartet, dass sie ohne „Fehl und Tadel“ funktioniert. Dass das nicht funktioniert, ist bekannt und ist normal. Probleme durch Fehler entstehen sehr oft durch mangelnde Kommunikation. So berichtete C. Kremer, Rechtsanwalt aus Frankfurt/Main, im Rahmen eines Symposiums beim 17. Symposium Intensivmedizin und Intensivpflege Mitte Februar in Bremen, dass viele seiner Klienten gar nicht zu ihm gekommen wären, wenn mit ihnen gesprochen worden wäre, wenn ihnen bloß die Wahrheit gesagt worden wäre. Bei durch medizinische Maßnahmen Geschädigten scheint es der Regelfall zu sein, dass nicht kommuniziert wird.

Für das Schweigen der Ärzte gibt es jedoch keine rechtlichen Gründe. Falsch ist die weit verbreitete Meinung, dass der Behandler durch Offenheit gegenüber dem Patienten seinen Haftpflichtschutz gefährdet. Das Risiko, schadensersatzpflichtig zu werden, ist nach den Ausführungen von C. Kremer äußerst gering. Seiner Meinung nach besteht für den Behandler keinerlei Risiko durch die Offenbarung eigener Unzulänglichkeiten.

Wahrhaftigkeit ist, so Pfarrer Lohse, Bremen, die Grundlage für eine gute Beziehung, gerade auch zwischen Arzt und Patient. Patienten spüren sofort die Störung in der Beziehung, wenn etwas Falsches kommuniziert wird. Die hohe Erwartungshaltung an Perfektion und der Anspruch der Vollkommenheit an den Arzt erfordert unabdingbar eine offene Kommunikation. Die Unvollkommenheit ist eine Eigenschaft aller Menschen, hieran sollte man sich orientieren. Arzt und Patienten müssen die Unvollkommenheit akzeptieren.

Kann man im Krankenhaus offen über Fehler sprechen, fragte Dr. Manuela Bartosek-Walser, Wien. Ihre klare Antwort: „Nein“. 76% der Ärzte wollen nicht über Fehler sprechen, 71% haben Angst vor Klagen, 68% haben Angst vor der Erwartungshaltung der Gesellschaft. Dass Mediziner keine Fehler machen dürfen, ist nach ihrer Ansicht gesellschaftspolitisch unfair. Denn Fehler sind normal und passieren jeden Tag. Fehler bieten Lernchancen für den, der den Fehler begeht, und für alle, die davon erfahren. Dr. Bartosek-Walser empfahl, eine Fehlerkultur zu etablieren, die es ermöglicht, offen über Fehler zu sprechen. Die Fehlerkultur ermöglicht die Suche nach den Ursachen, nicht nach dem Schuldigen. Die Verantwortung für die Fehlerkultur liegt bei der Führungskraft; es beginnt damit, dass die Führungskraft über eigene Fehler spricht und damit Vertrauen schafft. Der Boden für eine gute Fehlerkultur muss durch gute Kommunikation und gegenseitige Wertschätzung im Team aufbereitet werden. Zur verbesserten Kommunikation gab Dr. Bartosek-Walser [www.ecomotion.at] unter anderem folgende Tipps:

- Sprich einfach – verwende kurze Wörter, artikuliere einfache Gedanken und frage einfache Fragen!
- Ganz allgemein: Formulieren ist gut, ausführlicher formulieren ist besser!
- In mehrsprachigen Situationen: Die Muttersprache ist für die Kommunikation unter hoher Arbeitsbelastung effektiver!
- Wird eine Aufgabe schweigend ausgeführt und gleichzeitig gesprochen: Versuche zu gewährleisten, dass die Aufgabe so weit als möglich ausgeführt und erst dann gesprochen wird!
- Pflegepersonen sollten mehr so wie Ärzte sprechen (also prägnant), und Ärzte sollten mehr so wie Pflegepersonen zuhören (also aufmerksam)!

Unser Beitrag zur Fehlerkultur: In einer der nächsten Ausgaben der Arzneimitteltherapie beginnt eine Serie zu PASOS, einem Ereignis-Meldesystem.

Susanne Heinzl

Daptomycin

Zyklisches Lipopeptid zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Bernd Salzberger, Regensburg, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Daptomycin ist der erste Vertreter der neuen zyklischen Lipopeptide, einer neuen Antibiotika-Klasse. Es wirkt ausschließlich gegen grampositive Bakterien, einschließlich gegen andere Antibiotika mehrfach resistenter Stämme. Indiziert ist es zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Nicht wirksam ist es bei Atemwegsinfektionen. Da zu Beginn der klinischen Entwicklung vermehrt Muskelsymptome beobachtet wurden, sind entsprechend dispo-

Arzneimitteltherapie 2007;25:120-4.

Pharmakologie

Struktur und Wirkungsmechanismus

Daptomycin (Cubicin®) hat eine bisher einzigartige Struktur mit einem Ring aus 13 Aminosäuren und einer lipophilen Seitenkette. Als erster Vertreter der so genannten *zyklischen Lipopeptide* unterscheidet sich das Antibiotikum auch im Wirkungsmechanismus von den anderen Antiinfektiva. In Gegenwart freier Calciumionen dringt Daptomycin mit der Lipidseitenkette in die bakterielle Zytoplasma-Membran ein. Dadurch kommt es über eine Oligomerisation der Substanz zur Ausbildung von Kanälen oder Transmembran-Poren, durch die intrazelluläre Kaliumionen ausströmen (Abb. 1). Dies führt zur Depolarisation der Zellmembran, zu multiplen Schädigungen verschiedener Biosysteme (DNS-, RNS- und Proteinsynthese) und in der Folge zum Zelltod. Daptomycin wirkt rasch bakterizid.

Da die Wirkung Calciumionen-abhängig ist, müssen den Medien für die In-vitro-Testung Calciumionen zugesetzt werden.

Bakteriologisches Wirkungsspektrum

Daptomycin zeigt in vitro eine hohe Aktivität gegen die meisten aeroben und anaeroben grampositiven Erreger (Tab. 1), einschließlich *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sowie *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Viridans-Strepto-*

kokken und Pneumokokken. Auch multiresistente Erreger werden erfasst, wie Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), Methicillin-resistente *S. epidermidis* (MRSE), Glykopeptid(Vancomycin)-intermediäre und -resistente *S. aureus* (GISA, VRSA) sowie Vancomycin-resistente *E. faecalis* (VRE). Unter Anaerobiern gelten vor allem *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium difficile* und *Clostridium perfringens* sowie *Bifidobacterium* spp. als Daptomycin-empfindlich.

Bei 4- und 8facher MHK wurden in vitro keine spontanen Resistenzen nachgewiesen. Eine Abnahme der Empfindlichkeit konnte in vitro nur durch wiederholte Passagen (>20) und chemische Mutagenese induziert werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass zur Entwicklung einer Daptomycin-Resistenz mehrere genetische Ereignisse erforderlich sind. Kreuzresistenzen wurden bisher nicht berichtet und sind aufgrund des neuartigen Wirkungsmechanismus derzeit auch nicht zu erwarten. In einer Studie zur Therapie der Bakteriämie mit *S. aureus* zeigte sich bei Isolaten von 7/124 (5,7%) Patienten ein Anstieg der MHK bis auf 4 mg/l, 6 dieser Patienten hatten ein mikrobiologisches Versagen der Therapie.

Bei gramnegativen Bakterien besteht eine natürliche Resistenz, weil das Molekül dort nicht durch die äußere Membran penetrieren kann.

Pharmakokinetik

Daptomycin wird bei oraler Gabe nicht ausreichend resorbiert, deshalb wird es als intravenöse Kurzinfusion appliziert. Die pharmakokinetischen Parameter (Tab. 2) sind bis zu einer Dosierung von 8 mg/kg täglich über 7 Tage linear. Steady-State-Konzentrationen sind nach der dritten täglichen Dosis erreicht. Daptomycin wird nur wenig metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die

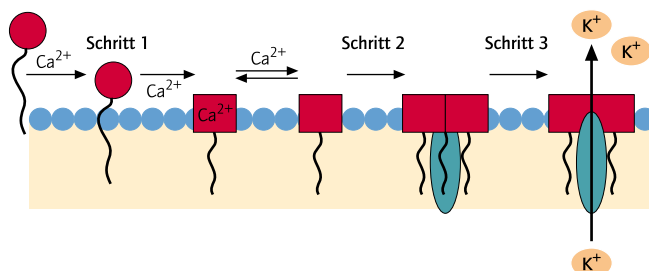


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Daptomycin

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, Klinik für Innere Medizin, Klinikum Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: Bernd.Salzberger@klinik.uni-regensburg.de.
Dr. rer. nat. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. In-vitro-Empfindlichkeit klinisch relevanter grampositiver Erreger [nach 4]

Erreger	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK-Bereich [mg/l]
Enterococcus faecalis		
Vancomycin-empfindlich	1-2	0,015-4
Vancomycin-resistent	0,5-4	0,25-8
Enterococcus faecium		
Vancomycin-empfindlich	1-4	0,5-8
Vancomycin-resistent	1-4	0,25-4
Staphylococcus aureus		
Methicillin-empfindlich	0,5-1	0,015-2
Methicillin-resistent	0,25-1	0,06-2
Vancomycin-intermediär	1	0,06-2
Vancomycin-resistent		0,25
Staphylococcus Koagulase-negativ		
Methicillin-empfindlich	0,25-2	0,03-0,5
Methicillin-resistent	0,5-1	0,004-1
Staphylococcus epidermidis		
Methicillin-empfindlich	0,25	0,06-1
Methicillin-resistent	0,25-0,5	0,12-1
Streptococcus pneumoniae		
Penicillin-empfindlich	0,25-0,5	0,015-0,5
Penicillin-resistent	0,25-1	0,015-1

MHK₉₀ = Niedrigste Konzentration eines antimikrobiellen Wirkstoffs (hier Daptomycin), bei der die Vermehrung von $\geq 90\%$ der getesteten Stämme gehemmt wird; der MHK-Bereich bezieht sich auf alle untersuchten Stämme

Nieren. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist deshalb eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sinnvoll.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Verträglichkeit bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen nur wenig Daten vor, deshalb ist hier entsprechende Vorsicht angebracht.

Daptomycin gehört zu den konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika. Zur Vorhersage der antimikrobiellen Wirksamkeit in vivo können die Peak/MHK- und AUC_{0-24h}/MHK-Werte herangezogen werden.

Tab. 2. Pharmakokinetische Parameter von Daptomycin

Parameter	
Plasmaeiweißbindung	92 %
Verteilungsvolumen	0,1 l/kg
Metaboliten	Daptomycin wird nur wenig metabolisiert
Ausscheidung über Fäzes	5 %
Ausscheidung über Urin	95 %
Eliminationshalbwertszeit	8 bis 9 h

Tab. 3. Nebenwirkungen, die bei mehr als 3 % Patienten auftraten [nach 1]

Nebenwirkung	Daptomycin (n=534)	Vergleichsgruppe (n=558)
Verstopfung	33 (6,2 %)	38 (6,8 %)
Übelkeit	31 (5,8 %)	53 (9,5 %)
Reaktionen an der Injektionsstelle	31 (5,8 %)	43 (7,7 %)
Kopfschmerzen	29 (5,4 %)	30 (5,4 %)
Diarrhö	28 (5,2 %)	24 (4,3 %)
Schlafstörungen	24 (4,5 %)	30 (5,4 %)
Hautausschlag	23 (4,3 %)	21 (3,8 %)
Erbrechen	17 (3,2 %)	21 (3,8 %)
Abnorme Leberwerte	16 (3,0 %)	9 (1,6 %)
Juckreiz	15 (2,8 %)	21 (3,8 %)

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene liegt bei 4 mg/kg Körpergewicht einmal alle 24 Stunden über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen bzw. bis zum Abklingen der Infektion.

Indikationen

Daptomycin ist für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei Erwachsenen zugelassen. Bei Atemwegsinfektionen ist Daptomycin nicht wirksam, vermutlich aufgrund einer Wechselwirkung mit dem Surfactant in der Lunge, die zu einer Inaktivierung des Antiinfektivums führt.

Verträglichkeit

In der Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse bestanden keine wesentlichen Unterschiede (Tab. 3) zwischen Daptomycin und den Vergleichsantibiotika. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren mit etwa 2,8 % eher selten.

Während der Therapie mit Daptomycin wurde über Anstiege der Creatinkinase-Werte im Plasma (CPK; MM-Isoenzym) berichtet, die mit Muskelschmerzen oder Muskelschwäche sowie Fällen von Myositis, Myoglobinämie und Rhabdomyolyse einhergingen. Ausgeprägte Plasma-CPK-Erhöhungen auf über das 5fache der oberen Normalgrenze (ULN) ohne Muskelsymptome waren innerhalb klinischer Studien bei Patienten, die Daptomycin erhielten, häufiger als bei Patienten mit Vergleichspräparaten (1,6 % vs. 0,6 %). Eine detaillierte Beschreibung zum Vorgehen bei entsprechenden Risikopatienten findet sich in der Fachinformation [6].

Klinische Ergebnisse

Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Grundlage der Zulassung von Daptomycin zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger waren die Ergebnisse von internationalen, Untersucher-verblindeten Phase-III-Studien, in denen Daptomycin mit dem damaligen Therapiestandard (Vancomycin oder Penicillinase-festes Penicillin) verglichen

Tab. 4. Klinisches Ansprechen, differenziert nach zugrunde liegenden Diagnosen [nach 1]. Als Vergleichssubstanzen wurden Vancomycin oder Penicillinase-festes Penicillin eingesetzt.

Diagnose	Daptomycin gesamt [n]	Daptomycin Erfolgsrate [%]	Vergleichssubstanz gesamt [n]	Vergleichssubstanz Erfolgsrate [%]
Wundinfektion	169	84	180	87
Großer Abszess	102	92	92	88
Infiziertes diabetisches Ulkus	47	66	56	70
Infiziertes Ulkus, nicht diabetisch	47	79	58	83

wurde. Ziel der Studie war der Nachweis, dass Daptomycin ebenso wirksam ist wie die Vergleichssubstanz [1].

Die Einschlusskriterien beinhalteten neben der Diagnose einer komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektion (z. B. chirurgische und traumatische Wunden, Bissverletzungen, großer Abszess, infizierte diabetische Ulzera der unteren Extremitäten oder andere infizierte Ulzera) vor allem den Nachweis, dass die Infektion zumindest teilweise durch grampositive Erreger verursacht war. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Bakteriämie hatten, eine kurative Operation (z. B. Amputation) benötigten oder gleichzeitig an einer weiteren schweren Infektion litten (z. B. Endokarditis, Osteomyelitis oder septische Arthritis).

Die Entscheidung, ob als Vergleichssubstanz Vancomycin oder ein Penicillinase-festes Penicillin (Cloxacillin, Nafcillin, Methicillin oder Flucloxacillin) eingesetzt werden sollte, wurde bereits vor der Randomisierung von jedem Behandler individuell getroffen. In die beiden randomisierten Studien wurden insgesamt 1092 Patienten aufgenommen. 534 Patienten erhielten 7 bis 14 Tage lang Daptomycin (einmal täglich 4 mg/kg KG i. v.). Die 558 Patienten der Vergleichsgruppe wurden in 60% der Fälle mit einem der Penicillinase-festen Penicilline (täglich 4–12 g i. v.) und in 40% mit Vancomycin (zweimal täglich 1 g i. v.) behandelt. Die Patientengruppen waren sowohl in den demographischen Parametern als auch in den diagnostizierten Haut- und Weichgewebeeinfektion sowie den nachgewiesenen grampositiven Erregern gut ausgewogen.

Sowohl in den Einzelauswertungen als auch in der gemeinsamen Analyse beider Studien war Daptomycin mindestens ebenso wirksam wie das Vergleichsantibiotikum (Tab. 4). Die kombinierte Analyse der klinisch (n=902) beziehungsweise mikrobiologisch (n=761) auswertbaren Patienten zeigte:

- Im Gesamtkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede in den klinischen Erfolgsraten (Daptomycin-Gruppe: 83,4%; Vergleichsgruppe: 84,2%).
- Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in verschiedenen Subanalysen, in denen das klinische Ansprechen nach den zugrunde liegenden Diagnosen (Tab. 4) und nachgewiesenen grampositiven Erregern ausgewertet wurde.

Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zeigte sich dagegen, wenn bei den klinisch erfolgreich, allein parenteral behandelten Patienten die Dauer der intravenösen Therapie analysiert wurde: Während in der Daptomycin-Gruppe 63% der Patienten das intravenös applizierte Antibiotikum nur 4 bis 7 Tage erhalten

hatten, war dies in der Vergleichsgruppe nur bei 33% der Fall ($p < 0,0001$). Bei der Mehrzahl der mit Vancomycin oder einem Penicillinase-festen Penicillin behandelten Patienten war das Antibiotikum dagegen länger als 8 Tage parenteral verabreicht worden.

Bakteriämie/infektiöse Endokarditis durch Staphylococcus aureus

Um die Wirksamkeit von Daptomycin bei Bakteriämie und infektiöser Endokarditis zu prüfen, wurde eine multizentrische Phase-III-Studie durchgeführt, deren Ergebnisse kürzlich publiziert wurden [5].

Ziel der in 76 US-amerikanischen und europäischen Zentren durchgeführten Studie DAP-IE-01-02 war der Nachweis, dass bei Patienten mit einer Bakteriämie oder Endokarditis durch *S. aureus* (MSSA oder MRSA) Daptomycin in einer Dosierung von einmal täglich 6 mg/kg KG i. v. dem Standardregime (semisynthetisches Penicillin oder Vancomycin plus jeweils initial 4 Tage Gentamicin i. v.) nicht unterlegen ist. In beiden Gruppen sollte die Antibiotika-Therapie mindestens 2 bis 6 Wochen dauern und das Follow-up bis zu 12 Wochen nach Therapieende fortgeführt werden. Insgesamt wurden 246 Patienten eingeschlossen, 124 im Daptomycin-Therapie-Arm, 122 im Vergleichsarm. Etwa 25% der Patienten hatten eine unkomplizierte Bakteriämie, 52% eine komplizierte Bakteriämie, 15% eine Rechtsherzendokarditis und 8% eine Linksherzendokarditis.

Insgesamt konnten mit der Daptomycin-Monotherapie vergleichbar gute Therapieergebnisse wie mit der Vergleichsmedikation erzielt werden. Die Heilungsraten betragen 44,2% nach sechs Wochen in der Daptomycin- und 41,7% in der Vergleichsgruppe. Bei den mit MRSA-infizierten Patienten betragen die Heilungsraten 44,4% in der Daptomycin- und 31,8% in der Vergleichsgruppe (ITT-Analyse). Bei der Analyse der Patienten mit klinischem und/oder mikrobiologischem Therapieversagen fanden sich Anstiege der Daptomycin-MHK bei *S.-aureus*-Isolaten von 7 Patienten unter der Therapie. Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig berichtet, spezifische neue oder bisher unbekannte Nebenwirkungen traten bei den mit Daptomycin behandelten Patienten nicht auf. Basierend auf diesen Daten ist für Daptomycin in den USA die Indikation erweitert worden zur Behandlung der *S.-aureus*-Endokarditis und Bakteriämie in der Dosierung 6 mg/kg.

Indikation, Handhabung und Dosierung

Daptomycin ist eine interessante neue Alternative zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen und

Tab. 5. Tagestherapiekosten bei der Therapie von MRSA-Haut- und Weichteilinfektionen (Stand: November 2006)

Antibiotikum	Dosis	Arzneikosten/ Tag [Euro]
Linezolid (Zyvoxid®)	2 x 600 mg i. v. 2 x 600 mg p. o.	135,- 115,-
Tigecyclin (Tygacil®)	3 x 50 mg i. v. (1. Tag) 2 x 50 mg i. v. (ab Tag 2)	161,- 114,-
Daptomycin (Cubicin®)	1 x 350 mg i. v.	112,-
Vancomycin	2 x 1 g i. v.	10,-
+ Rifampicin	2 x 300 mg i. v.	8,-
Teicoplanin	2 x 400 mg (1. Tag) 1 x 400 mg	124,- 62,-
+ Rifampicin	2 x 300 mg i. v.	8,-

Bakteriämien/Endokarditis (in Deutschland noch nicht zugelassen) mit grampositiven resistenten Erregern (z. B. MRSA oder VRE). Die klinische und mikrobiologische Wirksamkeit wurde in zwei randomisierten Studien, die Patienten mit einem repräsentativen Spektrum von Bakteriämien und Haut- und Weichteilinfektionen eingeschlossen haben, klar gezeigt. Daptomycin hat insbesondere in einem Kollektiv von Patienten mit S.-aureus-Bakteriämie und einem hohen Anteil von Komplikationen eine vergleichbare Wirksamkeit zu einer Kombinationstherapie von jeweils zwei Standardtherapeutika gezeigt. Daptomycin ist besonders in der *Initialtherapie* eine interessante Substanz, da es eine sehr gute und rasche Bakterizidie zeigt. Insbesondere bei der Therapie von Bakteriämien muss auch in Zukunft sorgfältig beobachtet werden, ob sich hier Resistenzen entwickeln. Zwei probate Mittel zur Verhinderung von Resistenzentwicklung sind bekannt:

- der Einsatz von möglichst hohen Dosen, um das Risiko subtherapeutischer Spiegel der Substanz am Ort der Infektion zu minimieren, und
- der Einsatz von Kombinationstherapien mit Substanzen, die einen anderen Angriffspunkt im Replikationszyklus haben.

Gerade aufgrund der Beobachtungen zum Anstieg der MHK von Daptomycin von Isolaten von S. aureus unter Therapie sollten weitere Studien vor allem für längere Therapiezyklen und Infektionen, bei denen Biofilme eine Rolle spielen können (z. B. Endokarditis), entsprechend geplant und durchgeführt werden.

Der Einsatz von Daptomycin sollte außerdem präferenziell mit einer hohen Dosierung erfolgen, zum Beispiel 6 mg/kg täglich. Aufgrund der Eigenschaften der Substanz ist Daptomycin nicht einzusetzen bei pulmonalen Infektionen.

Daptomycin

- + Antibiotikum mit neuem Wirkungsmechanismus und neuer Struktur
- + Rasche und gute Bakterizidie: gut für die Initialtherapie von schweren Haut- und Weichteilinfektionen
- + Gute Wirksamkeit gegen mehrfach resistente grampositive Erreger
- Keine Wirkung bei Atemwegsinfektionen
- Hohe Kosten
- ! Ausreichend hoch dosieren: 6 mg/kg Körpergewicht

Kosten der Therapie

Tabelle 5 zeigt die Arzneimittelkosten pro Therapietag für Antibiotika, die zur Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen durch MRSA eingesetzt werden können. Daptomycin liegt mit im gleichen Bereich wie die anderen neuen Antibiotika Linezolid und Tigecyclin.

Fazit

Die Einführung dieser Substanz ist ein Fortschritt in der Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen und (ggfs. nach Zulassung) auch von Bakteriämien mit S. aureus, in erster Linie natürlich ausgelöst durch MRSA, aber auch anderen grampositiven resistenten Erregern. Die Substanz erweitert das therapeutische Spektrum gegen diese Erreger, auch aufgrund der Einsatzmöglichkeiten bei Beta-Lactam-Allergien und eines anderen Nebenwirkungsspektrums. Sie bietet aufgrund ihres Wirkungsmechanismus interessante Kombinationsmöglichkeiten mit Substanzen mit anderem Angriffspunkt. Entsprechende Kombinationstherapien sollten in weiteren Studien evaluiert werden.

Literatur

- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004;38:1673-81.
- Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, et al. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1318-23.
- Jeu LA, Fung HB. Daptomycin: A cyclic lipopeptide antimicrobial agent. Clin Ther 2004;26:1728-57.
- LaPlante KL, Rybak M. Daptomycin - a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. Expert Opin Pharmacother 2004;5:2321-31.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin vs. standard therapy bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006;355:653-65.
- Fachinformation Cubicin®, Stand: Juli 2006

Daptomycin

Fragen zum Thema

1. Für welche Indikation ist Daptomycin zugelassen?

- A Nosokomiale Pneumonie
- B Haut- und Weichgewebeinfektion ausgelöst durch resistente grampositive Erreger
- C Obere Atemwegsinfektionen
- D Abdominale Infektionen

2. Zu welcher Antibiotika-Gruppe gehört Daptomycin?

- A Fluorchinolone
- B Makrolide
- C Zyklische Lipopeptide
- D Carbapeneme

3. Welche Erreger werden nicht durch Daptomycin erfasst?

- A Pseudomonas aeruginosa
- B Staphylococcus aureus
- C Vancomycin-resistente Enterococcus faecalis
- D Clostridium perfringens

4. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist falsch?

- A Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren
- B Steady-State-Konzentrationen sind nach der dritten täglichen Dosis erreicht
- C Daptomycin ist ein konzentrationsabhängig wirksames Antibiotikum
- D Daptomycin kann oral appliziert werden

5. Welche Nebenwirkungen wurden bei Daptomycin in Studien häufiger als bei Vergleichsantibiotika gesehen?

- A Juckreiz
- B Plasma-CPK-Erhöhen
- C Schlafstörungen
- D Erbrechen

6. Welche Erfolgsraten wurden mit Daptomycin in den Phase-III-Studien bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen erzielt?

- A 27,5%
- B 83,4%
- C 60,8%
- D 74,3%

7. Welche Aussage zur Therapiedauer in den Phase-III-Studien ist richtig?

- A Die Therapiedauer in der Daptomycin-Gruppe war länger als in der Vergleichsgruppe
- B Die Therapiedauer in der Daptomycin-Gruppe war gleich lang wie in der Vergleichsgruppe
- C Die Therapie dauerte in der Daptomycin-Gruppe im Mittel 2 Tage
- D Die Therapiedauer in der Daptomycin-Gruppe war kürzer als in der Vergleichsgruppe

8. Welche Möglichkeiten zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung gibt es bei der Antibiotika-Therapie?

- A Einsatz möglichst hoher Dosen und Einsatz von Kombinationstherapien
- B Dosierung möglichst niedrig wählen
- C Therapie nach Ansprechen sofort abbrechen
- D Kein Wechsel der Antibiotika

9. Für welche weiteren Indikationen ist Daptomycin in den USA zugelassen?

- A Nosokomiale Pneumonie
- B Komplizierte abdominale Infektionen
- C Bakteriämie/infektiöse Endokarditis
- D Komplizierte Harnwegsinfektionen

10. Welche Aussage zu Daptomycin ist zutreffend?

- A Daptomycin kann bei Patienten mit Beta-Lactam-Allergie eingesetzt werden
- B Daptomycin ist aufgrund seiner oralen Verfügbarkeit für eine Sequenztherapie geeignet
- C Daptomycin wirkt nicht gegen Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme.
- D Daptomycin wirkt gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Erreger

Als Abonnent haben Sie zwei Möglichkeiten, an der zertifizierten Fortbildung teilnehmen:

- Sie tragen Ihre Antworten in den Antwortbogen auf der folgenden Seite ein und senden uns diesen per Post zu. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt.
- Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Auflösung aus Heft 2:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Daptomycin

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. April 2007 bis
15. Mai 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2007 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Entecavir

Neues Nucleosid-Analogon zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion

Michael Manns, Katja Deterding, Hannover, und Annemarie Musch, Stuttgart

Entecavir (Baraclude®) ist ein neues Virustatikum, das seit dem 26. Juni 2006 zur Behandlung chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektionen zugelassen ist. Das Nucleosid-Analogon hemmt selektiv die HBV-Polymerase und damit die DNS-Synthese und die Replikation des Hepatitis-B-Virus in infizierten Zellen.

Entecavir ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer HBV-Infektion – sowohl Wildtyp-Virus-Infektion (=HBeAg-positiv) als auch Infektion mit der Prä-Core-Mutante des Virus (=HBeAg-negativ). Entecavir zeichnet sich durch eine hohe antivirale Wirksamkeit und ein im Vergleich zu Lamivudin und Adefovir deutlich besseres Resistenzprofil bei nicht vorbehandelten Patienten aus.

Arzneimitteltherapie 2007;25:126–31.

Trotz der Möglichkeit zur Impfung und damit Prävention von Infektionen mit Hepatitis-B-Viren (HBV) zählen HBV-Infektionen zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Nach Schätzungen der WHO haben 2 Mrd. Menschen eine HBV-Infektion durchgemacht, 300 bis 400 Mio. Menschen leiden an einer chronischen Infektion [1]. Eine solche chronische HBV-Infektion entwickelt sich bei etwa 5 bis 10% der Erwachsenen nach einem individuell sehr unterschiedlichen (teilweise auch asymptomatischen) Verlauf der akuten Infektion. Infektionen gelten als chronisch, wenn das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten nach der Infektion serologisch nachweisbar ist. Die Risiken chronischer Infektionen sind die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms: Das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms ist beispielsweise gegenüber dem der Normalbevölkerung 100fach erhöht [2].

Ziel der Therapie chronischer HBV-Infektionen ist es, die Virusmenge im Körper so weit wie möglich zu senken, um das Fortschreiten der Erkrankung in der Leber zu unterdrücken. Als serologischer Marker dient der Nachweis von HBV-DNS. Bei HBeAg-positiven Patienten (Patienten mit HBV-Wildtyp-Infektion) wird weiterhin eine HBeAg-Serokonversion an-

gestrebt. Der Nachweis von HBeAg gilt als ein Anhaltspunkt für aktive Virusvermehrung mit hoher Virämie.

Etwa 60% der HBV-Infizierten – die Tendenz ist steigend – sind HBeAg-negativ (Patienten mit HBV-Präcore-Mutanten, siehe Kasten). Trotz negativem HBeAg-Nachweis kann bei diesen Patienten eine hohe Virämie vorliegen. Sie haben meist eine ungünstigere Prognose, der Verlauf der Erkrankung ist schwerer als bei Patienten, die HBeAg-positiv sind. Bei HBeAg-negativen Patienten kann der Therapieendpunkt zusätzlich zu einer Reduktion der Virusmenge über eine Normalisierung der Serum-Transaminasen definiert werden.

Für die Therapie chronischer HBV-Infektionen sind derzeit immunmodulatorisch und antiviral wirkende Substanzen (Interferon alfa, Peginterferon alfa) sowie antivirale Arzneistoffe (Nucleosid- und Nucleotid-Analoga; Lamivudin, Adefovir, Entecavir [Abb. 1] und Telbivudin [USA, Schweiz]) zugelassen.

Eine Interferon-Therapie kann zu einem *anhaltenden Ansprechen* führen. Allerdings bestehen für den Einsatz von Interferonen verschiedene Kontraindikationen (z.B. dekompensierte Leberfunktion), und unter der Therapie können unerwünschte Wirkungen wie grippeartige Erscheinungen, Depressionen oder Haarausfall auftreten, was den Einsatz bei einer Therapiedauer von meist mindestens 6 Monaten erschwert.

Die Interferon-Therapie wird für *junge motivierte Patienten* mit chronischer HBV-Infektion (Genotyp A) empfohlen, die

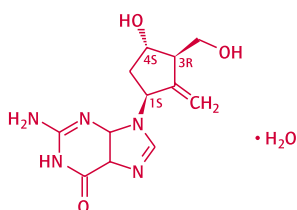


Abb. 1. Entecavir

Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Katja Deterding, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Konstanty-Gutschow-Straße 8, 30625 Hannover, E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Hepatitis-B-Viren

Hepatitis-B-Viren (HBV) sind kubische Viren mit einem Durchmesser von 42 bis 45 nm, die eine ringförmige Doppelstrang-DNS enthalten (Abb 2). Ihre Oberfläche wird vom Hepatitis-B-Oberflächen(surface)-Antigen (HBsAg) gebildet. Der Innenkörper (core) enthält das Kernantigen HBcAg und dessen Spaltprodukt HBeAg, außerdem eine DNS-Polymerase und eine Phosphokinase. Freies HBcAg ist nur in Leberzellkernen nachweisbar. HBeAg ist im Akutstadium der Hepatitis und bei einem Teil der chronischen Virusträger im Blut nachweisbar und gilt neben HBsAg als wichtiger Hinweis auf Infektiosität. Bei bestimmten Mutationen des Core- oder Präcore-Gens wird kein HBeAg gebildet, in diesem Fall führt die HBeAg-Bestimmung zu einer falsch negativen Beurteilung der aktiven Virusvermehrung bei HBV-Infizierten.

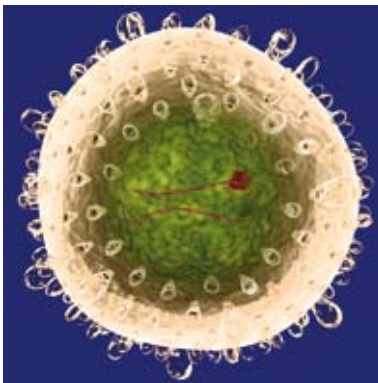


Abb. 2. Schematische Darstellung eines Hepatitis-B-Virus [Quelle: Bristol-Myers Squibb]

HBeAg-positiv sind, hohe Serum-Transaminasen und niedrige Viruskonzentrationen aufweisen.

Demzufolge sollten bei allen anderen Patienten die bislang zur Therapie chronischer HBV-Infektionen zugelassenen Virustatika *Lamivudin* (Nucleosid-Analogon, Zeffix®), *Adefovir* (Nucleotid-Analogon, Hepsera®) und *Entecavir* (Nucleosid-Analogon, Baraclude®) eingesetzt werden. Alle Substanzen werden allgemein gut vertragen. Adefovir und Entecavir müssen an die Nierenfunktion angepasst dosiert werden. Die häufige *Resistenzentwicklung* bei der Therapie mit Lamivudin sollte allerdings berücksichtigt werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Therapie über einen langen Zeitraum durchgeführt werden muss, um eine Langzeitsuppression zu erreichen: Resistenzen gegen Lamivudin sind nach 4 Jahren bei etwa zwei Dritteln der Behandelten nachweisbar. Als Folge der Resistenz steigt bei diesen Patienten die Virusmenge erneut an. Bei der Therapie mit Adefovir treten Resistenzen seltener auf – bei 29% der Behandelten ist nach 5 Jahren eine genotypische Resistenz nachweisbar. Entecavir steht seit dem 26. Juni 2006 als ein weiterer Arzneistoff aus der Gruppe der antiviralen Medikamente für die Therapie chronischer HBV-Infektionen zur Verfügung. Entecavir ist zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, beim Vorliegen dauerhaft erhöhter Serum-Transaminasen und einem histologischen Befund einer aktiven Leberentzündung und/oder Fibrose zugelassen. In die Studien wurden Patienten ohne antivirale Vorbehandlung einbezogen, aber auch Erkrankte, die resistent gegenüber Lamivudin waren. Die

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Entecavir [nach 3]

Absolute Bioverfügbarkeit	Nicht bestimmt; $\geq 70\%$, geschätzt nach ausgeschiedener Menge unveränderten Arzneistoffs im Urin
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration	Schnell: t_{max} 0,5 bis 1,5 h
Plasmaeiweißbindung	Gering (etwa 13% in vitro)
Verteilungsvolumen	> Gesamtkörperwasservolumen
Metaboliten	Keine Metabolisierung über CYP450 (kein Inhibitor, kein Induktor); geringe Mengen an Glucuronid- und Sulfat-gekoppelten Metaboliten
Ausscheidung über Urin	Überwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden (Filtration, Sekretion)
Eliminationshalbwertszeit	Etwa 24 h (einmal tägliche Gabe möglich)

in die Studien eingeschlossenen Patienten waren mit dem Wildtyp-Virus (HBeAg-positiv) oder der Prä-Core-Mutante des Virus (HBeAg-negativ) infiziert und hatten eine kompensierte Lebererkrankung.

Pharmakologie**Pharmakodynamik**

Entecavir ist ein Nucleosid-Analogon (Guanosin-Analogon), das selektiv die HBV-Polymerase und damit die DNS-Synthese und die Replikation des Hepatitis-B-Virus in infizierten Zellen hemmt. Entecavir zeichnet sich durch eine hohe antivirale Wirksamkeit und ein im Vergleich zu Lamivudin und Adefovir deutlich besseres Resistenzprofil bei therapie-naiven Patienten aus.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Entecavir sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [3]. Bei wiederholter Gabe von Entecavir in einer Dosierung von 0,1 bis 1,0 mg wurde ein dosisabhängiger Anstieg von C_{max} und AUC beobachtet.

Die AUC sinkt um etwa 20% bei gleichzeitiger Gabe von Entecavir zu einer Mahlzeit, so dass die Einnahme auf *nüchternen Magen* erfolgen sollte.

Eine Dosisanpassung kann bei Patienten mit *eingeschränkter Nierenfunktion* erforderlich sein, sie wird insbesondere dann empfohlen, wenn Patienten eine Creatinin-Clearance < 50 ml/min haben.

Klinische Ergebnisse**Wirksamkeit bei nicht vortherspielter HBV-Infektion**

In zwei doppelblind durchgeführten Phase-III-Studien mit insgesamt mehr als 1300 Patienten, die an einer chronischen HBV-Infektion (HBeAg-negativ und HBeAg-positiv) litten und bislang nicht vortherspiert waren, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der antiviralen Therapie mit Entecavir im Vergleich zu Lamivudin untersucht (so genannte BEHoLD-Studien, BEHoLD=Benefits of entecavir for hepatitis B liver disease) [4, 5].

HBeAg-positive Patienten

In einer Phase-III-Studie wurden 715 HBeAg-positive Patienten randomisiert über einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen täglich mit

■ 0,5 mg Entecavir (n=357) oder

■ 100 mg Lamivudin (n=358)

behandelt.

Primärer Studienendpunkt war eine Verbesserung der *Leberhistologie* nach 48 Wochen, definiert als eine Reduktion der Werte im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell (Knodell necroinflammatory score) um mindestens 2 Punkte ohne Fibrose-Verschlechterung (Knodell fibrosis score). Sekundäre Endpunkte waren jeweils nach 48 Wochen Behandlung:

■ Reduktion der Virusmenge (Reduktion der HBV-DNS-Serumspiegel) im Vergleich zum Ausgangswert und Anteil der Patienten, bei denen eine Reduktion der HBV-DNS-Serumspiegel unter die Nachweisgrenze erreicht werden konnte

■ Reduktion im Ishak-Fibrose-Score

■ HBeAg-Verlust und -Serokonversion

■ Normalisierung der Alanin-Aminotransferase(ALT)-Serumwerte

Patienten, die nach 48 Wochen Therapieansprechen (definiert als HBeAg-Verlust, HBV-DNS-Wert <300 Kopien/ml) zeigten und die Therapie abbrachen, wurden über weitere 24 Wochen nachbeobachtet, um ein Anhalten des Therapieansprechens bei diesen Patienten beurteilen zu können.

95% (n=340) der Patienten der Entecavir- und 90% (n=321) der Patienten der Lamivudin-Gruppe schlossen die 52-wöchige Behandlung ab.

Im primären Endpunkt konnte eine *Überlegenheit* der Therapie mit Entecavir gegenüber der mit Lamivudin gezeigt werden: Signifikant mehr Patienten in der Entecavir- als in der Lamivudin-Gruppe zeigten eine histologische Verbesserung (Tab. 2).

Bei den sekundären Endpunkten wurden *signifikante Unterschiede* zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten der Therapie mit Entecavir in den virologischen Endpunk-

Tab. 2. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-positiven Patienten – primärer Endpunkt, histologische Verbesserung nach 48 Wochen [nach 7]

	Entecavir (n=354)	Lamivudin (n=355)	Differenz (95%-KI)	p-Wert
Geeignetes Probenmaterial (Biopsat) in der Ausgangssituation mit Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell ≥ 2 [n]	314	314		
Histologische Verbesserung [n] *	226 (72%)	195 (62%)	9,9 (2,6-17,2)	0,009
Keine Verbesserung [n]	66 (21%)	74 (24%)		
Mittlerer HAI nach Knodell [†]				
Baseline	8,2	8,1		
Woche 48	4,4	4,6		

*Definiert als eine Reduktion der Werte im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell (Knodell necroinflammatory score) um mindestens 2 Punkte ohne Fibrose-Verschlechterung (Knodell fibrosis score)

[†] Geeignete Biopsien bei 292 Patienten der Entecavir- und 269 Patienten der Lamivudin-Gruppe
95%-KI=95%-Konfidenzintervall

ten (Reduktion der Virusmenge bzw. Anteil der Patienten mit Reduktion der Virusmenge unter die Nachweisgrenze) und dem biochemischen Endpunkt (ALT-Normalisierung) gezeigt (Tab. 3). Dagegen war der Effekt der beiden antiviralen Substanzen in der Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores und den serologischen Endpunkten (Tab. 3) nicht unterschiedlich.

Nach 48 Wochen Behandlung zeigten 74 Patienten (21%) der Entecavir- und 64 Patienten (18%) der Lamivudin-Gruppe eine HbeAg-Serokonversion. HBsAg-Verlust konnte bei 6 (2%) bzw. bei 4 (1%) Patienten beobachtet werden. Bei 82% bzw. 73% der Patienten zeigte sich auch 24 Wochen nach Beendigung der Therapie ein anhaltendes Ansprechen.

Es gab keine Hinweise auf eine Resistenzentwicklung gegenüber Entecavir im Studienzeitraum.

Tab. 3. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-positiven Patienten – sekundäre Endpunkte (Auswahl, nach 48 Wochen) [nach 7]

	Entecavir (n=354)	Lamivudin (n=355)	Differenz (95%-KI)	p-Wert
Virologische Endpunkte				
HBV-DNS <300 Kopien/ml [n]	236 (67%)	129 (36%)	30,3 (23,3; 37,3)	<0,001
HBV-DNS <0,7 MEq/ml [n]	322 (91%)	232 (65%)	25,6 (19,8; 31,4)	<0,001
Mittlere Veränderung der HBV-DNS im Vergleich zur Ausgangssituation [log Kopien/ml] ^{†§}	-6,9 \pm 2,0	-5,4 \pm 2,6	-1,52 (-1,78; -1,27)	<0,001
Biochemischer Endpunkt				
ALT-Normalisierung* [n]	242 (68%)	213 (60%)	8,4 (1,3; 15,4)	0,02
Serologische Endpunkte				
HBeAg-Verlust [n]	78 (22%)	70 (20%)	2,3 (-3,7; 8,3)	0,45
HBeAg-Serokonversion [n]	74 (21%)	64 (18%)	2,9 (-2,9; 8,7)	0,33
HBsAg-Verlust [n]	6 (2%)	4 (1%)	0,6 (-1,2; 2,3)	0,52

[†] Mittelwert \pm Standardabweichung, [§]Werte von 340 Patienten der Entecavir- und 324 Patienten der Lamivudin-Gruppe lagen vor

* ≤ 1 x oberer Normalwert

MEq = Megaäquivalente; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-negativen Patienten – primärer Endpunkt, histologische Verbesserung nach 48 Wochen [nach 5]

	Entecavir (n=325)	Lamivudin (n=313)	Differenz (95%-KI)	p-Wert
Geeignetes Probenmaterial (Biopsat) in der Ausgangssituation mit Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell ≥ 2 [n]	296	287		
Histologische Verbesserung [n] *	208 (70%)	174 (61%)	9,6 (2,0-17,3)	0,01
Keine Verbesserung [n]	57 (19%)	76 (26%)		
Mittlerer HAI nach Knodell ⁺				
Baseline	8,1	7,8		
Woche 48	4,2	4,6		

* Definiert als eine Reduktion der Werte im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell (Knodell necroinflammatory score) um mindestens 2 Punkte ohne Fibrose-Verschlechterung (Knodell fibrosis score)

⁺ Geeignete Biopsate bei 265 Patienten der Entecavir- und 250 Patienten der Lamivudin-Gruppe
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

HBeAg-negative Patienten

In eine weitere Phase-III-Studie wurden 648 HBeAg-negative Patienten eingeschlossen und ebenfalls randomisiert über mindestens 52 Wochen mit

- 0,5 mg Entecavir (n=331) oder
- 100 mg Lamivudin (n=317) behandelt.

Die Studienendpunkte entsprachen denen der Phase-III-Studie mit HBeAg-positiven Patienten, mit Ausnahme der sekundären serologischen Endpunkte HBeAg-Verlust und HBeAg-Serokonversion.

Patienten, die nach 48 Wochen auf die Therapie angesprochen hatten (HBV-DNS-Wert <300 Kopien/ml, ALT-Wert <1,25x oberer Normalwert) und die Therapie abbrachen, wurden über weitere 24 Wochen nachbeobachtet, um ein Anhalten des virologischen und biochemischen Therapieansprechens bei diesen Patienten beurteilen zu können. Patienten, die nur virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten, konnten die Therapie bis zu 96 Wochen fortsetzen.

Tab. 5. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-negativen Patienten – sekundäre Endpunkte (Auswahl, nach 48 Wochen) [nach 5]

	Entecavir (n=325)	Lamivudin (n=313)	Differenz (95%-KI)	p-Wert
Virologische Endpunkte				
HBV-DNS <300 Kopien/ml [n]	293 (90%)	225 (72%)	18,3 (12,3; 24,2)	<0,001
HBV-DNS <0,7MEq/ml [n]	309 (95%)	279 (89%)	5,9 (1,8; 10,1)	<0,005
Mittlere Veränderung der HBV-DNS im Vergleich zur Ausgangssituation [log Kopien/ml] [§]	-5,0 ± 1,7	-4,5 ± 1,9	-0,43 (-0,6; -0,3)	<0,001
Biochemischer Endpunkt				
ALT-Normalisierung* [n]	253 (78%)	222 (71%)	6,9 (0,2; 13,7)	0,045

⁺ Mittelwert ± Standardabweichung, [§] Werte von 314 Patienten der Entecavir- und 295 Patienten der Lamivudin-Gruppe lagen vor

* ≤ 1 x oberer Normalwert

MEq = Megaäquivalente; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Die 52-wöchige Behandlungsphase schlossen 96% der Patienten, die Entecavir erhielten, und 95% der Patienten, die mit Lamivudin behandelt wurden, ab.

Den primären Endpunkt, eine histologische Verbesserung, erreichten signifikant mehr Patienten der Entecavir- als der Lamivudin-Gruppe (Tab. 4).

Ebenso erreichten Patienten, die Entecavir einnahmen, signifikant häufiger die sekundären Endpunkte (virologische und biochemische Endpunkte) als Patienten, die Lamivudin erhielten (Tab. 5).

In Woche 48 zeigten 85% (n=275) der Patienten der Entecavir-Gruppe das vordefinierte Therapieansprechen, in der Lamivudin-Gruppe waren es demgegenüber nur 78% (n=245) der Patienten (p=0,04); Bei 48 und 35% dieser Patienten wurde das Therapieansprechen auch noch über den Nachbeobachtungszeitraum von 24 Wochen aufrechterhalten. Lediglich virologisches Ansprechen zeigten 10% und 11% (jeweils n=34) der Patienten in der Entecavir- bzw. der Lamivudin-Gruppe.

26 dieser Patienten in der Entecavir- und 28 dieser Patienten in der Lamivudin-Gruppe setzten die Therapie über ein weiteres Jahr fort und bei 96% und 64% dieser Patienten konnte eine HBV-DNS-Wert <300 Kopien/ml nach 2 Jahren Therapie nachgewiesen werden [6].

Eine Resistenzentwicklung gegenüber Entecavir wurde im Studienzeitraum nicht beobachtet [5, 6].

3-Jahres-Resistenzdaten

Im Oktober 2006 wurden auf der amerikanischen Leber-tagung (AASLD = American association for the study of liver diseases) die 3-Jahres-Resistenzdaten für Entecavir vorgestellt. Bei therapie-naiven Patienten konnte nach 3 Jahren Therapie nur in 0,7% der Fälle eine genotypische Resistenz nachgewiesen werden, bei den mit Lamivudin vorbehandelten Patienten waren es hingegen 25%, die eine Resistenz zeigten.

Wirksamkeit bei vortherapierter HBV-Infektion

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit 286 Patienten mit chronischer HBeAg-positiver HBV-Infektion, die auf eine Therapie mit Lamivudin über durchschnittlich 2,7 Jahre nicht angesprochen hatten, wurde die Wirksamkeit nach Umstellung auf eine Therapie mit Entecavir im Vergleich zu einer fortgesetzten Therapie mit

Tab. 6. Wirksamkeit der Therapie mit Entecavir im Vergleich zur Gabe von Lamivudin bei HBeAg-positiven Patienten, die auf die Therapie mit Lamivudin bislang nicht angesprochen hatten – Analyse kumulierter Daten (Auswahl, nach 96 Wochen) [nach 8]

	Entecavir (n=141)	Lamivudin (n=145)	p-Wert
HBV-DNS < 300 Kopien/ml	30	1	<0,0001
HBeAg-Serokonversion	16	4	0,001
ALT ≤ 1 x oberer Normalwert	85	29	<0,0001

Tab. 7. Jahrestherapiekosten der zugelassenen oralen antiviralen Medikamente

	Lamivudin (100 mg)	Adefovir (10 mg)	Entecavir (0,5 mg)	Entecavir (1 mg)
Kosten/Jahr [€]	1 374	7 970	7 404	7 968

Lamivudin untersucht [8, 9]. Die Patienten erhielten für 52 Wochen entweder

- Entecavir in einer Dosierung von 1 mg täglich (n=141) [7] oder
- Lamivudin (100 mg/Tag, n=145).

Nach 48 Wochen war die Therapie mit Entecavir der fortgesetzten Lamivudin-Therapie überlegen in

- histologischen Endpunkten (Verbesserung im Histologie-Aktivitäts-Index nach Knodell um mindestens 2 Punkte ohne Fibrose-Verschlechterung – Knodell fibrosis score –, Verbesserung im Ishak-Fibrose-Score) und
- virologischen Endpunkten (z. B. HBV-DNS-Wert < 300 Kopien/ml) sowie im
- biochemischen Endpunkt (Normalisierung der ALT-Werte).

Patienten, die zu diesem Zeitpunkt virologisches Ansprechen zeigten, aber nach wie vor HBeAg-positiv waren, konnten die Therapie bis zu 96 Wochen fortsetzen. 77 Patienten der Entecavir- und 3 Patienten der Lamivudin-Gruppe setzten so die Therapie fort.

Durch die Weiterbehandlung stieg der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der HBV-DNS-Werte unter die Nachweisgrenze und eine Normalisierung der ALT-Werte zeigten. Ebenfalls nahm die mittlere Reduktion der HBV-DNS-Werte im Vergleich zur Ausgangssituation zu.

In einer Analyse aller Daten über den gesamten Studienzeitraum von 96 Wochen zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis nach der Umstellung auf Entecavir bei diesen Patienten im Vergleich zur fortgesetzten Therapie mit Lamivudin (Tab. 6).

Ein Wiederaufstieg der HBV-DNS-Werte bei der Entecavir-Therapie konnte nur bei Patienten mit einer vorbestehenden Lamivudin-Resistenz beobachtet werden (M204V/I und/oder L180M), die dann zusätzlich eine T184-, S202- oder M250-Mutation entwickelten [9].

Ein virologischer Rebound aufgrund einer Entecavir-Resistenz konnte bei 2 von 141 der mit Entecavir behandelten Patienten beobachtet werden, eine genotypische Resistenz konnte bei 10 Patienten diagnostiziert werden.

Wie oben schon erwähnt, wurde bei 25% der vorbehandelten Patienten nach 3 Jahren eine genotypische Resistenz nachgewiesen.

Verträglichkeit

In den beiden Phase-III-Studien mit nicht vorbehandelten Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit der beiden antiviralen Substanzen Entecavir und Lamivudin festgestellt: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren meist leicht bis moderat [4, 5].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten beispielsweise Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, Fieber, Oberbauchschmerzen, Müdigkeit und Diarrhö.

In der Studie mit HBeAg-positiven Patienten wurden Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen häufiger in der Lamivudin-Gruppe berichtet als bei Patienten, die Entecavir erhielten (9 Patienten vs. 1 Patient; p=0,02). Vier Studienabbrüche in der Lamivudin- und der eine Studienabbruch in der Entecavir-Gruppe waren auf eine Erhöhung der ALT-Serumwerte zurückzuführen. Erhöhte ALT-Serumwerte (> 2 x Ausgangswert und > 10 x oberer Normalwert) traten bei Gabe von Lamivudin häufiger auf als bei Gabe von Entecavir (6% vs. 3%). Zwei Todesfälle in der Lamivudin-Gruppe waren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

Gleiches gilt für die beiden Todesfälle, die in der Entecavir-Gruppe der Studie mit HBeAg-negativen Patienten auftraten. In dieser Studie brachen ebenfalls mehr Patienten in der Lamivudin- als in der Entecavir-Gruppe die Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ab (9 Patienten vs. 6 Patienten; p=0,44). Erhöhte ALT-Werte traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf: bei < 1% der Patienten der Entecavir- und 2% der Patienten der Lamivudin-Gruppe (p=0,50).

Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Entecavir mit anderen Arzneistoffen sind dann zu erwarten, wenn diese zu einer Reduktion der Nierenfunktion führen oder aber ebenfalls aktiv tubulär in den Nieren sezerniert werden, da Entecavir überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Entecavir ist ein neuer Arzneistoff aus der Gruppe der antiviralen Medikamente für die Therapie chronischer HBV-Infektionen. Das Nucleosid-Analogon ist zugelassen zur Behandlung der chronischen (HBeAg-positiven oder HBeAg-negativen) HBV-Infektion bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, beim Vorliegen dauerhaft erhöhter Aminotransferasen-Werte im Blut und einem histologischen Befund einer aktiven Leberentzündung und/oder Fibrose. Bei nicht vorbehandelten Erwachsenen wird Entecavir in einer Dosierung von 0,5 mg täglich auf nüchternen Magen

gegeben. Erwachsene mit Lamivudin-Resistenz erhalten die doppelte Dosis, 1 mg täglich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird insbesondere dann, wenn die Creatinin-Clearance weniger als 50 ml/min beträgt, eine Dosisanpassung empfohlen.

Die Jahrestherapiekosten der zugelassenen oralen antiviralen Medikamente im Vergleich zeigt **Tabelle 7**.

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Entecavir ist das potenteste derzeit zugelassene antivirale Medikament zur Therapie der chronischen Hepatitis B mit ausgezeichneten Resistenzdaten bei nicht vorbehandelten Patienten.

Eine Besonderheit der Substanz ist die Notwendigkeit, dass drei Mutationen in der HBV-Polymerase notwendig sind, um eine Resistenz zu verursachen. Ein Problem bleibt weiterhin das Management von Patienten mit Lamivudin-Resistenz. Entecavir in höherer Dosierung zeigt zwar Wirksamkeit, jedoch sind bei dieser Patientengruppe deutlich höhere Resistenzraten beschrieben worden.

In Zukunft wird die Therapie der chronischen Hepatitis B immer individueller. Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinien zum Management der Infektionen mit Hepatitis-B-Viren werden zurzeit Algorithmen erstellt, welche die nun zunehmenden Optionen in mögliche Einsatzgebiete einordnen. Ganz entscheidend sind ein regelmäßiges Monitoring der Patienten und die Kenntnis über Resistenzmuster der Medikamente, damit Kreuzresistenzen bei sequenziellen oder Kombinationstherapien vermieden werden.

Entecavir for HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B virus (HBV) infection

Entecavir (Baraclude®) is an oral nucleoside analogue drug that selectively inhibits HBV polymerase and therefore suppresses synthesis of DNA and viral replication. Entecavir is approved for the treatment of patients with chronic HBV infection in Europe since June 26th 2006. In clinical trials with patients suffering from HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection there was shown a superior HBV suppression, ALT normalisation and improvement in liver histology for the treatment with entecavir compared to the treatment with lamivudine. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients.

Keywords: Entecavir, nucleoside analogue drug, chronic hepatitis B infection

Literatur

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. http://www.rki.de/clin_006/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_HepatitisB.html
3. Fachinformation BaracludeTM, Stand März 2005.
4. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, et al.; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
5. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, et al.; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–20.
6. Shouval D, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(–) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). 41th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Wien, April 2006: Abstract 45.
7. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, et al.; BEHoLD Study Group. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198–209.
8. Yurdaydin C, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026). 41th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Wien, April 2006: Abstract 80.
9. Sherman M, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039–49.

— Neue Arzneistoffe im Handel —

INN	Handelsname	Indikation	Hersteller/ Vertreiber	Einführung
Ranibizumab	Lucentis®	Humanisiertes, rekombinantes monoklonales Antikörperfragment (Fab) gegen VEGF-A, den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor. Zur Behandlung von feuchter, altersbedingter Makuladegeneration	Novartis Pharma	15.2.2007
Idursulfase	Elaprase®	Rekombinante Form des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase zur Langzeitbehandlung von Patienten mit Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II)	Shire Human	15.2.2007
Tetrabenazin	Nitomax®	VMAT-Hemmer (VMAT = vesikulärer Monoamintransporter), reduziert die Verfügbarkeit von Dopamin im ZNS. Zur Anwendung bei hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington sowie bei mittelschweren bis schweren Spätdyskinesien, die auf andere Therapiemaßnahmen nicht angesprochen haben.	Temmler Pharma GmbH	1. 3. 2007
Vareniclin	Champix®	Partieller Nicotinrezeptoragonist zur Raucherentwöhnung bei Erwachsenen	Pfizer	1. 3. 2007

Siehe auch www.arzneimitteltherapie.de > Neue Arzneistoffe

Gastroösophageale Refluxkrankheit bei Kindern und Jugendlichen

Therapeutische Möglichkeiten

Susanne Liptay und Stefan Burdach, München

Spucken als Zeichen eines gastroösophagealen Refluxes ist ein häufiger, physiologischer Prozess bei Säuglingen im 1. Lebensjahr. Nur ein kleiner Prozentsatz der Kinder mit gastroösophagealem Reflux (GÖR) entwickelt eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GÖRK) mit möglichen Komplikationen. Da es Hinweise gibt, dass eine GÖRK im Säuglingsalter einen Risikofaktor für eine GÖRK im Erwachsenenalter darstellt, ist es einerseits wünschenswert, diese Kinder zu identifizieren und zu behandeln, ohne andererseits der großen Mehrzahl der spuckenden Säuglinge eine unnötige Diagnostik und Therapie zuzumuten. Die Identifizierung dieser Kinder ist jedoch bislang nicht sicher möglich, da es keine gute Korrelation zwischen klinischen Symptomen, 24-Stunden-pH-Metrie und endoskopisch-biopsisch gesicherter Refluxösophagitis gibt.

Bei einem spuckenden, gut gedeihenden Säugling ohne weitere Symptome ist ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Eine ausführliche Beratung über den meist selbstlimitierenden Verlauf des GÖR im ersten Lebensjahr kann eine vielfach unnötige Diagnostik und Therapie vermeiden. Nur wenige therapeutische Interventionen haben einen gesicherten Stellenwert. Bei ausbleibender Besserung ist ein Versuch mit einer kuhmilchweißfreien Ernährung gerechtfertigt. Das Andicken der Nahrung mit Johannisbrotmehl, Reisstärke oder die Gabe von speziellen Anti-Reflux-Formulanahrungen sollte nur in Ausnahmefällen unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Eine GÖRK erfordert eine medikamentöse Behandlung. Protonenpumpenhemmer sind Mittel der ersten Wahl. Die MUPS-Zubereitung von Omeprazol ist in Deutschland das einzige Medikament mit Zulassung zur Therapie der GÖRK bei Kindern über einem Jahr. Für Kinder unter einem Jahr gibt es kein zugelassenes Medikament. Bei Unverträglichkeit von Protonenpumpenhemmern stehen H₂-Rezeptorantagonisten als Alternative zur Verfügung. Ihre Wirksamkeit wurde bei Kindern nachgewiesen, eine Zulassung für Kinder besteht jedoch für kein Präparat dieser Substanzklasse. Metoclopramid ist für Kinder über zwei Jahre zugelassen, eine Reduktion von GÖR bei Kindern konnte nachgewiesen werden. In Anbetracht der hohen Nebenwirkungsrate muss die Indikation zur Therapie jedoch sehr sorgfältig gestellt werden. Domperidon ist für Kinder ab 12 Jahren zugelassen, eine Wirksamkeit gegen Erbrechen konnte nur bei einer kurzfristigen Anwendung gezeigt werden.

Arzneimitteltherapie 2007;25:132-9.

Ein gastroösophagealer Reflux (GÖR) wird definiert als Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre. Hierbei handelt es sich um einen normalen physiologischen Prozess, der zu jeder Tageszeit bei gesunden Säuglingen, Kindern und Erwachsenen vorkommen kann. Von einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GÖRK oder GERD, gastroesophageal reflux disease) spricht man, wenn durch den gastroösophagealen Reflux Symptome oder Komplikationen hervorgerufen werden [43].

Epidemiologie

Während des Säuglingsalters ist ein GÖR häufig und manifestiert sich aufgrund des kleinen Fassungsvermögens der Speiseröhre von nur 10 bis 15 ml in der Regel als Spucken.

In den ersten vier Lebensmonaten spucken 50% bis 70% aller Säuglinge mindestens einmal täglich, ein gehäuftes Spucken mit mehr als drei Episoden pro Tag findet sich bei 20 bis 30%. Bei den meisten Kindern kommt es zu einer spontanen Symptombesserung mit zunehmendem Alter. Mit sieben Monaten spucken nur noch 20% der Kinder, mit einem Jahr weniger als 5% [38]. Aufgrund dieser Zahlen kann von einer *physiologischen Reifung* des GÖR des Säuglings ausgegangen werden. Wie viele der Säuglinge mit GÖR eine GÖRK haben, ist nicht bekannt.

Priv.-Doz. Dr. Susanne Liptay, Prof. Dr. med. Stefan Burdach, Kinderklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing, Kölner Platz 1, 80804 München, E-Mail: susanne.liptay@lrz.tum.de

Zur Häufigkeit einer GÖRK bei älteren Kindern gibt es wenige Untersuchungen. In einer Kohortenstudie aus den USA, in der der Gesundheitszustand 3- bis 17-jähriger Kinder überprüft wurde, wurden je nach Altersgruppe bei 1,8 bis 8,2% der befragten Kinder Symptome eines GÖR (Sodbrennen, epigastrische Schmerzen, Erbrechen) gefunden. 0,5% der 3- bis 9-jährigen Kinder und 2,3% der 10- bis 17-jährigen Kinder erhielten bereits Antazida und 1,3% der 10- bis 17-jährigen waren mit H₂-Rezeptorantagonisten behandelt [39].

Die Beziehung zwischen Spucken während der Säuglingszeit und der späteren Entwicklung einer GÖRK ist nicht gut untersucht, es gibt jedoch *Hinweise* auf eine *Assoziation*. In einer Studie mit 693 Kindern, die zunächst zwei Jahre nach Geburt beobachtet und dann im Alter von neun Jahren erneut kontaktiert wurden, zeigte sich, dass Kinder, die als Säugling häufig spuckten, ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, später Symptome einer GÖRK zu entwickeln (relatives Risiko 2,3, 95%-KI 1,3–4,0) [36]. In einer weiteren Studie wurden 207 Adoleszente und junge Erwachsene, bei denen im Kindesalter eine GÖRK diagnostiziert worden war, aufgefordert, einen Fragebogen zu weiterhin bestehenden Symptomen auszufüllen. 80 Patienten antworteten. Von diesen hatten 80% monatlich, 23% wöchentlich Symptome einer GÖRK, 30% nahmen einen H₂-Rezeptorantagonisten oder einen Protonenpumpenhemmer. 19 Patienten hatten zwischenzeitlich eine Fundoplikatio erhalten. Geht man davon aus, dass alle Patienten, die nicht antworteten, symptomfrei sind, haben immer noch mindestens 31% der Patienten Symptome passend zu einer GÖRK. Eine GÖRK im Kindesalter muss damit wahrscheinlich als *Risikofaktor* einer GÖRK bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen angesehen werden [19].

Pathophysiologie

Die Pathogenese des GÖR ist nicht komplett verstanden. Ein transient erniedrigter Druck des unteren Ösophagusphinkters scheint jedoch eine Hauptrolle zu spielen. Beim unteren Ösophagusphinkter handelt es sich nicht um einen Sphinkter im eigentlichen Sinn, sondern um eine in diesem Bereich verdickte Muskulatur der Ösophaguswand. Diese bildet zusammen mit den Muskelfasern des Zwerchfells, die den Ösophagus scherenartig umschließend, mit den submukösen Venenpolstern und dem ösophagogastralen Winkel (His-Winkel) eine funktionelle Einheit zur Refluxblockade. Der Ruhedruck im unteren Ösophagusphinkter ist normalerweise 10 bis 25 mmHg höher als der intragastrale Druck und schützt damit vor einem GÖR. Veränderungen dieses Druckgradienten sind für das Auftreten eines GÖR verantwortlich. Während des Schluckakts kommt es zu einem kurzen, reflektorischen Erschlaffen des unteren Ösophagusphinkters. Bei Patienten mit GÖR können manometrisch *transitorische, inadäquate Sphinkterrelaxationen ohne Schluckakt* nachgewiesen werden. Eine Zunahme des intraabdominellen Drucks bei normalem Ösophagusdruck, beispielsweise durch Husten, Schreien oder Essen, kann ebenfalls zu einem GÖR führen [31]. Ein dauerhaft erniedrigter Tonus des unteren Ösophagusphinkters als Ursache einer GÖRK findet sich nur in Ausnahmefällen. Wei-

tere Faktoren, die eine Rolle in der Pathogenese der GÖRK spielen, sind

- eine gestörte Selbstreinigung (Clearance) der Speiseröhre,
- neuromuskuläre Erkrankungen,
- anatomische Läsionen der Speiseröhre und des Magens sowie
- die Zusammensetzung des Refluxes (kann Magensäure, Pepsin und/oder Gallensäuren enthalten).

Magensäure wird in den Parietalzellen des Magens produziert. Acetylcholin, Gastrin und Histamin stimulieren die Säureproduktion über Aktivierung der H⁺/K⁺-ATPase (Protonenpumpe). Die Länge der Kontaktzeit zwischen aggressivem Reflux und Ösophagusschleimhaut ist assoziiert mit der Stärke der Schleimhautschädigung.

Aufgrund der Pathophysiologie können Kinder mit hohem Risiko für einen GÖR identifiziert werden. Dies sind:

- Frühgeborene und Säuglinge aufgrund eines flachen His-Winkels und einer Unreife der Antirefluxmechanismen [35],
- Kinder mit operierten Ösophagusatresien und gestörter Ösophagusmotilität durch Narbenbildung, neurogene Schädigung und weiter bestehende anatomische Läsionen sowie
- Kinder mit chronischen pulmonalen Erkrankungen wie Asthma bronchiale und zystischer Fibrose aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks durch vermehrtes Husten.

Des Weiteren seien Kinder mit neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen erwähnt.

Symptomatik und Komplikationen

Nur eine kleine Minderheit der Säuglinge mit GÖR entwickelt eine behandlungsbedürftige GÖRK mit Symptomen, wie *Unruhe* und *vermehrtem Schreien* bei der *Fütterung*, *Nahrungsverweigerung*, *Gedeihstörung* oder *Überstrecken des Rumpfs*. GÖRK ist mit *pulmonalen Erkrankungen*, wie rezidivierendem Husten, Stridor, Heiserkeit, obstruktiver Bronchitis oder Aspirationspneumonien, assoziiert. Bei der Abklärung von Apnoen, Zyanoseattacken oder eines apparent life threatening events (ALTE) sollte auch an einen GÖR als mögliche Ursache gedacht werden. Gelegentlich kann sich ein GÖR auch als stereotypes Überstrecken mit Kopfschiefhaltung (*Sandifer-Syndrom*) oder als Krampfanfall-ähnliche Ereignisse manifestieren.

Im Vorschul- und Schulalter zeigt sich eine GÖRK häufig als *rezidivierendes Erbrechen* und *Regurgitationen*.

Mit zunehmendem Alter finden sich immer mehr die *Erwachsenen-typischen Symptome* wie Sodbrennen, Übelkeit, retrosternale und epigastrische Schmerzen. Bei älteren Kindern kann eine Ösophagitis zu Dysphagie und Nahrungsimpaktion führen. Lange bekannt ist die Assoziation von Asthma bronchiale und GÖR. Ob hierbei der GÖR Ursache oder Folge des Asthma bronchiale ist, ist bislang aber nicht sicher geklärt [24].

Eine schwere Refluxösophagitis kann einen chronischen Blutverlust mit Anämie, Hämatemesis, Melaena und Hypoproteinämie zur Folge haben. Weitere Komplikationen einer chronischen unbehandelten Refluxösophagitis sind

Narbenbildung, Strikturen und die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, der bereits im Kindesalter auftreten kann [28].

Diagnostik

Die Diagnose des GÖR bei Säuglingen und Kindern basiert zunächst auf der detaillierten Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung. Ernüchternderweise findet sich besonders bei Säuglingen keine gute Korrelation zwischen klinischer Symptomatik, 24-Stunden-pH-Metrie und endoskopisch-histologischem Befund [8, 44]. Trotzdem werden immer die anamnestischen Daten und die Befunde der körperlichen Untersuchung das weitere diagnostische Vorgehen bestimmen. Es gibt keine Einigkeit über einen diagnostischen Algorithmus, der als Goldstandard angesehen werden kann. Die am häufigsten verwendeten Methoden sind die 24-Stunden-pH-Metrie und die Endoskopie, die jedoch bei Säuglingen in etwa einem Drittel der Fälle diskordante Ergebnisse liefern [44]. Bei der Impedanzmessung können auch nicht-saure Refluxe nachgewiesen werden, diese Methode steht bislang aber nur in wenigen Zentren zur Verfügung. Falls eine Endoskopie durchgeführt wird, sollten immer auch Biopsien entnommen werden und diese histologisch untersucht werden, da bei Kindern makroskopisch oft eine Ösophagitis unterschätzt wird, die jedoch histologisch bereits nachweisbar ist [8]. Zur Beurteilung des Stellenwerts der verschiedenen diagnostischen Verfahren sei auf frühere Übersichtsartikel verwiesen [3, 43, 52].

Therapie

Verschiedene therapeutische Optionen zur Behandlung der GÖRK stehen zur Verfügung. Welche hiervon gewählt werden, richtet sich nach den Symptomen und dem Alter des Patienten. Ziel ist die Symptombefreiung des Patienten, das Abheilen einer bestehenden Entzündung der Ösophagusschleimhaut sowie die Beseitigung und Prävention von Komplikationen. Nichtpharmakologische, pharmakologische und chirurgische Therapiemöglichkeiten können unterschieden werden. Leitlinien wurden von der deutschen (GPGE) [47], der europäischen (ESPGHAN) [49] und der nordamerikanischen (NASPGN) Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie aufgestellt [43]. Wegen der nicht mehr bestehenden Zulassung von Cisaprid sind diese zum Teil nicht mehr auf dem aktuellen Stand.

Nichtpharmakologische Therapie

Beratung der Eltern

Bei einem spuckenden, gut gedeihenden Säugling ohne weitere Symptomatik ist ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Eine ausführliche Beratung und Beruhigung der Eltern über den meist selbstlimitierenden Verlauf des GÖR im ersten Lebensjahr kann vielfach eine unnötige Diagnostik und Therapie vermeiden.

Diätetische Maßnahmen

Die Fütterung und das Essen von kleineren, dafür häufigeren Mahlzeiten scheinen von Vorteil zu sein. Kontrol-

lierte Studien hierzu fehlen allerdings. Der Einfluss von Muttermilch und Formulamilch auf die Refluxhäufigkeit bei Säuglingen ist nur wenig untersucht. Bei gestillten Neugeborenen konnte eine niedrigere Rate an GÖR im Vergleich zu formulaernährten Kindern gezeigt werden [27], inwieweit dies jedoch einen Vorteil bei symptomatischen Kindern bietet, ist nicht gezeigt. Symptomatische Säuglinge profitieren in der Regel nicht von einem Wechsel zwischen verschiedenen Formulanahrungen. Eine Ausnahme ist die Umstellung auf eine kuhmilchweiße Nahrung, da ein GÖR im Säuglings-, aber auch Schulkindalter in 20 bis 55% mit einer *Kuhmilchallergie* assoziiert ist [21, 40]. Nach Elimination von Kuhmilchprotein kommt es bei symptomatischen Kindern häufig zu einer Symptombesserung innerhalb von 24 Stunden [21]. Ein Therapieversuch mit kuhmilchweiße Ernährung über ein bis zwei Wochen erscheint daher gerechtfertigt. Andicken der Milch mit Johannisbrotmehl, Reisstärke und anderen Präparaten reduziert die Häufigkeit und das Volumen des gastroösophagealen Refluxes. Ein Einfluss auf den Refluxindex, das heißt auf die Dauer der Säureexposition des Ösophagus, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [7, 12], das bedeutet, eine mögliche Schleimhautschädigung des Ösophagus bleibt unbeeinflusst und wird durch die Verbesserung der klinischen Symptome eventuell verspätet diagnostiziert. Kritisch anzumerken ist des Weiteren, dass die Resorption von Mineralien und Mikronährstoffen aus angedickter Milch zum Teil verschlechtert ist, wie in In-vitro-Studien gezeigt wurde. Ob dies auch in vivo relevant ist, ist nicht bekannt. Für eine neue „Anti-Reflux-Formulanahrung“, die eine spezielle Form von Maisstärke enthält, konnte ein positiver Effekt auf den Refluxindex gezeigt werden [55]. Diese Daten müssen jedoch mit einer größeren Patientengruppe bestätigt werden. Bislang wird ein genereller, unkritischer Einsatz von Andickungsmitteln oder Anti-Reflux-Formula aufgrund der eventuellen Verschleierung der Symptomatik und potenzieller Nebenwirkungen von der Ernährungskommission der ESPGHAN abgelehnt. Der Einsatz sollte nur bei Kindern mit pathologischem GÖR und Gedeihstörung unter ärztlicher Aufsicht erfolgen [1].

Der Nutzen diätetischer Modifikationen ist bei Kindern und Jugendlichen nur unzureichend untersucht. Die Empfehlungen leiten sich aus Untersuchungen mit Erwachsenen ab. Kinder und Jugendliche sollten Coffein, Schokolade, Pfefferminz, Alkohol, aktives und passives Rauchen und stark gewürzte Speisen meiden, da diese den Tonus des unteren Ösophagussphinkters reduzieren [43]. Bei adipösen Kindern und Jugendlichen sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Schlafposition

Mit 24-Stunden-pH-Metrie konnte gezeigt werden, dass Säuglinge in Bauchlage weniger GÖR haben. Wegen des jedoch signifikant erhöhten Risikos von plötzlichem Kindstod in Bauchlagerung ist die Empfehlung dieser Schlafposition heute obsolet und darf nicht mehr erfolgen. Die sicherste Schlafposition für Säuglinge ist die Rückenlage, die heute ausschließlich empfohlen wird [32]. In Rückenlage bietet das Anheben des Kopfteils auf 30° keinen Vorteil gegenüber der flachen Position, die Refluxhäufigkeit ist für beide Posi-

tionen gleich [12]. Kindern und Jugendlichen mit GÖR sollte eine Linksseitenlagerung empfohlen werden, da in dieser deutlich weniger Refluxepisoden auftreten, wie für Erwachsene gezeigt wurde [34].

Pharmakologische Therapie

Sechs verschiedenen Klassen an Medikamenten zur Behandlung des GÖR stehen uns zur Verfügung.

Schleimhautprotektoren

Schleimhautprotektoren bilden einen physikalischen Schutzfilm auf der Schleimhautoberfläche und sollen so die Ösophagusschleimhaut vor dem Magenreflux schützen. Zwei Präparate gehören zu dieser Substanzklasse: Natriumalginat und Sucralfat.

Natriumalginat (Gaviscon® Advance) bildet unter Einwirkung der Magensäure einen Gelschaum mit nahezu neutralem pH-Wert. Dieser Schaum schwimmt auf dem Mageninhalt und soll einen GÖR verhindern. In Fällen von starkem Reflux soll diese Schaumschicht anstelle des Mageninhalts in den Ösophagus refluxieren und dort protektiv wirken. Bei Anazidität des Magens kommt es nicht zur Gelbildung und damit zum Wirkungsverlust. Die Ergebnisse von Studien mit Erwachsenen und Kindern sind widersprüchlich und konnten keine eindeutige Wirksamkeit nachweisen [5, 20, 25, 42]. Gaviscon® Advance ist nicht zugelassen für Kinder unter 12 Jahren. Der Einsatz von Natriumalginat kann bei Kindern mit GÖR nicht empfohlen werden.

Sucralfat (z. B. Ulcogant®) bindet an die Mukosaoberfläche und soll das Heilen einer Entzündung fördern sowie einer weiteren Schleimhautschädigung vorbeugen über Mechanismen, die nicht vollständig verstanden sind. In einer Studie mit Erwachsenen wurde die Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen [46]. In einer pädiatrischen Untersuchung konnte eine mit dem H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen werden [2]. In Deutschland ist Ulcogant® nicht zugelassen für Kinder unter 14 Jahren. Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten, der bekannten Toxizität von Aluminium (s. u.) und der Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen wird die Anwendung momentan weder von der ESPGHAN noch von der NASPGN empfohlen.

Antazida

Antazida wirken durch Neutralisierung der potenziell refluierenden Magensäure. Zahlreiche Präparate dieser Substanzklasse sind auf dem Markt, die gewöhnlich Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Calciumcarbonat oder Kombinationen dieser Wirkstoffe enthalten. Eine hoch dosierte Antazida-Therapie mit einem Magnesium- und Aluminiumhydroxid enthaltenden Präparat (Maalox®, 700 mmol/1,73 m² pro Tag) zeigte in einer Studien mit Säuglingen und Kleinkindern mit Refluxösophagitis eine vergleichbare Wirksamkeit wie der H₂-Rezeptorantagonist Cimetidin [13]. Problematisch ist jedoch, dass eine Therapie mit Aluminiumsalz-haltigen Antazida zumindest bei Säuglingen und Kleinkindern zu Aluminiumionen-Plasmaspiegeln führt, die mit einer Ablagerung in Knochen und Hirn und daraus resultierender Osteopenie, Anämie und Neurotoxi-

zität assoziiert sind [54]. Daher gilt, dass Aluminiumsalzhaltige Antazida, wenn überhaupt, nur kurzzeitig bei älteren Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden sollten. Maalox® ist nicht zugelassen für Kinder unter 12 Jahren. Die Effizienz und Sicherheit anderer Antazida bei Kindern ist nicht gut untersucht.

Histamin-Typ-2(H₂)-Rezeptorantagonisten

H₂-Rezeptorantagonisten hemmen die Magensäuresekretion durch Blockade des Histamin-Typ-2-Rezeptors auf den Parietalzellen des Magens. In diese Substanzklasse gehören Cimetidin (z. B. Tagamet®), Famotidin (z. B. Pepdul®), Nizatidin (Nizax®) und Ranitidin (z. B. Zantic®, Sostril®) (Tab. 1). In zahlreichen kontrollierten Studien mit H₂-Rezeptorantagonisten wurde ihre Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten dokumentiert, vor allem bei Patienten mit wenig ausgeprägter Ösophagitis. Im Gegensatz dazu finden sich nur drei kleine randomisierte Studien mit pädiatrischen Patienten. In der ersten Studie mit 32 Kindern wurde die Wirksamkeit von Cimetidin (30–40 mg/kg pro Tag) mit Placebo verglichen. Nach 12 Wochen konnte bei 12 von 17 Cimetidin-behandelten Kindern eine klinische und histologische Heilung nachgewiesen werden im Vergleich zu 3 von 15 Placebo-behandelten Kindern (p < 0,01) [14]. In der zweiten Studie wurden 26 Kinder mit leichter bis moderater Ösophagitis mit Nizatidin (10 mg/kg pro Tag in 2 Einzeldosen) oder Placebo behandelt. Nach acht Wochen fand sich eine histologische Heilung bei 9 von 13 (69%) Nizatidin-behandelten Kindern im Vergleich zu 2 von 13 (15%) in der Placebo-Gruppe [45]. In der dritten Untersuchung wurde gezeigt, dass Famotidin (0,5–1,0 mg/kg pro Tag) bei Säuglingen mit GÖR zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome im Vergleich zu Placebo führt [41]. Zur Wirksamkeit von Ranitidin bei Kindern mit GÖRK gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, obwohl vor allem Ranitidin häufig bei pädiatrischen Patienten verwendet wird. H₂-Rezeptorantagonisten haben einen *schleunigen Gewöhnungseffekt* mit nachlassender Wirkung innerhalb von sechs Wochen [43]. In einer neuen, retrospektiven Analyse von über 11 000 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht zeigte sich eine Assoziation einer Therapie mit H₂-Rezeptorantagonisten und der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis [26]. Ob dies auch für andere Frühgeborene oder für Reifgeborene zutrifft, muss überprüft werden. Weder Cimetidin noch Ranitidin, Nizatidin oder Famotidin sind in Deutschland für Kinder zugelassen.

Protonenpumpenhemmer

Zu dieser Substanzklasse zählen Omeprazol (z. B. Antra MUPS®), Esomeprazol (Nexium®), Lansoprazol (Lanzor®, Agopton®), Pantoprazol (z. B. Pantozol®), und Rabeprazol (Pariet®) (Tab. 1).

Protonenpumpenhemmer unterdrücken die Magensäuresekretion durch irreversible, kovalente Bindung an die H⁺/K⁺-ATPase (Protonenpumpe) der Parietalzellen des Magens. Protonenpumpenhemmer werden als schwache Basen im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und durch Protonierung in ihre aktive Form umgewandelt. Je stärker die Säuresekretion, desto effektiver ist diese Umwandlung. Da die Säuresekretion nach

Tab. 1. Dosierungen und Nebenwirkungen der zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit im Kindesalter gebräuchlichen Medikamente* [mod. nach 22, 43]

Medikament	Dosierung	Nebenwirkungen
H₂-Rezeptorantagonisten		
Cimetidin	40 mg/kg pro Tag in 3-4 ED (Erwachsene: 2 ED à 400 mg/d oder 1 x 800 mg/abends)	Hautausschlag, Bradykardie, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Gynäkomastie, Neutropenie, Thrombopenie, Agranulozytose, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Famotidin	1 mg/kg pro Tag in 2 ED (Erwachsene: 2 ED à 20 mg/d)	Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Nizatidin	10 mg/kg pro Tag in 2 ED (Erwachsene: 2 ED à 150 mg/d oder 1 x 300 mg abends)	Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Anämie, Urtikaria, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Ranitidin	5-10 mg/kg pro Tag in 3 ED (Erwachsene: 2 ED à 150 mg/d) oder 1 x 300 mg abends)	Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Irritabilität, Hautausschlag, Obstipation, Diarrhö, Thrombopenie, Transaminasenerhöhung, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol	0,7-3,3 mg/kg pro Tag 1 ED morgens (Erwachsene: 1 ED à 20 mg)	Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Thrombo-, Leukopenie, Transaminasenerhöhung
Esomeprazol	Pädiatrische Dosierung nicht bekannt (Erwachsene: 1 ED à 20 mg)	Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Thrombo-, Leukopenie, Transaminasenerhöhung
Lansoprazol	0,7 mg/kg pro Tag 1 ED morgens (Erwachsene: 1 ED à 30 mg)	Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Thrombo-, Leukopenie, Transaminasenerhöhung
Pantoprazol	Pädiatrische Dosierung nicht bekannt (Erwachsene: 1 ED à 20-40 mg)	Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Thrombo-, Leukopenie, Transaminasenerhöhung
Rabeprazol	Pädiatrische Dosierung nicht bekannt (Erwachsene: 1 ED à 20 mg)	Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Grippe-ähnliche Symptome, Husten, Schnupfen, Schlaflosigkeit, Transaminasenerhöhung
Prokinetika		
Metoclopramid	0,1 mg/kg pro Dosis max. 5 ED/d (Erwachsene: 3-4 ED à 10 mg)	Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Angst, Agitation, Unruhe, Diarrhö, extrapyramidale Reaktionen, Prolactinerhöhung
Domperidon	0,2-0,4 mg/kg pro Tag in 3-4 ED (Erwachsene: 3-4 ED à 10-20 mg)	Prolactinerhöhung, extrapyramidale Reaktionen

ED = Einzeldosis/Einzeldosen; d = Tag

*Zur Zulassung: siehe Text

einer vorausgegangenen Nüchternperiode am stärksten ist, sollten Protonenpumpenhemmer optimal morgens etwa 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Bei den meisten Patienten ist zur adäquaten Säuresuppression eine einmalige morgendliche Dosierung ausreichend. Falls eine zweite Gabe erforderlich ist, sollte die abendliche Einnahme etwa 30 Minuten vor dem Abendessen erfolgen [53]. Die gleichzeitige Einnahme eines H₂-Rezeptorantagonisten ist infolge der Säuresuppression und damit verminderten Aktivierung der Protonenpumpenhemmer nicht sinnvoll. In zahlreichen Studien mit Erwachsenen konnte die Wirksamkeit von Protonenpumpenhemmern zur Behandlung der GÖRK und ihre Überlegenheit im Vergleich zu H₂-Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden. Dies wurde auch in einer Metaanalyse bestätigt: Protonenpumpenhemmer erbrachten eine höhere (83,6% ± 11,4% vs. 51,9% ± 17,1%) und schnellere (11,5% pro Woche vs. 6,4% pro Woche) Heilungsrate als H₂-Rezeptorantagonisten [10]. Vergleiche zwischen den verschiedenen Protonenpumpenhemmern zeigten zwar eine schnellere Symptomreduktion und Heilungsrate durch Esomeprazol im Vergleich zu Lansoprazol und Omeprazol, bei einer längerfristigen Anwendung konnte

jedoch bislang keine signifikante Überlegenheit eines Protonenpumpenhemmers nachgewiesen werden [48]. Die Wirksamkeit von Protonenpumpenhemmern bei Kindern wurde vor allem in Fallserien und unkontrollierten Studien untersucht. Bislang gibt es nur zwei kontrollierte Studien mit pädiatrischen Patienten. In der ersten Studie wurde bei 32 Kindern mit schwerer Refluxösophagitis eine vergleichbare Wirksamkeit von Omeprazol in Standarddosierung (40 mg/1,73 m² Körperoberfläche pro Tag) mit Hochdosis Ranitidin (20 mg/kg pro Tag) gezeigt [15]. In die einzige Placebo-kontrollierte Studie bei Kindern wurden 30 Säuglinge mit pH-metrisch und/oder histologisch nachgewiesener GÖRK und vermehrtem Schreien und Unruhe eingeschlossen. Eine Therapie mit Omeprazol führte zu einer signifikanten Reduktion der Säureexposition im Ösophagus, es fand sich aber keine Veränderung im Schreien und in der Unruhe [37]. Eine Langzeittherapie mit Omeprazol bis zu elf Jahren scheint auch bei pädiatrischen Patienten sicher zu sein [30]. Der Nutzen einer Behandlung mit Protonenpumpenhemmern bei Patienten mit GÖR und pulmonalen Symptomen ist unklar und kann noch nicht abschließend beurteilt werden [23].

Der einzige in Deutschland bei Kindern über einem Jahr zugelassene Protonenpumpenhemmer ist Omeprazol (Antra MUPS®). Lansoprazol ist in den USA ebenfalls für Kinder über einem Jahr zugelassen. Nach Angaben des Herstellers ist eine europäische Zulassung von Lansoprazol bei Kindern beantragt.

Prokinetika

Prokinetika verstärken zwar den Tonus im unteren Ösophagusphinkter, eine Reduktion von saurem Reflux konnte aber in mehreren Studien nicht nachgewiesen werden, weshalb man davon ausgeht, dass sie keinen Einfluss auf die transienten Relaxationen des unteren Ösophagusphinkters haben. Die Rationale zum Einsatz bei Patienten mit GÖRK beruht darauf, dass Prokinetika die Ösophagusperistaltik und Magenentleerung fördern [43] (Tab. 1).

Metoclopramid

Metoclopramid (z.B. Paspertin®) ist ein peripherer und zentraler Dopamin-D₂-Antagonist, sowie ein 5-HT₄-Agonist, der den Tonus im unteren Ösophagusphinkter, die Ösophagusperistaltik, sowie die Magenentleerung und Dünndarmpassage steigern soll [22]. In kontrollierten Studien bei Kindern mit GÖRK wurden heterogene Ergebnisse gezeigt. In einer Cochrane-Metaanalyse von sieben Studien mit Patienten unter zwei Jahren mit GÖRK wurde eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome sowie des pH-metrisch nachgewiesenen sauren Refluxes bei den mit Metoclopramid behandelten Kindern im Vergleich zu Placebo gefunden [12]. In Anbetracht der hohen Nebenwirkungsrate von Metoclopramid bei Kindern (10–30%) muss die Indikation jedoch sehr sorgfältig gestellt werden. Paspertin® ist in Deutschland für Kinder über zwei Jahren zugelassen.

Domperidon

Domperidon (z.B. Motilium®) ist ein Dopamin-D₂-Antagonist, der vor allem peripher am oberen Gastrointestinaltrakt wirken soll. Im Gegensatz zu Metoclopramid ist Domperidon für die Blut-Hirn-Schranke weniger durchlässig und verursacht hierdurch weniger zentrale Nebenwirkungen. Für Säuglinge mit noch unreifer Blut-Hirn-Schranke ist dies nur bedingt richtig. Für Domperidon sind die Studienergebnisse widersprüchlich. In zwei Studien, in denen die Wirksamkeit von Domperidon im Vergleich zu Metoclopramid und Placebo bei Kindern mit rezidivierendem Erbrechen überprüft wurde, konnte eine höhere Wirksamkeit von Domperidon nach 24 Stunden und zwei Wochen nachgewiesen werden [17, 50]. Nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung konnte in zwei weiteren Studien jedoch keine Überlegenheit von Domperidon im Vergleich zu Placebo gefunden werden [4, 6]. In Deutschland ist Motilium® für Kinder ab 12 Jahren zugelassen. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage kann Domperidon allenfalls für eine kurzfristige Therapie empfohlen werden.

Erythromycin

Erythromycin ist ein Motilin-Rezeptoragonist, der den Tonus im unteren Ösophagusphinkter steigern und die Magenentleerung beschleunigen soll. Bei erwachsenen Patienten mit GÖRK, die entweder 200 mg Erythromycin i.v.

oder Placebo erhielten, konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Erythromycin zu einer signifikant verbesserten Ösophagusperistaltik und zu einem erhöhten Tonus des unteren Ösophagusphinkters führt [11]. In einer zweiten Studie konnte jedoch weder manometrisch noch pH-metrisch ein Effekt von oral verabreichtem Erythromycin im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden [9]. In mehreren Studien mit pädiatrischen Patienten wurde die Wirksamkeit von hoch und niedrig dosiertem Erythromycin bei Frühgeborenen mit intestinaler Dysmotilität untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind widersprüchlich [16]. Studien zur Wirksamkeit von Erythromycin bei Kindern mit GÖRK fehlen. Erythromycin kann daher nicht zur Behandlung des GÖRK bei Kindern empfohlen werden. Eine Zulassung von Erythromycin zur Behandlung der GÖRK besteht in Deutschland nicht.

GABA-Rezeptoragonist

Baclofen (z.B. Lioresal®) ist ein selektiver GABA_B-Agonist, der als zentral wirksames Muskelrelaxans vor allem bei Patienten mit spastischen Paresen eingesetzt wird [22]. Bei neurologisch gesunden, erwachsenen Patienten mit GÖRK wurde in einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, dass Baclofen die Häufigkeit der transitorischen Relaxationen des unteren Ösophagusphinkters senkt und somit die wichtigste pathophysiologische Ursache der GÖRK günstig beeinflusst. Baclofen reduzierte darüber hinaus die Anzahl der sauren Refluxepisoden. Ein Einfluss auf den Refluxindex, das heißt die Gesamtdauer der Säureexposition im Ösophagus, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [56]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer kleinen unkontrollierten Studie bei neurologisch erkrankten Kindern mit GÖRK gezeigt [33]. Baclofen könnte ein interessantes neues Therapiekonzept darstellen, seine Wertigkeit muss jedoch in größeren, Placebo-kontrollierten Studien überprüft werden. In Deutschland ist Baclofen zur Behandlung von Kindern ab 12 Monaten zugelassen, jedoch nicht mit der Indikation GÖRK.

Chirurgische Therapie

Bei ausbleibendem Erfolg einer konservativen Therapie muss auch die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung in Betracht gezogen werden. Zu der Indikation, den Ergebnissen und den Risiken solcher Maßnahmen sei auf frühere Übersichtsarbeiten verwiesen [29, 51].

Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents

Regurgitation as a sign of gastroesophageal reflux is a common, physiological finding in infants under the age of one year. Only a small percentage of children with gastroesophageal reflux (GER) develop gastroesophageal reflux disease (GERD). Since GERD in infancy is a possible risk factor for GERD in adulthood it is desirable to identify and treat children with GERD without initiating unnecessary diagnosis and therapy in the great majority of regurgitating infants. No single test is generally accepted to identify all children with GERD, since the correlation between clinical symptoms, esophageal pH monitoring, endoscopic and histological findings is rather weak. Regurgitating infants with good weight gain and no signs of complications related to GERD („happy spitters“) do not require specific testing. Counselling the parents on the generally self-limiting course during the first year of life and reassurance usually is sufficient. Only few therapeutic interventions are evidence based. If no improvement is observed, initiating a trial of cow's milk free formula is justified. Thickening agents as carob

bean gum, rice starch or the use of infant formula containing thickening agents should be used only in selected infants under medical supervision. If GERD is proven, drug therapy is mandatory. Proton pump inhibitors (PPI) are the treatment of first choice, although this recommendation is based more on data from studies with adult than with paediatric patients. The MUPS application of omeprazole is the only approved drug for the therapy of GERD in children over one year of age in Germany. No single drug is approved for younger children. If PPIs are not tolerated, H₂ receptor antagonists can be considered. Their efficacy in children is proven, but they are not approved for this age group. Metoclopramid is approved for children over two years, a reduction of GER in children is verified. Because of the high rate of unwanted side effects, the use of Metoclopramid is not generally recommended, but should be restricted to selected patients under close monitoring. Domperidon is approved for children over 12 years of age, an efficacy is at best shown for short term use.

Keywords: Gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, therapy, children, infants

Literatur

1. Agostoni C. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 2004;93:456.
2. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86:73-6.
3. Behrens R. Endoskopische Diagnostik bei gastroösophagealer Refluxkrankheit. *Monatschr Kinderheilkd* 2004;152:959-62.
4. Bines JE, Quinlan JE, Treves S, Kleinman RE, et al. Efficacy of domperidone in infants and children with gastro-oesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:400-5.
5. Buts JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastro-oesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr* 1987;146:156-8.
6. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, et al. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastro-oesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:300-4.
7. Carroll AE, Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of non-pharmacological and non-surgical therapies for gastro-oesophageal reflux in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:109-13.
8. Chadwick LM, Kurinczuk JJ, Hallam LA, Brennan BA, et al. Clinical and endoscopic predictors of histological esophagitis in infants. *J Paediatr Child Health* 1997;33:388-93.
9. Champion G, Richter JE, Singh S, Schan C, et al. Effects of oral erythromycin on esophageal pH and pressure profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:129-37.
10. Chiba N, De Gara, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastro-oesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.
11. Chrysos E, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, et al. Erythromycin enhances esophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux. *ANZ J Surg* 2001;71:98-102.
12. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, et al. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003502.
13. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, et al. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984;59:842-7.
14. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzu G, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:150-6.
15. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9.
16. Curry JI, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:595-603.
17. De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgrad Med J* 1979;55 (Suppl 1):40-2.
18. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:196-202.
19. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, et al. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004;99:806-12.

20. Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:556-9.
21. Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastro-oesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985;144:298-300.
22. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Heidelberg: Urban & Fischer, 1998.
23. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD001496.
24. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146(Suppl 3):S13-20.
25. Greally P, Hampton FJ, Mac Fadyen UM, Simpson H. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992;67:618-21.
26. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, et al. Association of H₂-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:e137-42.
27. Haecock HJ, Jeffery HE, Baker JL, Page M. Influence of breast versus formula milk on physiological gastroesophageal reflux in healthy, newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:41-6.
28. Hassall E. Co-morbidities in childhood Barrett's esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:255-60.
29. Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes of concern, newer options. *Arch Dis Child* 2005;90:1047-52.
30. Hassall E, El-Serag H, Kerr W. Continuous use of proton pump inhibitors (PPI) in children up to 11 years duration. *Gastroenterology* 2005;128:A526.
31. Holloway RH, Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:517-35.
32. Jorch G, Fischer D, Beyer U. Prävention des plötzlichen Säuglingstodes. *Monatschr Kinderheilkd* 2003;151:514-9.
33. Kawai M, Kawahara H, Hirayama S, Yoshimura N, et al. Effect of baclofen on emesis and 24-hour esophageal pH in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:317-23.
34. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2069-73.
35. Koletzko S, Buderus S. Medikamentöse Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Monatschr Kinderheilkd* 2004;152:963-72.
36. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061-7.
37. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
38. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:569-72.
39. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:150-4.
40. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastro-oesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: Disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:383-91.
41. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, Liacouras CA, et al. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1097-107.
42. Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multi-centre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:159-65.
43. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(Suppl 2): S1-31.
44. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210-5.
45. Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:51-5.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

46. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:441–6.
47. Skopnik H, Behrens R. Gastroösophageale Refluxkrankheit O1. In: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München, Jena, 2003.
48. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:559–68.
49. Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the working group on gastro-oesophageal reflux disease of the European society of paediatric gastroenterology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:413–22.
50. Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, et al. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 1):36–9.
51. Von Schweinitz D, Till H. Chirurgie des gastroösophagealen Refluxes im Kindesalter. *Monatschr Kinderheilkd* 2004;152:973–80.
52. Wenzel TG. Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes. *Monatschr Kinderheilkd* 2004;152:952–8.
53. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118(Suppl 1):S9–31.
54. Woodard-Knight L, Fudge A, Teubner J, Simmer K. Aluminium absorption and antacid therapy in infancy. *J Paediatr Child Health* 1992;28:257–9.
55. Xiniias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis* 2005;37:23–7.
56. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA_B agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002;50:19–24.

— Bücherforum —

Infektiologie des Gastrointestinaltraktes

Herausgegeben von Wolfgang F. Caspary, Manfred Kist und Jürgen Stein. Springer-Verlag, Berlin 2006. 440 Seiten mit zahlreichen zum Teil farbigen Abbildungen. Geb. 99,95 Euro.

Das Buch von Caspary, Kist und Stein über die „Infektiologie des Gastrointestinaltraktes“ ist ein Nachschlagewerk, welches sich vor allem an den interessierten Gastroenterologen und Infektiologen wendet. Es konzentriert sich auf Infektionen des Magen-Darm-Trakts, allerdings werden auch Themen wie die Peritonitis oder Impfempfehlungen gestreift.

Das Buch beginnt mit einer informativen Einleitung über den historischen und epidemiologischen Hintergrund infektiöser Krankheiten der vergangenen Jahrhunderte, um sich dann in die molekularen und zellulären Grundlagen der Physiologie des Darmtrakts zu vertiefen. Sehr detailliert gehen die Autoren auf den aktuellen Wissenstand der Wirkungsmechanismen der gängigen Toxine ein, interessant ist auch eine Beschreibung der Ökologie des Darmtrakts. Der Allgemeinabschnitt schließt mit einem Kapitel über die gängigen diagnostischen Verfahren bei Infektionserkrankungen, hierzu gehören

Diskussionen der mikrobiologischen Möglichkeiten als auch endoskopischer und bildgebender Methoden. Den Hauptteil des Buchs nimmt die Beschreibung der möglichen Auslöser intestinaler Infektionen ein, hierbei wird unterschieden in bakterielle, virale und parasitäre Erreger. Ein spezielles Kapitel widmet sich den Erkrankungen des immunkompromittierten Patienten. Ausführlich werden sowohl häufige Erreger wie beispielsweise Salmonellen als auch exotische Wurminfektionen oder Prionenerkrankungen besprochen. Die Autoren beschreiben stets Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung und im Anschluss die klinische Symptomatik sowie die sinnvollen diagnostischen Maßnahmen. Vervollständigt wird die Beschreibung durch die Auflistung der therapeutischen Alternativen sowie einer möglichen Prophylaxe.

Abgerundet wird das Buch durch spezielle Kapitel zu reisemedizinischen Themen, Impfungen sowie seuchenhygienischen und sozialmedizinischen Aspekten infektiöser Erkrankungen. Eine tabellarische Auflistung der gängigen Antibiotika mit Erläuterungen des Wirkungsspektrums, Dosierungsempfehlungen sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen im Anhang wäre nicht unbedingt notwen-

dig gewesen, da diese Informationen anderweitig übersichtlicher zur Verfügung stehen.

Zusammengefasst bietet das Buch einen guten Überblick über die Vielzahl der Erreger gastrointestinaler Erkrankungen, welche vor allen Dingen Durchfallerkrankungen betreffen. Insbesondere die Ausführungen über die Grundlagen der Wirkungsmechanismen gehen sehr in die Tiefe und berücksichtigen die aktuelle Studienlage. Schade, dass das inhaltlich gute Buch teilweise keine klare Gliederung der Kapitel aufweist und auf ein aktuelles und gut strukturiertes Design verzichtet wurde. Dazu gehört auch das gänzliche Fehlen farbiger Abbildungen im Hauptteil, diese finden sich allerdings im Anhang ergänzt.

Insgesamt stellt das Buch ein sehr umfangreiches Werk mit ausführlichen und gut verständlichen Informationen zu Diagnostik und Therapie auch seltenerer Infektionen des Gastrointestinaltrakts dar.

Als Lehrbuch einer allgemeinen gastroenterologischen Station oder Praxis ist es in Bereichen zu speziell, als Nachschlagewerk oder vertiefendes Fachbuch jedoch sehr empfehlenswert.

Christine Dierkes,
Regensburg

Gerinnungshemmung bei Ulkuspatienten?

Gerd Luippold, Tübingen

Ein 64-jähriger Patient hat unter einer Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (100 mg, 1-0-0) eine gastrointestinale Ulkusblutung erlitten. Zur Sekundärprävention einer bestehenden koronaren Herzerkrankung soll der Patient weiterhin antithrombotisch behandelt werden.

- Welche Behandlungsstrategien sind denkbar?
- Was wird von den Fachgesellschaften empfohlen?
- Welche Aussagen lassen sich aus der aktuellen Studienlage ableiten?

Patienten, die eine antithrombotische Therapie benötigen, aber ein hohes Risiko für eine gastrointestinale Blutung aufweisen, führen den Arzt in ein therapeutisches Dilemma. Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (325 mg pro Tag oder weniger) reduziert das Risiko von kardiovaskulären und zerebrovaskulären thrombotischen Ereignissen. Acetylsalicylsäure (ASS) verhindert Thrombosen. Es blockiert die Plättchenaggregation durch Hemmung der Cyclooxygenase mit der Folge einer reduzierten Thromboxan-A₂-Synthese. Auf Grund der Hemmung der Cyclooxygenase im Gastrointestinaltrakt verursacht Acetylsalicylsäure gastrointestinale Ulzerationen, die zu Blutungen führen können und den Nutzen von Acetylsalicylsäure als antithrombotischen Wirkstoff einschränken. Das Risiko von gastrointestinalen Blutungen nimmt unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure um den Faktor 2 bis 3 zu. Auch eine Dosis von 75 mg, die eben noch antithrombotisch wirkt, führt zu einer Verdoppelung des gastrointestinalen Blutungsrisikos im Vergleich zur Nichtbehandlung [1]. Selbst Dosen von 10 mg Acetylsalicylsäure pro Tag hemmen die Cyclooxygenase und verursachen gastrointestinale Ulzerationen. Damit ist unwahrscheinlich, dass es eine antithrombotisch wirkende Acetylsalicylsäure-Dosis gibt, die nicht mit einem erhöhten Risiko für eine gastrointestinale Blutung einhergeht.

Clopidogrel als Alternative?

Die US-amerikanischen kardiologischen Gesellschaften empfehlen bei Patienten mit Koronarsyndrom, die wegen einer schweren gastrointestinalen Unverträglichkeit keine Acetylsalicylsäure einnehmen können, den Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel (Iscover[®], Plavix[®]) [2]. Clopidogrel ist ein ADP-Hemmstoff, er verhindert die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Rezeptor auf den Thrombozyten. Dadurch wird die Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes, dem wichtigsten Thrombozytenrezeptor für Fibrinogen, und damit die Aggregation der Thrombozyten, gehemmt. 75 mg Clopidogrel induzieren bei gesunden Probanden nach einer Woche weniger endoskopisch sichtbare Schäden im Magen und Duodenum als 325 mg Acetylsalicylsäure. In einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie zur Sekundärprävention von thrombotischen Ereignissen war die tägliche Gabe von 75 mg Clopidogrel wirksamer als 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag [3]. Außerdem war die gastrointestinale Blutungsrate unter Clopidogrel etwas geringer als unter Acetylsalicylsäure (0,5% vs. 0,7%).

Kombination von Acetylsalicylsäure und Protonenpumpenhemmer

Die kombinierte Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) mit Acetylsalicylsäure vermindert das Risiko einer gas-

?

Welche Alternativen gibt es für Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Ulkusrisiko?

!

Als Alternativen sind Clopidogrel und die Kombination von Acetylsalicylsäure mit einem Protonenpumpenhemmer möglich, wobei Studiendaten darauf hinweisen, dass Hochrisikopatienten mit der ASS-plus-PPI-Kombination besser vor einer erneuten Ulkusblutung geschützt sind.

trointestinalen Ulkusblutung. Daher besteht eine therapeutische Option für Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen in der Gabe von Acetylsalicylsäure in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer.

Welche Alternative ist besser?

Aus den beiden Behandlungsalternativen leitet sich die Frage ab, ob die Behandlung von Clopidogrel eine höhere gastrointestinale Sicherheit aufweist als die Kombinationstherapie aus niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und einem Protonenpumpenhemmer. Chan et al. verglichen in einer prospektiven Studie Clopidogrel mit einer Kombination aus Acetylsalicylsäure und einem Protonenpumpenhemmer bei chinesischen Patienten mit hohem

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

Ulkusrisiko [4]. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts unter der Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure. Nachdem das Ulkus endoskopisch kontrolliert abgeheilt war und ein Helicobacter-pylori-Befall ausgeschlossen beziehungsweise erfolgreich behandelt worden war, bekamen die Patienten randomisiert und doppelblind für 12 Monate entweder 75 mg Clopidogrel pro Tag (n=161) oder einmal täglich 80 mg Acetylsalicylsäure plus den Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (n=159). Im Mittel betrug das Alter der 320 an der Studie teilnehmenden Patienten 73 Jahre. Als primärer Endpunkt wurde eine erneute Ulkusblutung in Form von Hämatemesis, Melaena oder ein Abfall des Hämoglobins um 2 g/dl definiert. Der primäre Endpunkt wurde bei 13 Patienten in der Clopidogrel- und einem Patienten in der Kombinationsgruppe erreicht. Demnach betrug die 12-Monate-Inzidenz einer erneuten Ulkusblutung 8,6% mit Clopidogrel und 0,7% mit Acetylsalicylsäure plus Esomeprazol (p=0,001). Dagegen

war in beiden Gruppen das Risiko für untere gastrointestinale Blutungen mit 4,6% gleich verteilt. Ebenfalls traten erneute ischämische Ereignisse in beiden Gruppen in etwa gleich häufig auf und wiesen auf eine vergleichbare klinische Effektivität hin.

Das Ergebnis wurde durch eine weitere Doppelblindstudie bestätigt [5]. Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Ulkusblutung, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen mussten, wurden nach Ulkusabheilung und eventuell erforderlicher Eradikation von Helicobacter pylori in die Studie aufgenommen. Geplant war, dass die Patienten 52 Wochen täglich entweder 100 mg Acetylsalicylsäure plus 20 mg Esomeprazol oder 75 mg Clopidogrel einnehmen. Primärer Endpunkt war ein endoskopisch nachgewiesenes Rezidiv von Ulkuskomplikationen. Die Studie wurde nach der zweiten von drei vorgesehenen Zwischenanalysen abgebrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt blieben 86 Patienten der Kombinationsgruppe rezidivfrei, während bei der Gabe von Clopidogrel bei 9 von 84 Pa-

tienten eine erneute Ulkusblutung auftrat (0% vs. 13,6%; p=0,0019).

Zusammenfassend weisen die Studiendaten darauf hin, dass Hochrisikopatienten durch eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Protonenpumpenhemmer besser vor einer erneuten Ulkusblutung geschützt sind als durch Clopidogrel.

Literatur

1. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JM, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:1893-900.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-9.
4. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
5. Lai K, Chu K, Hui W, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.

— Bücherforum —

Fieber unklarer Genese

Definitionen, Hinweise, diagnostisches Vorgehen. Von Werner Handrick. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2007. XII, 148 Seiten. Kunststoff. 24,00 Euro.

Dies ist ein wirklich bemerkenswertes und nützliches Buch. Für alle klinisch tätigen Ärzte, vor allem in den Bereichen der Infektiologie, der Hämatologie, der Pädiatrie und der Rheumatologie, denen Patienten mit unerklärten Fieberzuständen Kopfzerbrechen bereiten, finden sich hier akribisch zusammengetragene differenzialdiagnostische Hinweise, verbunden mit „Clues“ zur gezielten Anamneseerhebung und zur labor diagnostischen Abklärung. Dabei werden sowohl die in Betracht zu ziehenden

Krankheitsbilder systematisch dargestellt als auch, von den Symptomen ausgehend, die Palette der möglichen Erkrankungen aufgezeigt. Überflüssige diagnostische Überlegungen werden ebenso gekennzeichnet wie hilfreiche weiterführende Untersuchungen. Abgerundet wird das Werk durch eine umfangreiche Literaturliste und ein recht gutes Stichwortverzeichnis. Dabei ist der Umfang dieses flexiblen Taschenbuchs sehr gut verdaulich und erfordert keine zeitaufwendige Beschäftigung mit unnötigem Beiwerk.

Es ist diesem Buch zu wünschen, dass es Eingang in viele Kitteltaschen und Handbibliotheken findet. Richtig eingesetzt erspart es sowohl den Patienten als auch den involvierten Dia-



gnostikern viele unnötige Qualen und eröffnet Pfade zum Aufspüren von Diagnosen, die ansonsten vielleicht außerhalb des Blickfelds liegen.

Prof. Dr. Georg Maschmeyer,
Potsdam

Aus Onkologie und Pädiatrie

IRIS-Studie

5-Jahres-Ergebnisse belegen hohe Wirksamkeit von Imatinib

Die Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie mit Imatinib über 5 Jahre führte bei einem hohen Anteil der Patienten zu einem dauerhaften Ansprechen.

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 12000 Menschen an Leukämie, rund 1500 sind von einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) betroffen. Kennzeichnend für die Erkrankung ist das Vorliegen des so genannten Philadelphia-Chromosoms, das in der Folge maligne Veränderungen von Zellen bedingt.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie handelt es sich um eine schleichende, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Die CML ist durch eine starke Vermehrung der Granulozyten im Blut gekennzeichnet. Im Verlauf der Erkrankung werden drei Phasen unterschieden:

- Die chronische Phase,
- die akzelerierte oder beschleunigte Phase und
- die Blastenkrise.

Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) ist ein Hemmer des Fusionsproteins BCR-ABL.

Es ist seit fünf Jahren zur Primärtherapie der CML zugelassen. Vor der Verfügbarkeit von Imatinib war Interferon alfa plus Cytarabin die Standardtherapie für die Patienten, bei denen keine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt wurde.

In der IRIS-Studie (International randomized study of interferon versus STI571) wurde randomisiert die Wirksamkeit von Imatinib mit Interferon alfa plus Cytarabin bei Patienten in der chronischen Phase einer CML verglichen. Bei einer Beobachtungszeit von

19 Monaten im Median ergab sich eine signifikante Überlegenheit des Tyrosinkinase-Hemmers. Diese Studie wurde dann als Langzeitstudie erweitert. Nun wurden die Ergebnisse nach 60 Monaten Beobachtungszeit mit einer Analyse der Patienten vorgelegt, die Imatinib als primäre Therapie erhalten hatten. Die Studie läuft derzeit noch weiter. Endpunkt der jetzt vorgelegten Daten war der 31. Januar 2006. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten 5 bis 5,5 Jahre Imatinib eingenommen. In die Auswertungen wurden alle 553 Patienten einbezogen, die Imatinib als Primärtherapie erhalten hatten.

Ergebnisse

Fünf Jahre nachdem der letzte der 1106 Patienten seine Therapie begonnen hatte und mit im Median 60 Monaten Nachbeobachtungszeit nahmen noch 382 von 553 Patienten (69%) der Imatinib-Gruppe und 16 von 553 Patienten (3%) der Interferon-alfa-plus-Cytarabin-Gruppe ihre ursprünglich vorgesehene Therapie ein. 65% der Interferon-Patienten hatten zu Imatinib, 3% der Imatinib-Patienten hatten zu einer alternativen Therapie gewechselt. Da nur wenige Patienten Interferon plus Cytarabin über 60 Monate erhielten, konzentrierte sich die weitere Auswertung auf die Patienten, die Imatinib einnahmen. Sie waren mit dem Tyrosinkinase-Hemmer im Mittel 50 ± 19 Monate (Median 60 Monate)

Tab. 1. Nebenwirkungen [%] bei Patienten mit CML unter Imatinib-Therapie über 60 Monate

Ödeme	60%
Muskelkrämpfe	49%
Diarrhö	45%
Übelkeit	50%
Muskuloskeletale Schmerzen	47%
Ausschlag oder andere Hautprobleme	40%
Bauchschmerzen	37%
Müdigkeit	39%
Gelenkschmerzen	31%
Kopfschmerzen	37%
Neutropenie Grad 3 oder 4	17%
Thrombozytopenie Grad 3 oder 4	9%
Anämie Grad 3 oder 4	4%
Erhöhte Leberenzymwerte	5%
Andere Nebenwirkungen Grad 3 oder 4	17%

behandelt worden. Die mittlere tägliche Dosis betrug 382 ± 50 mg.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil hatte sich gegenüber der früheren Auswertung nicht wesentlich verändert. Am häufigsten wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen berichtet. Eine Arzneimittel-induzierte Herzinsuffizienz wurde nur in einem Fall berichtet.

Tab. 2. Ergebnisse einer Behandlung mit Imatinib über 60 Monate bei 553 Patienten mit CML

Ereignisfreies Überleben	83%
Keine Progression	93%
Progression zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise	6%
Hämatologischer Rückfall	3%
Kein zytogenetisches Ansprechen mehr	5%
Tod anderer Ursache als CML	2%

Imatinib bei CML

- + Imatinib erzielt nach 5 Jahren die bisher höchste berichtete Überlebensrate bei CML-Patienten
- + Akzeptable Verträglichkeit
- Hohe Arzneikosten: 101,20 Euro/Tag, 36932 Euro/Jahr (bei 400 mg/Tag)
- ! Dauertherapie mit guter Compliance erforderlich

Wirksamkeit

Wie **Tabelle 2** zeigt, führte die Therapie mit Imatinib auch über 60 Monate zu einem hervorragenden Ansprechen. Zytogenetisches und molekulares Ansprechen waren signifikant verknüpft mit Überleben und verminderter Progression der Erkrankung. Nur wenn eine zytogenetische und molekulare Remission erreicht wird, kann mit einer längeren Überlebenszeit gerechnet werden. So kam es bei keinem

Patienten zu einer Progression der Erkrankung innerhalb von 60 Monaten, bei dem ein komplettes zytogenetisches Ansprechen und eine Senkung der BCR-ABL-Spiegel um mindestens drei log-Stufen nach 12 bis 18 Monate Therapie beobachtet wurde.

Eine Progression der Erkrankung kann auch durch Punktmutationen auf dem BCR-ABL-Gen hervorgerufen werden, die eine Resistenzentwicklung gegenüber Imatinib auslösen können. Zum Teil kann diese Resistenz durch eine *Dosiserhöhung* durchbrochen werden. Für Patienten, die hierauf nicht mehr ansprechen, haben sich die neuen Tyrosinkinase-Hemmer *Nilotinib* und *Dasatinib* noch als wirksam erwiesen.

Fazit

Die 5-Jahres-Daten der IRIS-Studie zeigen beeindruckend, dass die Therapie mit dem Tyrosinkinase-

Hemmer Imatinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zu hohen Ansprechraten führt. Bei der Therapie ist darauf zu achten, dass mit der empfohlenen Dosis (400/600 mg täglich) begonnen wird und dass Dosisreduktionen wegen Nebenwirkungen vermieden werden. Regelmäßige zytogenetische molekulare Kontrollen sind erforderlich. Die Dosierung von Imatinib ist eventuell zu erhöhen. Wichtig ist es darüber hinaus, die Patientencompliance zu überwachen, da die Behandlung eine Dauertherapie erfordert.

Quelle

Druker BJ. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

sh

Zur Therapie der CML mit Nilotinib siehe Seite 149

Rektumkarzinom

Chemotherapie kann Überlebenszeit nicht verlängern

Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, wie lassen sich die besten Behandlungsergebnisse erzielen? Erwiesen ist, dass durch eine Bestrahlung vor der chirurgischen Entfernung eines Rektumkarzinoms lokale Rezidive reduziert werden können. In einer großen Studie wurde nun gezeigt, dass eine zusätzliche Chemotherapie zwar lokale Rezidive noch effektiver verringern kann, das Gesamtüberleben der Patienten durch diese Behandlung aber nicht verlängert wird.

Hintergrund

Nach der operativen Entfernung eines rektalen Karzinoms besteht die Gefahr eines erneuten Auftretens des Tumors. Wird vor der chirurgischen Entfernung des Tumors eine Bestrahlung des dorsalen Hüftbereichs durchgeführt, sinkt die Lokalrezidivrate um 50 bis 60%. Kann durch eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie die Lokalrezidivrate noch effektiver gesenkt und die Überlebenszeit der Patienten verlängert werden? Mit dieser Frage befasste sich eine Studie der EORTC (European organization for research and treatment of cancer).

Studiendesign

An der Studie nahmen 1011 Patienten mit fortgeschrittenem, operablem Rektumkarzinom teil. Die Patienten erhielten randomisiert eine der folgenden vier Therapien:

- präoperative Radiotherapie
- präoperative Chemo-Radiotherapie
- präoperative Radiotherapie und postoperative Chemotherapie
- präoperative Chemo-Radiotherapie postoperative Chemotherapie

Die Radiotherapie bestand aus einer Gesamtdosis von 45 Gy, die über einen Zeitraum von fünf Wochen 25-mal in Einzeldosen von 1,8 Gy appliziert wurde. Die präoperative Chemothera-

pie wurde in zwei 5-Tages-Zyklen während der ersten und fünften Wochen der Radiotherapie verabreicht und bestand aus *Fluorouracil* (350 mg/m² pro Tag) und *Calciumfolinat* (20 mg/m² pro Tag). Drei bis zehn Wochen nach dieser Behandlung wurde der Tumor chirurgisch entfernt. Die postoperative Chemotherapie wurde drei bis zehn Wochen nach der Operation begonnen und in vier Zyklen alle drei Wochen in derselben Dosierung wie präoperativ verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 5,4 Jahre.

Ergebnisse

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate unterschied sich in den vier Gruppen nicht signifikant, die kombinierte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug für die Patienten aller vier Gruppen 65,2%. Die kumulative 5-Jahresinzidenzrate für ein lokales Rezidiv war dagegen in der Gruppe, die keine Chemotherapie erhalten hatte, mit 17,1% signifikant höher als in den anderen drei Gruppen (p=0,002): In der Gruppe mit präoperativer Chemotherapie betrug die Lokalrezidivrate 8,7%, in der Gruppe mit postoperativer Chemotherapie

9,6% und in der Gruppe mit prä- und postoperativer Chemotherapie 7,6%. Die präoperative Chemotherapie wurde bei 82,0% der dafür vorgesehenen Patienten durchgeführt, während die postoperative Chemotherapie aufgrund verschiedener Komplikationen nur bei 42,9% der dafür vorgesehenen Patienten angewendet werden konnte, weshalb der potenzielle Nutzen einer postoperativen Chemotherapie nicht eindeutig definiert werden kann.

Fazit

Obwohl mit der präoperativen Chemo-Radiotherapie eine gute Lokalrezidivkontrolle erreicht wurde, konnte die Überlebenszeit der Patienten durch diese Behandlung nicht verlängert werden. Für das Gesamtüberleben scheinen *Fernmetastasen*, die dreimal häufiger als lokale Rezidive auftraten, entscheidend zu sein. Zukünftig sollte daher nicht eine noch bessere Kontrolle lokaler Rezidive angestrebt werden,

sondern die Bekämpfung von Mikro-metastasen verstärkt werden. Auch die Lebensqualität, die beispielsweise das Problem der fäkalen Inkontinenz umfasst, könnte ein wichtiger Endpunkt zukünftiger Studien sein.

Quelle

Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Pädiatrie

Orales Ondansetron bei akuter Gastroenteritis

Bei Kindern mit Exsikkose durch Magen-Darm-Entzündung lindert eine Einzeldosis Ondansetron das Erbrechen und erleichtert so die orale Rehydratisierung auf der Notfallstation.

Hintergrund

Obwohl die WHO für Kinder, die infolge einer Gastroenteritis leicht bis mäßig dehydratisiert sind, die orale Rehydratisierung empfiehlt, wird diese nur selten durchgeführt. Wenn das Hauptsymptom Erbrechen ist, wählen die Ärzte in der Notaufnahme eher die intravenöse Rehydratisierung.

An der Auslösung von Übelkeit und Erbrechen sind verschiedene Rezeptortypen des zentralen und peripheren Nervensystems beteiligt, darunter auch ein Serotonin-Rezeptor (5-HT₃-Rezeptor).

Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist Ondansetron (z. B. Zofran®) wird schon lange als Antiemetikum bei Zytostatika- und Bestrahlungs-induziertem Erbrechen eingesetzt. In neueren Studien wurde das Medikament auch bei Magen-Darm-kranken Kindern erfolgreich angewandt.

Studiendesign

Auf der Notfallstation eines Kinderkrankenhauses in Chicago wurde zwischen Januar 2004 und April 2005

eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und Plazebo-kontrollierte Studie mit 215 Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 10 Jahren durchgeführt, die dort wegen akuter Gastroenteritis behandelt wurden. Die Kinder erhielten eine gelöste Tablette mit, je nach Körpergewicht, 2 bis 8 mg Ondansetron oder Plazebo, das ebenso verabreicht wurde. 15 Minuten später wurden sie nach Standardvorschrift oral rehydratisiert.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Kinder, die sich während der Rehydratisierung übergaben. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl Brechepisoden sowie der Anteil der Kinder, die intravenös rehydratisiert oder stationär aufgenommen werden mussten.

Ergebnisse

Das Antiemetikum wurde von den Kindern gut vertragen. Diejenigen Kinder, die Ondansetron erhalten hatten,

■ erbrachen sich mit geringerer Wahrscheinlichkeit als diejenigen der Plazebo-Gruppe (14% vs. 35%;

relatives Risiko [RR] 0,40; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,26–0,61),

■ übergaben sich weniger häufig (mittlere Episodenzahl pro Kind 0,18 vs. 0,65; $p < 0,001$),

■ nahmen eine größere Flüssigkeitsmenge auf (239 ml vs. 196 ml; $p = 0,001$) und

■ mussten mit geringerer Wahrscheinlichkeit intravenös rehydratisiert werden (14% vs. 31%; RR 0,46; 95%-KI 0,26–0,79).

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Notambulanz war in der Ondansetron-Gruppe um 12% reduziert ($p = 0,02$), allerdings differierten weder die Raten der Klinikeinweisungen noch die der Rückkehr auf die Notfallstation signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Fazit

Die Ondansetron-Tablette hat sich als leicht einzunehmen, wirksam und sicher erwiesen. Indem sie die orale Rehydratisierung bei Kindern mit nur mäßiger Exsikkose ermöglicht, können Kosten für Katheterisierung und stationären Aufenthalt gespart werden.

Quelle

Freedman SB, et al. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med* 2006;354:1698–705.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Pharmakoökonomie

Alendronsäure versus Teriparatid

Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der Osteoporose-Therapie

Bei postmenopausalen Frauen mit hohem Osteoporose-Risiko zeigte die alleinige Gabe von Alendronsäure einen besseren Kosten-Nutzen-Effekt als die Monotherapie mit Teriparatid oder eine sequenzielle Therapie mit Teriparatid plus Alendronsäure.

Hintergrund

Das rekombinante menschliche Parathormonfragment 1–34 *Teriparatid* (Forsteo®) mit osteoanaboler Wirkung war der erste Vertreter einer neuen Klasse von Osteoporose-Therapeutika. Die tägliche Behandlung mit Teriparatid führt zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte und einer signifikanten Abnahme vertebraler und nicht vertebraler Frakturen. Andere therapeutische Optionen für Osteoporose, wie die häufig eingesetzten Bisphosphonate, darunter *Alendronsäure* (Fosamax®), verhindern ebenfalls Knochenbrüche insbesondere durch eine Verlangsamung des Knochenbaus. Während das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Alendronsäure und anderen osteoporotischen Wirkstoffen bereits untersucht wurde, ist über die Kosteneffektivität von Teriparatid bisher wenig bekannt. Die Arzneimittelkosten sind höher als bei einer Bisphosphonat-Therapie, dazu kommen die Kosten für die subkutane Anwendung.

Studiendesign

Ziel dieser Studie war, bei Hochrisikopatientinnen den Kosten-Nutzen-Effekt einer Osteoporose-Therapie mit Teriparatid mit dem von Alendronsäure zu vergleichen. Herangezogen wurden drei große Studien:

- Study of osteoporotic fractures
- Fracture intervention trial
- Fracture prevention trial

Ausgewertet wurden postmenopausale weiße Frauen mit einer geringen Knochendichte und häufigen vertebralen Frakturen. Von folgenden drei Thera-

piemethoden der ersten Wahl wurde ein Kosten-Nutzen-Effekt ermittelt:

- Alendronsäure 10 mg/Tag über fünf Jahre
- Teriparatid 20 µg/Tag subkutan über zwei Jahre
- Teriparatid/Alendronsäure: Teriparatid 20 µg/Tag über zwei Jahre, gefolgt von Alendronsäure 10 mg/Tag über fünf Jahre

Verglichen wurden diese Therapieansätze mit einer herkömmlichen Osteoporose-Prophylaxe, bestehend aus Calciumsalzen oder Vitamin-D-Zusatz. Als Hauptstudienresultat wurden die Kosten pro qualitätsangepasstem Lebensjahr („Qaly“ = quality adjusted life year) definiert.

Ergebnisse

Eine Therapie mit Alendronsäure kostet im Vergleich zu einer herkömmlichen Osteoporose-Prophylaxe 11 600 US-Dollar pro qualitätsangepasstem Lebensjahr. Der Preis einer sequenziellen Teriparatid/Alendronsäure-Therapie liegt bei 156 500 US-Dollar pro Qaly. Eine Behandlung mit Teriparatid allein kostet 172 000 US-Dollar pro Qaly und ergab eine geringere Zunahme in den Qalys als eine Alendronsäure-Behandlung. Unklar ist derzeit noch, wie lange die Wirkung von Teriparatid nach Abbruch der Therapie anhält. Aber selbst bei einer angenommenen Wirkungsdauer von 15 Jahren nach Therapieende ist Teriparatid im Vergleich zu Alendronsäure weniger kosteneffektiv.

Das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer sequenziellen Teriparatid/Alendronsäure-Therapie im Vergleich zur alleinigen

Alendronsäure-Gabe würde unter folgenden Bedingungen auf weniger als 50 000 US-Dollar/Qaly zurückgehen:

- Wenn der Preis von Teriparatid um 60 % gesenkt würde.
- Wenn die sequenzielle Therapie auf Hochrisikopatientinnen mit einer extrem niedrigen Knochenmineraliendichte (T-Wert des Schenkelhalses $\leq -4,0$) beschränkt würde.
- Wenn kürzere Therapiezyklen mit Teriparatid die Frakturhäufigkeit ebenso reduzierten wie längere.

Fazit

Teriparatid ist ein vielversprechender neuer Wirkstoff für die Behandlung der Osteoporose. Therapien, die sich auf das Parathormon stützen, sind aber teurer als eine Alendronsäure-Gabe. Das vor kurzem zugelassene naturidentische Parathormon (Preoact®) ist etwas günstiger als Teriparatid, aber dennoch etwa um das 10fache teurer als eine Bisphosphonat-Therapie.

Insbesondere bei Frauen mit schwerer Osteoporose ist Teriparatid allein keine Behandlungsmethode der ersten Wahl: es ist teurer und bewirkt einen kleineren Anstieg in den Qalys als Alendronsäure allein.

Auch die sequenzielle Teriparatid/Alendronsäure-Therapie ist teuer, ihr Kosten-Nutzen-Effekt könnte unter bestimmten Bedingungen jedoch verbessert werden.

Auch andere Darreichungsformen, die derzeit getestet werden, wie beispielsweise eine intranasale Gabe, könnten die Kosteneffektivität von Parathormon-Therapien beeinflussen.

Quelle

Liu H, et al. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and Alendronsäure in women with severe osteoporosis. Arch Intern Med 2006;166:1209–17.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in klinischer Entwicklung

Thrombozytopenie

Nachfolgend werden zwei viel versprechende neue Ansätze zur Behandlung von Patienten mit Thrombozytopenie vorgestellt, die sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich bereits in Phase II bzw. III der klinischen Prüfung befinden.

AMG 531

Stoffgruppe

AMG 531 (Amgen) soll zur Behandlung von Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) eingesetzt werden (Abb. 1) [1]. Weitere Indikationen sind Chemotherapie-induzierte Thrombozytopenie und Thrombozytopenie bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen.

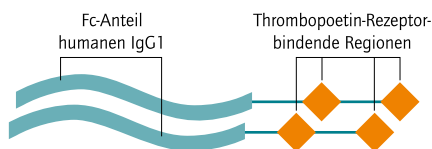


Abb. 1. Die Struktur des Fusionsproteins AMG 531 (schematisch)

Wirkungsmechanismus

Bei AMG 531 handelt es sich um ein rekombinant hergestelltes Fusionsprotein, bestehend aus dem Fc-Anteil von humanem IgG1 und vier Rezeptor-bindenden Regionen. AMG 531 führt nach Bindung an den humanen Thrombopoetin-Rezeptor in ähnlicher Weise wie Thrombopoetin zu einer beschleunigten Entwicklung von Megakaryozyten, den Vorläuferzellen von Thrombozyten [2]. Möglicherweise wird auch die Apoptose unreifer Megakaryozyten gehemmt.

Durch den Fc-Anteil wird die Halbwertszeit des Moleküls verlängert. Die Rezeptor-bindenden Regionen weisen keine Homologie mit endogenem Thrombopoetin auf; auf diese Weise soll die Entwicklung kreuzreaktiver Antikörper verhindert werden.

Pharmakokinetik

Subkutane Injektion (patientenindividuelle, körperrgewichtsadaptierte Dosierung, die sich an der Wirkung auf die Thrombozytenzahl orientiert; einmal wöchentliche Gabe).

Studien

- Phase III läuft (Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura)
- Phase II läuft (Patienten mit Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie, Patienten mit myelodysplastischen Syndromen)

Nebenwirkungen

Insbesondere Kopfschmerzen und eine vorübergehende Abnahme der Thrombozytenzahl nach Therapieende in den Studien wurden mit der Gabe von AMG 531 in Verbindung gebracht [3].

Besonderheiten, Kurzbewertung

In den Phase-I- und -II-Studien mit Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura erreichte ein großer Teil der Patienten nach 6-wöchiger Behandlung eine Thrombozytenzahl im vordefinierten Zielbereich von mindestens 50 000/ μ l (entsprechend mindestens dem 2fachen der Ausgangszahl) [z.B. 3, 4]. Dieser Effekt scheint auch über einen längeren Zeitraum (gezeigt beispielsweise für einen Zeitraum von 48 Wochen [5]) aufrecht zu erhalten zu sein. Die Therapie mit AMG 531 stellt eine neue (möglicherweise nebenwirkungsärmere) Alternative zur immunsuppressiven Behandlung von Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura dar. Das Problem der Bildung von Antikörpern, das zu einem Abbruch der Entwicklung

anderer Thrombopoetin-Rezeptor-stimulierender Substanzen geführt hatte, scheint umgangen zu sein. AMG 531 besitzt in den USA Fast-Track-Status.

Eltrombopag

Stoffgruppe

Eltrombopag (SB-497115; Glaxo-SmithKline) wird zur Behandlung von Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura entwickelt (Abb. 2) [6]. Weitere Indikationen sind beispielsweise Chemotherapie-induzierte Thrombozytopenie und Thrombozytopenie bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen.

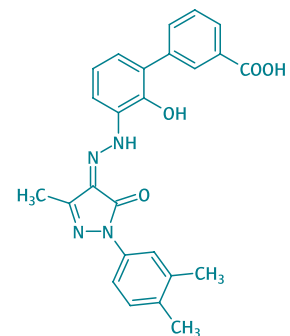


Abb. 2. Eltrombopag (SB-497115)

Wirkungsmechanismus

Eltrombopag ist ein nichtpeptidischer Thrombopoetin-Rezeptoragonist, der die Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten stimuliert [6]. Ab einer Dosis von 30 mg Eltrombopag täglich oral wurde bei Gesunden ein dosisabhängiger Anstieg der Thrombozytenzahl festgestellt [7].

Pharmakokinetik

Orale Gabe.

Studien

- Phase III läuft (Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura)

Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung gelten bislang Kopfschmerzen.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Die Ergebnisse aus der Phase II der klinischen Entwicklung von Eltrombopag zeigten einen Anstieg der Thrombozytenzahl auf mindestens 50 000/µl innerhalb von 6 Wochen Therapie bei einem Großteil der Patienten. Die Therapie mit Eltrombopag ist ein viel versprechender neuer Behandlungsansatz, der Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura alternativ zur immunsuppressiven Behandlung angeboten werden kann. Die Therapie ist möglicherweise nebenwirkungsärmer, von Vorteil ist die orale Gabe des Wirkstoffs. Es scheinen auch schwer zu behandelnde (z. B. insbesondere bereits splenektomierte) Patienten von der Therapie zu profitieren.

ren. Die Zulassung soll voraussichtlich Ende 2007 beantragt werden. Es laufen auch Studien zur Therapie der Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie sind viel versprechend: Die Thrombozytenzahl stieg, was die antivirale Behandlung ermöglichte [8].

Literatur

1. http://www.amgen.com/science/pipe_AMG531.html
2. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine* 2004;25:52-60.
3. Bussel JB, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
4. Newland A, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidbody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135:547-53.
5. Kuter D, et al. Lon-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 48-week update. *Blood* 2006;108: Abstract , 476.
6. Luengo JI, et al. Discovery of SB-497115, a small molecule thrombopoetin (TPO) receptor agonist for the treatment of thrombocytopenia. *Blood* 2004;104: Abstract 2910.
7. Jenkins J, et al. An oral, non-peptide, small molecule thrombopoietin receptor agonist increases platelet counts in healthy subjects. *Blood* 2004;104: Abstract 2916.
8. Mc Hutchinson JG, et al. Efficacy and safety of eltrombopag an oral platelet growth factor in subjects with HCV-associated thrombocytopenia: final results from a phase II multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, dose-ranging study. *AASLD* 2006.

am

Multiple Sklerose

T-Zell-gerichtete Therapie mit Fingolimod

Gibt es bald neben Natalizumab eine weitere neue Therapieoption zur Behandlung der schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose? In einer Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurde gezeigt, dass Fingolimod (FTY720) die Anzahl neuer Läsionen und die Schubrate deutlich senkt. Fingolimod ist oral verfügbar und hemmt die Migration von T-Lymphozyten.

Multiple Sklerose ist bei jungen Erwachsenen die häufigste nicht-traumatische neurologische Erkrankung. Dieser chronisch-entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) liegt vermutlich eine Autoimmunpathogenese zu Grunde. In den Lymphknoten werden Autoantigene von Oligodendrozyten den T-Lymphozyten präsentiert. Normalerweise werden diese Autoantigen-erkennenden T-Zellen, bevor sie in den Blutkreislauf gelangen, am Ort ihrer Zellreifung, dem Thymus, entfernt. Bei Patienten mit multipler Sklerose dagegen differenzieren diese autoreaktiven T-Zellen in peripheren Lymphknoten durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen zu Effektorzellen. Die dadurch aktivierten, autoimmunreaktiven T-Zellen gelangen in den Blutkreislauf, überwinden mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen die Blut-Hirn-Schranke und verursachen im Gehirn Entzündungsreaktionen, die die Myelinscheiden und Axone von Oligodendrozyten schädigen.

Seit August 2006 steht der monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri®) für die Therapie zur Verfügung. Natalizumab verhindert die α₄-Integrin-abhängige Adhäsion dieser T-Lymphozyten an Endothelzellen der Blutgefäße und hemmt damit den Übertritt ins Gehirn. Mit Fingolimod (Abb. 1) befindet sich nun ein Wirkstoff in klinischer Prüfung, der ebenfalls die Migration von T-Zellen beeinträchtigt, allerdings an anderer Stelle als Natalizumab. Bei Fingolimod handelt es sich um ein Derivat des aus dem Pilz *Isaria sinclairii* stammenden Wirkstoffs Myriocin. Fingolimod wird bei Eintritt in den Blutkreislauf schnell phosphoryliert und ähnelt dann *Sphingosin-1-phosphat* (S1P), für das fünf verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren bekannt sind (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ und S1P₅). Der auf Lymphozyten exprimierte S1P₁-Rezeptor reguliert die Migrationswege von T-Lymphozyten. Fingolimod verursacht eine irreversible Internalisierung dieser S1P₁-Rezeptoren und verhindert dadurch, dass autoimmunreaktive T-

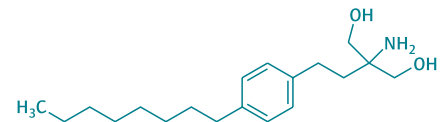


Abb. 1. Fingolimod (FTY720), ein von Novartis entwickelter Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulator

Lymphozyten die Lymphknoten verlassen und ins ZNS wandern können. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Multicenterstudie wurden 281 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose zu gleichen Teilen randomisiert wie folgt über 6 Monate behandelt:

- 1,25 mg Fingolimod
- 5 mg Fingolimod
- Plazebo

Primärer Endpunkt war die Gesamtzahl der mit Gadolinium-verstärkter, T₁-gewichteter Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellten Läsionen pro Patient als Maß für die entzündliche Krankheitsaktivität. Als klinisch relevanter Endpunkt wurde die Schubrate angegeben. Von den 250 Patienten, die diese sechsmonatige Behandlung abgeschlossen hatten, nahmen 98% weitere sechs Monate an einer Verlängerung der Studie teil. Dabei erhielten Patienten der Fingolimod-Gruppen weiterhin ihre bisherige Medikation, während Patienten der Plazebo-Gruppe randomisiert eine der beiden Fingolimod-Dosierungen zugeteilt bekamen. Untersucht wurde

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ergebnisse nach sechsmonatiger Behandlung mit Fingolimod in einer Phase-II-Studie mit Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (Auswahl) [nach Kappos L, et al. 2006]

	Plazebo (n=81)	Fingolimod 1,25 mg (n=83)	p-Wert vs. Plazebo	Fingolimod 5 mg (n=77)	p-Wert vs. Plazebo
Läsionen pro Patient* (Mittelwert±SD)	2,21 ± 4,3	1,29 ± 5,8	<0,001	0,27 ± 0,7	<0,001
Patienten ohne Läsionen [n]	38 (47%)	64 (77%)		63 (82%)	
Relative Verringerung der Schubrate vs. Plazebo (95%-Konfidenzintervall)		55% (18–75)		53% (14–74)	
Schubfreie Patienten [%]	66	86	0,003	86	0,004

SD=Standardabweichung

* mit Gadolinium-verstärkter, T₁-gewichteter Magnetresonanztomographie dargestellte Läsionen als Maß für die entzündliche Krankheitsaktivität

Tab. 2. Ergebnisse nach 12-monatiger Behandlung mit Fingolimod in der Verlängerung einer Phase-II-Studie mit Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (Auswahl): Patienten, die zunächst sechs Monate Plazebo erhalten hatten, wurden für die folgenden sechs Wochen randomisiert mit Fingolimod weiterbehandelt; Patienten der beiden Fingolimod-Gruppen setzten die Therapie fort [nach Kappos L, et al. 2006]

	Plazebo-Fingolimod 1,25 mg (n=28)	Plazebo-Fingolimod 5 mg (n=32)	Fingolimod 1,25 mg (n=62)	Fingolimod 5 mg (n=65)
Läsionen pro Patient* [n] (Mittelwert±SD) (Ausgangssituation Verlängerungsphase; nach 6 Monaten Therapie mit Plazebo oder Fingolimod)	2,9 ± 5,2	1,6 ± 2,6	1,2 ± 6,2	0,3 ± 0,6
Läsionen pro Patient* [n] (Mittelwert±SD) (nach 12 Monaten)	0,2 ± 0,6	0,4 ± 0,7	1,0 ± 6,4	0,2 ± 0,5
p-Wert (6 vs. 12 Monate)	<0,001	0,004	0,34	0,24
Patienten ohne neue Läsionen [n]	24 (86%)	22 (69%)	53 (85%)	57 (88%)
Auf ein Jahr bezogene Schubrate, Monate 0–6	0,70	0,69	0,36	0,32
Auf ein Jahr bezogene Schubrate, Monate 7–12	0,21	0,10	0,29	0,23

SD=Standardabweichung

* mit Gadolinium-verstärkter, T₁-gewichteter Magnetresonanztomographie dargestellte Läsionen als Maß für die entzündliche Krankheitsaktivität

hier vorwiegend die Veränderung in den genannten Endpunkten nach 12 Monaten Behandlung im Rahmen der Studie im Vergleich zum Zeitpunkt nach sechs Monaten Therapie. Die Verlängerung der Studie beendeten 227 Patienten.

Nach sechs Monaten war bei beiden Fingolimod-Gruppen sowohl die Anzahl der mit MRT gezeigten Läsionen als auch die Schubrate niedriger als in der Plazebo-Gruppe (Tab. 1). Während der Verlängerung der Studie blieb die Anzahl der Läsionen und die Schubrate in den beiden Gruppen, die kontinuierlich Fingolimod erhalten hatten, niedrig, während beide Parameter bei den Patienten, die nun statt Plazebo Fingolimod erhielten, abnahmen (Tab. 2). Häufige, dosisabhängige Nebenwirkungen bei der Gabe von Fingolimod waren eine vorübergehende Verringerung der Herzfrequenz in den ersten Stunden nach der ersten Dosis, ein erhöhter Blutdruck und die Obstruktion der Luftwege. Diese unerwünschten Wirkungen sind zwar S1P-vermit-

telt, möglicherweise aber nicht S1P₁-vermittelt und wären in diesem Fall durch einen selektiven S1P₁-Wirkstoff vermeidbar. Allerdings bestünde auch bei Wirkstoffen, die selektiv S1P₁-antagonistisch wirken würden, aufgrund der immunsuppressiven Wirkung die Gefahr einer erhöhten Infektanfälligkeit. In der vorliegenden Studie waren Infektionen der oberen Luftwege, insbesondere Nasopharyngitis, bei Patienten, die 5 mg Fingolimod erhalten hatten, häufiger als bei den Patienten, die 1,25 mg Fingolimod oder Plazebo erhalten hatten. Eine Langzeit-Anwendung könnte zudem die Gefahr opportunistischer Infektionen des ZNS bergen, da bedingt durch den Wirkungsmechanismus eine Immunüberwachung des ZNS fehlt. Während einer dreijährigen Kombinationstherapie mit Natalizumab und Interferon beta-1a erkrankten drei Patienten schwer an einer durch das JC-Virus, ein humanes Polyoma-Virus, verursachten multifokalen Leukoenzephalopathie. Diese zwar seltene, aber akut lebens-

bedrohliche Nebenwirkung könnte möglicherweise auch bei Therapie mit Fingolimod auftreten. Daneben trat bei der Therapie mit Fingolimod häufiger als bei Gabe von Plazebo eine klinisch asymptotische Erhöhung des Leberenzym Alanin-Aminotransferase auf. Im Moment wird Fingolimod in einer Phase-III-Studie in dieser Indikation untersucht. Nach Beendigung dieser Studie wird sich zeigen, ob es mit dem oral verfügbaren Fingolimod bald neben Natalizumab einen weiteren T-Lymphozyten-beeinflussenden Wirkstoff als Therapieoption bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose geben wird.

Quellen

Kappos L, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124–40.
 Massberg S, von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate – modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med* 2006;355:1088–91.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Leukämie

Nilotinib wirksam bei Imatinib-Resistenz

Nilotinib (vorgesehener Handelsname Tasigna®) hemmt wie Imatinib die BCR-ABL-Tyrosinkinase, die bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) hochreguliert ist. Die neue Substanz wirkt aber auch bei Imatinib-refraktären Patienten. Die Verträglichkeit des neuen Tyrosinkinase-Hemmers ist gut. So die Ergebnisse einer Phase-I-Studie.

Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) ist die Therapie der Wahl bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Mit zunehmender Behandlungsdauer entstehen jedoch Rezidive, die häufig durch Imatinib-resistente Zellen bedingt sind. Der neue Tyrosinkinase-Hemmer Nilotinib (Abb. 1) wurde in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit Imatinib-resistenter CML oder Philadelphia-Chromosom-positiver ALL untersucht.

Studiendesign

119 Imatinib-refraktäre Patienten (CML: n=106; [Ph+]-ALL: n=13) nahmen an der Dosisfindungsstudie teil. Die CML-Patienten befanden sich in verschiedenen Phasen der Erkrankung (chronische Phase: n=17, akzelerierte Phase: n=56, Blastenkrise: n=33). Folgende Nilotinib-Dosisgruppen wurden gebildet: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg und 1200 mg einmal täglich sowie 400 mg oder 600 mg zweimal täglich.

Die Patienten erhielten Nilotinib solange, bis nicht zu tolerierende unerwünschte Ereignisse bei der Therapie auftraten oder die Krankheit fortschritt. Primäre Studienziele waren Verträglichkeit und Sicherheit von Nilotinib.

Ergebnisse

11 von 12 Patienten (92%) in der chronischen Phase mit aktiver Erkrankung zeigten bislang ein komplettes hämatologisches Ansprechen. Von 33 Patienten in der Blastenkrise kam es bei 13 (39%) zu einem hämatologischen Ansprechen und bei 9 (27%) zu einem zytogenetischen Ansprechen. Von 46 Patienten in der Akzelerationsphase

hatten 33 (72%) eine hämatologische Remission, 22 zeigten ein zytogenetisches Ansprechen (48%).

Von den 13 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL sprachen nur 2 auf die Behandlung mit Nilotinib an (je 1 Patient mit partiellem bzw. komplettem hämatologischen Ansprechen).

Unter Nilotinib kam es häufig zu einer Myelosuppression, vorübergehender Hyperbilirubinämie und Hautausschlägen (Tab. 1). Toleriert wurde auch die höchste untersuchte Dosierung von 600 mg zweimal täglich. Mit einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich waren die Ansprechraten ähnlich, aber die Therapie wurde besser vertragen. So kamen Neutropenien bei 22% der Patienten mit 600 mg zweimal täglich gegenüber 9% der Patienten mit

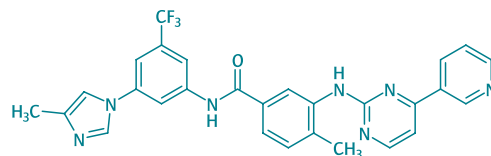


Abb. 1. Nilotinib

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen mit Nilotinib (>4%) bei 119 Patienten mit CML oder Ph+ALL

Unerwünschte Wirkung	Anteil Patienten [%]		Unerwünschte Wirkung	Anteil Patienten [%]	
	1, 2	3, 4		1, 2	3, 4
Grad	1, 2	3, 4	Grad	1, 2	3, 4
Hautausschlag	20	2	Alopezie	6	0
Juckreiz	15	2	Lipasen-Anstieg	0	5
Trockene Haut	12	0	Anstieg der ALT*- und/oder AST**-Werte	1	3
Obstipation	8	0	Hämatologische Toxizität		
Übelkeit und Erbrechen	8	0	Thrombozytopenie	1	20
Anstieg Bilirubin-Werte (gesamt und konjugiert)	5	3	Neutropenie	1	13
Müdigkeit	5	1	Anämie	3	6

*ALT = Alaninaminotransferase, **AST = Aspartat-Aminotransferase

Zur Therapie der CML mit Imatinib siehe Seite 142

400 mg zweimal täglich vor. Auch Hyperbilirubinämien waren bei der niedrigeren Dosierung seltener (11 vs. 3% für 600 mg vs. 400 mg Nilotinib jeweils zweimal täglich).

Fazit

Nilotinib ist wirksam bei Imatinib-refraktären CML-Patienten. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL ist die Wirksamkeit möglicherweise geringer. Die Verträglichkeit des neuen Tyrosinkinase-Hemmers ist gut. Für Phase-2-Studien wird eine Dosierung von 400 mg zweimal täglich mit der Möglichkeit zur Dosiserhöhung empfohlen.

Quelle

Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006;354:2542-51.

Bettina Martini, Memmingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Multiples Myelom

Thalidomid verbessert Ergebnis gegenüber Standardtherapie

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, ergeben sich durch die zusätzliche Gabe von Thalidomid zum Standardregime Melphalan plus Prednison Vorteile bei den Ansprechraten und beim ereignisfreien Überleben. Schwere Nebenwirkungen sind aber bei der Dreifach-Kombination häufiger.

Hintergrund

In der Behandlung des multiplen Myeloms gilt die Kombination von Melphalan und Prednison als Standard. Die Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation brachte Überlebensvorteile gegenüber der Standardtherapie, eignet sich aber eher für jüngere Myelom-Patienten, die lediglich ein Drittel der Patienten darstellen. Für Myelom-Patienten über 65 Jahre könnten sich durch die Gabe von Thalidomid Vorteile ergeben: In Kombination mit Dexamethason oder Chemotherapie entfaltet es additive und synergistische Wirkungen und führt zu einer deutlichen Tumoregression. Der Wirkungsmechanismus ist unklar, diskutiert werden beispielsweise eine Hemmung von Tumornekrosefaktor alpha und Unterdrückung der Angiogenese. Limitiert wird der Einsatz von Thalidomid durch Nebenwirkungen (z.B. tiefe Beinvenenthrombose, periphere Neuropathien). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss aufgrund der teratogenen Effekte eine Schwangerschaft und Konzeption ausgeschlossen werden. Trotzdem wird Thalidomid allein oder in Kombination zunehmend in der First-Line-Therapie für Myelome eingesetzt. Daten aus größeren randomisierten Studien hierzu fehlen allerdings noch weitgehend. Eine italienische Studie will diese Lücke füllen.

Design

Die Studie wurde mit Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom durchgeführt, die entweder älter als 65 Jahre waren oder Kontraindikationen für eine Stammzell-

transplantation hatten. Sie erhielten randomisiert entweder oral 4 mg/m² Melphalan und 40 mg/m² Prednison an den Tagen 1 bis 7 in sechs vierwöchigen Zyklen als Standardtherapie (n=126) oder zusätzlich während der sechs Zyklen und darüber hinaus als Erhaltungstherapie kontinuierlich oral 100 mg/Tag Thalidomid bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (n=129). Bei Unverträglichkeit konnte die Thalidomid-Dosis um die Hälfte reduziert werden. Primäres Studienziel war der Vergleich der klinischen Ansprechraten und das ereignisfreie Überleben in beiden Behandlungsgruppen.

Ergebnisse

Die Patienten mit zusätzlicher Thalidomid-Gabe zeigten höhere Ansprechraten und hatten ein längeres ereignisfreies Überleben als Patienten mit Standardtherapie. Die kombinierten Raten für komplettes oder partielles Ansprechen betragen für Melphalan/Prednison/Thalidomid 76,0% und für Melphalan/Prednison 47,6% (absolute Differenz 28,3%), die Raten für fast komplettes oder komplettes Ansprechen betragen 27,9% und 7,2%. Der Anteil der Patienten, die über zwei Jahre ereignisfrei lebten, lag bei 54% in der Melphalan/Prednison/Thalidomid-Gruppe und 27% in der Melphalan/Prednison-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] für die zusätzliche Thalidomid-Gabe 0,51; p=0,0006). Die Drei-Jahres-Überlebensraten betragen 80% für Melphalan/Prednison/Thalidomid und 64% für das Standardregime (HR für Melphalan/Prednison/Thalidomid 0,68, p=0,19).

48% der Patienten mit Thalidomid-Therapie erlitten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 verglichen mit 25% ohne Thalidomid-Therapie. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Melphalan/Prednison/Thalidomid-Gruppe waren hämatologische Toxizitäten (29 Patienten), Thromboembolien (13), Infektionen, vor allem Pneumonien (12), und periphere Neuropathien (10). Nach Einführung einer Enoxaparin-Prophylaxe reduzierte sich die Thromboembolie-Rate von 20% auf 3% (p=0,005).

Fazit und Kommentar

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom steigert die zusätzliche Gabe von Thalidomid zum Standardregime die Therapieeffizienz. Verglichen mit dem Melphalan/Prednison-Regime ergeben sich höhere Ansprechraten und ein längeres progressionsfreies Überleben. Die Drei-Jahres-Überlebensraten betragen unter Melphalan/Prednison/Thalidomid 80% und ohne Thalidomid 64%. Allerdings waren in der Gruppe mit zusätzlicher Thalidomid-Gabe schwerwiegende Nebenwirkungen häufiger. Es kam in den ersten acht Monaten zu mehr Todesfällen durch Nebenwirkungen (vor allem kardiovaskulären Todesfällen und Todesfällen aufgrund von Pneumonien). Durch ein besseres Management dieser Nebenwirkungen (z.B. rechtzeitige Antibiotika-Gabe, Thrombose-Prophylaxe) müssten sie sich aber minimieren lassen. So reduzierte die während der Studienphase eingeführte Enoxaparin-Prophylaxe die Thromboembolie-Inzidenz deutlich. Bei 12 Patienten wurde die Thalidomid-Erhaltungstherapie wegen Grad-2-Polyneuropathien auf 50 mg/Tag reduziert, bei 9 der Patienten verbesserten oder stabilisierten sich die Symptome daraufhin. Möglicherweise kann generell auch mit geringeren Thalidomid-Dosen eine Langzeit-Erhaltungstherapie bei guter Verträglichkeit

durchgeführt werden – das zeigen auch Daten aus anderen Studien. Die bisher vorliegenden Ergebnisse mit einer (zusätzlichen) Thalidomid-Gabe bei Patienten mit multiplen Myelom erscheinen trotz der hohen Nebenwirkungsrate viel versprechend. Allerdings muss abgewartet werden, ob auch das Überleben verlängert wird. In der vorliegenden Studie war die Nachbeobachtungszeit rela-

tiv kurz, so dass dazu noch keine Angaben gemacht werden können. Zurzeit laufen Studien zum multiplen Myelom mit weiteren neuen Substanzen und Regimes, beispielsweise mit dem Thalidomid-Analogen Lenalidomid und dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib sowie Studien zum Ersatz von Melphalan durch Cyclophosphamid.

Quellen

- Palumbo A, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–31.
- Kumar S. Progress in the treatment of multiple myeloma. *Lancet* 2006;367:791–2.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Betablocker

Kein erhöhtes Risiko für Depressionen nach einem Herzinfarkt

Bei Patienten, die nach einem Herzinfarkt Betablocker erhielten, wurde im ersten Jahr nach dem Ereignis kein erhöhtes Auftreten von depressiven Symptomen oder Störungen beobachtet.

Hintergrund

Beim Einsatz von Betablockern bleiben trotz ihres Nutzens beispielsweise bei Herzinfarkt-Patienten Befürchtungen über Nebenwirkungen, insbesondere *neuropsychologische Effekte*. Bereits 1967 wurde über eine auffallend große Häufigkeit von Depressionen bei Patienten mit Bluthochdruck berichtet, die mit Propranolol (z.B. Dociton®) als Antiarrhythmikum therapiert wurden. Es wurde vermutet, dass insbesondere die lipophileren Betablocker, die die Blut-Hirn-Schranke schneller passieren, Depressionen auslösen können.

Studienziel und -design

Aufgrund der zwingenden Indikation für Betablocker nach einem Herzinfarkt und der starken Verbindung zwischen Depressionen nach einem Herzinfarkt und schlechter kardiovaskulärer Prognose wurde die Studie auf Herzinfarkt-Patienten beschränkt. Es wurden die Daten von zwei großen in den Niederlanden durchgeführten Studien berücksichtigt (DepreMI=Depression and myocardial infarction study; MIND-IT=Myocardial infarction and depression-intervention trial). Die Studiengruppe umfasste 254 Herzinfarkt-Patienten mit Betablocker und 127 ohne Betablocker. Die Charakteristika der Patienten waren weitgehend vergleichbar. Patienten ohne Betablocker

unterschieden sich von Patienten mit Betablocker in den Punkten chronisch obstruktive Lungenerkrankungen ($p < 0,01$), Einnahme von Digitalis-Präparaten ($p = 0,05$) und Einsatz von Betablockern vor dem Myokardinfarkt ($p = 0,01$).

Die depressiven Symptome wurden mit Hilfe der Beck-Depressions-Skala zu Studienbeginn sowie drei, sechs und 12 Monate nach dem Herzinfarkt bestimmt. Depressive Störungen wurden mit einem standardisierten internationalen diagnostischen Interview ermittelt.

Studienergebnis

Metoprolol war der am häufigsten verordnete Betablocker (77%), nur 7% aller eingesetzten Betablocker waren hydrophil. Bradyarrhythmien zählten zu den häufigsten Gründen (28%) dafür, dass kein Betablocker verschrieben wurde, gefolgt von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (4%). Von den Patienten, die bei der Entlassung aus dem Krankenhaus mit einem Betablocker behandelt wurden, wurde bei 12% die Medikation nach der Entlassung abgesetzt (bei 4% innerhalb von drei Monaten, bei 8% innerhalb eines Jahres nach dem Herzinfarkt). Bei 23% der Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach dem Herzinfarkt Dosisanpassungen vorgenommen, 6%

wurden auf einen anderen Betablocker umgestellt.

Zwischen Nicht-Anwendern und Anwendern von Betablockern wurden *keine signifikanten Unterschiede* in depressiven Symptomen oder Störungen festgestellt. Dieses Ergebnis änderte sich auch nach Berücksichtigung verschiedener Faktoren (z.B. depressive Symptome in der Ausgangssituation) nicht. Ein Trend zu höheren Werten auf der Beck-Depressions-Skala wurde allerdings bei Patienten beobachtet, die Betablocker über längere Zeit oder in höherer Dosierung einnahmen.

Fazit

In dieser Studie, die standardisierte Messmethoden für die Depression verwendete, wurde bei Herzinfarkt-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach dem Infarkt kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Betablockern und dem Auftreten von depressiven Symptomen und Störungen beobachtet. Aufgrund ihrer nachgewiesenen Vorteile bei der kardialen Morbidität und Sterblichkeit sollten Ärzte nicht zögern, Betablocker nach einem Herzinfarkt einzusetzen. Allerdings sollten die Effekte einer Langzeittherapie und die Auswirkungen von hohen Dosen auf den depressiven Formenkreis weiter untersucht werden.

Quelle

- Van Melle JP, et al. Betablockers and depression after myocardial infarction. A multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2209–14.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Kardioverter-Defibrillatoren in der Sekundärprävention

Amiodaron zusätzlich zu Betablockern reduziert Schockrate

Patienten, die aufgrund von Kammertachykardien oder Kammerflimmern einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) erhalten, werden durch Amiodaron plus einer Standardtherapie mit Betablockern besser vor Defibrillator-ausgelösten Schocks bewahrt als durch eine Betablocker-Monotherapie. Die dadurch gesteigerte Lebensqualität der Patienten muss gegen die Nebenwirkungen einer Amiodaron-Gabe vor allem auf Schilddrüse und Lunge abgewogen werden.

Hintergrund

Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) wirken bei Patienten mit wiederkehrenden ventrikulären Arrhythmien durch Abgabe eines elektrischen, die potenziell tödlichen Arrhythmien beendenden Schocks letalitätssenkend. Diese Schocks sind aber für die Patienten schmerzhaft und mit einer deutlich verminderten Lebensqualität verbunden. Besonders ärgerlich sind zusätzliche „ungerechtfertigte“ Stromstöße bei Auftreten von Vorhofarrhythmien. Es liegt daher nahe, den Patienten durch die Gabe eines Antiarrhythmikums (zusätzlich zur antiadrenergen Betablocker-Standardtherapie) diese Schockerlebnisse möglichst zu ersparen. In einer Studie wurde deshalb der Schock-präventive Effekt von Amiodaron (z. B. Cordarex®) mit dem von Sotalol (z. B. Sotalax®) oder einer alleinigen Betablocker-Therapie bei Patienten mit implantierten Defibrillatoren in der Indikation der

sekundären Arrhythmie-Prävention verglichen.

Design

Einbezogen in die randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie waren 412 Patienten mit einer induzierbaren oder spontan auftretenden ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern, denen ein Kardioverter-Defibrillator neu implantiert worden war. Sie erhielten randomisiert über ein Jahr:

- Amiodaron (Erhaltungsdosis 200 mg täglich) plus Betablocker,
 - Sotalol (Standarddosierung 240 mg täglich) oder
 - Betablocker ohne Antiarrhythmika.
- Als Betablocker wurden Metoprolol (empfohlene Dosierung 100 mg/d), Carvedilol (empfohlene Dosierung 50 mg/d) oder Bisoprolol (empfohlene Dosierung 10 mg/d) eingesetzt. Primäres Studienziel war die Abgabe eines Defibrillator-Schocks aus irgendeinem Grund.

Ergebnisse

Schocks traten in einem Jahr bei 41 Patienten (38,5%) unter einer alleinigen Betablocker-Therapie auf, bei 26 (24,3%) unter der Sotalol-Therapie und bei 12 (10,3%) unter Amiodaron plus Betablocker (Abb. 1). Ein reduziertes Schockrisiko wurde sowohl unter der Amiodaron-Betablocker-Behandlung als auch unter der Sotalol-Gabe im Vergleich zu einer alleinigen Betablocker-Gabe beobachtet (Hazard-Ratio [HR] 0,44; $p < 0,001$). Die Amiodaron-Betablocker-Kombination reduzierte signifikant das Schockrisiko im Vergleich zu Betablockern (HR 0,27; $p < 0,001$) und zu Sotalol (HR 0,43; $p = 0,02$). Für die Sotalol-Therapie ergab sich ein Trend zugunsten einer Schockreduktion im

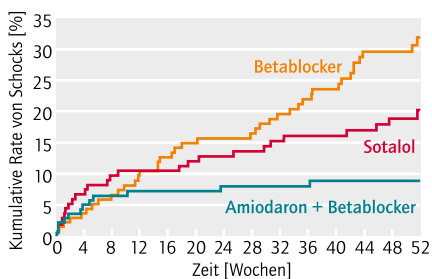
Vergleich zur Betablocker-Monotherapie (HR 0,61; $p = 0,55$).

In der Amiodaron-Gruppe hatten zum Studienende nach einem Jahr 18,2% das Medikament abgesetzt, in der Sotalol-Gruppe 23,5% und in der Betablocker-Monotherapiegruppe 5,3% (die meisten Patienten standen aber bereits vor Studienbeginn unter Betablocker-Behandlung). In der Amiodaron-Gruppe ergaben sich erhöhte Raten für Nebenwirkungen auf Schilddrüse (Hypothyreose 4,3%, Hyperthyreose 1,4%) und Lunge (5%). Torsades de Pointes traten bei keinem der Studienteilnehmer auf.

Diskussion und Fazit

Insgesamt zeigte sich eine Kombination von Amiodaron plus Betablocker bei Patienten mit Kardioverter-Defibrillator aufgrund von Kammertachykardie und Kammerflimmern einer Betablocker-Monotherapie und einer Sotalol-Monotherapie in der Reduktion der Schockabgabe durch das Gerät als überlegen. Für Sotalol errechnete sich ein Trend zugunsten einer Schockreduktion. Die Risikoreduktion betraf „berechtigte“ und „unberechtigte“ Schocks gleichermaßen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit einer Defibrillator-Implantation zur Primärprävention ist aufgrund der bei diesen Patienten reduzierten Schockhäufigkeit allerdings nicht möglich.

Der antiarrhythmische Effekt von Amiodaron auf Kammer und Vorhof dürfte außer auf die antiarrhythmischen Wirkungsqualitäten auch auf eine direkte Sinusknotenrhythmus-Normalisierung und die damit verbundene Reduktion der Herzfrequenz zurückzuführen sein. Erkauft wird dieser Vorteil aber mit den bekannten Nebenwirkungen von Amiodaron auf Lunge, Schilddrüse und Haut, zusätzlich treten häufiger symptomatische Bradykardien auf. Es müssen also Vor- und Nachteile einer Amiodaron-Gabe im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden. Gedacht werden sollte dabei auch an die proarrhythmischen Effekte von Amiodaron und die Tatsache, dass das Medika-



Patienten [n]					
Betablocker	138	119	109	91	42
Sotalol	134	118	108	94	35
Amiodaron + Betablocker	140	124	115	106	56

Abb. 1. Kumulative Rate von durch Kardioverter-Defibrillatoren ausgelösten Schocks bei Therapie mit Betablocker, Sotalol oder Amiodaron plus Betablocker ($p < 0,001$ für Amiodaron + Betablocker vs. Betablocker allein)

ment möglicherweise die Defibrillationsschwelle anhebt, so dass im ungünstigsten Fall ein Schock keine Auswirkungen mehr auf das Flimmern der Kammern hat. Eine generelle Empfehlung einer Amiodaron-Gabe zusätzlich zu einer Betablocker-Standardtherapie für

Defibrillator-Patienten mit Kammer-tachykardien und Kammerflimmern kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Quellen

Connolly SJ, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for

prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators. The OPTIC study: a randomized trial. JAMA 2006;295:165–71.
Page RL. Antiarrhythmic drugs for all patients with an ICD? JAMA 2006;295:211–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Begutachtung von Kongress-Abstracts

Hoher Bias in offenen Verfahren

Werden wissenschaftliche Abstracts für die Präsentation auf einem US-amerikanischen Kongress in einem offenen Verfahren begutachtet, werden Arbeiten aus Ländern wie den USA und anderen englischsprachigen Nationen sowie Arbeiten aus angesehenen Forschungseinrichtungen bevorzugt. In verblindeten Begutachtungen reduziert sich dieser Bias deutlich.

Hintergrund

Über die Annahme oder Ablehnung eines Kongressbeitrags wird häufig im Rahmen eines „Peer-Review-Verfahrens“ entschieden. In diesem Verfahren sollen Experten den wissenschaftlichen Wert und die Qualität der Arbeit beurteilen. In die Expertenbewertung gehen jedoch – bewusst oder unbewusst – weitere Faktoren mit ein, so das Herkunftsland oder das Prestige der Universität. Um diesen „Reviewer-Bias“ zu reduzieren, werden deshalb die Arbeiten häufig verblindet weitergereicht, das heißt, Autor und Anschrift sind für den Gutachter nicht erkennbar. In einer Studie wurde untersucht, ob diese Verblindung tatsächlich den Reviewer-Bias vermindern kann.

Design

Als Modell diente die Abstract-Begutachtung für die jährlich stattfindenden American Heart Association's Scientific Sessions, bei der rund 4000 Forschungsabstracts präsentiert werden. In den Jahren 2000 und 2001 fand die Begutachtung der Abstracts offen statt, in den Jahren 2002 bis 2004 verblindet. Die Abstracts wurden jeweils kategorisiert nach Herkunftsland, nicht-US-amerikanische Abstracts zusätzlich noch nach der offiziellen Sprache des Herkunftslands (Englisch oder nicht Englisch), Prestige der Forschungseinrichtung, Geschlecht des Autors sowie

Art der Forschungseinrichtung (Universität, Behörde, Firma). Untersucht wurde die Wahrscheinlichkeit der Akzeptanz eines Abstracts während der offenen und der verblindeten Review-Phase in Abhängigkeit von diesen Kriterien.

Ergebnisse

Im Durchschnitt wurden jedes Jahr 13 455 Abstracts eingereicht und davon 28,5% angenommen. Während des offenen Review-Verfahrens wurden 40,8% der US-amerikanischen und 22,6% der nicht-US-amerikanischen Abstracts akzeptiert (relatives Risiko [RR] 1,81), in den Jahren mit verblindeter Bewertung 33,4% der US-Abstracts und 23,7% der Abstracts aus Nicht-USA-Staaten (RR 1,41; $p < 0,001$ für den Vergleich zwischen den beiden Review-Perioden). Unter den nicht aus den USA stammenden Abstracts wurden während der offenen Begutachtungsverfahren 31,1% aus anderen Englisch sprechenden Ländern akzeptiert und 20,9% aus nicht englischsprachigen Ländern (RR 1,49), während der verblindeten Phase waren es 28,8% und 22,8% (RR 1,26; $p < 0,001$). Eingereichte Arbeiten von US-Institutionen mit hohem Prestige wurden im offenen Review zu 51,3% angenommen, Arbeiten von Institutionen ohne Prestige zu 32,6% (RR

1,57), in der Phase der Blind-Reviews betrug die Quoten 38,8% und 29,0% (RR 1,34; $p < 0,001$).

Fazit und Kommentar

Wird ein Begutachtungsverfahren für Abstracts verblindet durchgeführt, reduzieren sich signifikant die in den offenen Reviews festgestellten Zusammenhänge zwischen Akzeptanz und Abstract-Charakteristika, die primär nichts mit Wert und Qualität der Arbeit zu tun haben. Ein verblindetes Review-Verfahren kann damit zumindest zum Teil den „Reviewer-Bias“ reduzieren.

Der während der Blindphase immer noch bestehende Unterschied in der Akzeptanz zugunsten von US-amerikanischen Arbeiten und Arbeiten aus englischsprachigen Ländern sowie von angesehenen Forschungseinrichtungen kann zum einen wohl auf tatsächlich vorhandene Qualitätsunterschiede in den wissenschaftlichen Arbeiten zurückgeführt werden. Ganz ausschließen lässt sich aber ein Reviewer-Bias auch in der Blindphase nicht. Die Gutachter können in vielen Fällen auch ohne Kenntnis von Namen und Forschungsstelle die Autoren der Arbeit anhand der Themen oder der bearbeiteten Fragestellungen „erraten“ – in zwei diesbezüglichen Untersuchungen lag die „Trefferquote“ zwischen 20 und 60%.

Quelle

Ross JS, et al. Effect of blinded peer review on abstract acceptance. JAMA 2006;295:1675–80.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Pneumokokken-Impfung

Weniger Pneumokokken-Infektionen bei Kindern

Eine Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (Prevenar®) kann mehr als 70 % der invasiven Pneumokokken-Infektionen bei Kindern unter fünf Jahren in Deutschland verhindern. Dies ergab eine prospektive aktive Surveillance-Studie, die 1997 begonnen wurde.

Der grampositive Erreger *Streptococcus pneumoniae* verursacht Meningitis, Pneumonie und Bakteriämien insbesondere bei kleinen Kindern. Um die Epidemiologie invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern im Alter bis zu 15 Jahren in Deutschland zu erheben, wurde 1997 vor der Einführung der Pneumokokken-Impfung mit Prevenar® eine entsprechende epidemiologische Studie initiiert.

Methoden

Alle Kinderkliniken in Deutschland wurden gebeten, monatlich alle Fälle neu diagnostizierter invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren zu melden. Ebenso waren alle mikrobiologischen Laboratorien, die Kinderkrankenhäuser ver-

sorgten, hierzu aufgerufen. Die Laboratorien wurden ferner gebeten, Isolate an das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen zu schicken. Dort wurden die Spezies diagnostiziert, die antimikrobielle Empfindlichkeit untersucht und eine Serumtypisierung durchgeführt.

Ergebnisse

Zwischen Januar 1997 bis Dezember 2002 wurden insgesamt 2 673 Fälle von invasiver Pneumokokken-Erkrankung registriert. Von Januar bis Juni 2003 wurden 259 Fälle von den Krankenhäusern und in den Jahren 2003 und 2004 772 Fälle von den Laboratorien gemeldet. Die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern unter zwei Jahren stieg von 18,2 im

Jahr 1997 auf 21,4 im Jahr 2002 pro 100 000 Kinder.

Die Inzidenz einer durch Pneumokokken ausgelösten Meningitis in der gleichen Altersgruppe lag bei 7,6 pro 100 000 Kinder im Jahr 2002.

Vorherrschende Serotypen waren 14 (26,5 %), 23F (7,2 %), 6B (6,8 %), 1 (6,6 %), 19F (6,5 %), 18C (6,2 %) und 7F (6,1 %). 70,1 % der Serotypen bei den Kindern unter fünf Jahren wurden durch die 7-valente Pneumokokken-Konjugat-Vakzine abgedeckt. Bei Einschluss der Serotypen 1, 5, 3, 7F, 19A und 6A lag die Abdeckungsrate zwischen 82,4 und 83 %.

Die Resistenzrate von Benzylpenicillin stieg von 1,4 % im Jahr 1997 auf 8,6 % im Jahr 2004, für Makrolide von 12,5 % im Jahr 1997 auf 29,8 % im Jahr 2004.

Quelle

Reinert et al. Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Disease in Children in Germany, 1997–2004. 46 ICAAC, San Francisco, 27. bis 30. September 2006.

sh

Akutes Koronarsyndrom

Welche Patienten profitieren von Glykoprotein-Rezeptorantagonisten?

Von einer Therapie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban profitieren insbesondere Patienten mit akutem Koronarsyndrom und hohem Risiko. Derzeit wird untersucht, ob eine so genannte Downstream-Dosierung mit Tirofiban die Therapieergebnisse im Vergleich zur bisherigen Upstream-Dosierung verbessert, wie bei einem MSD-Satellitensymposium auf dem World Congress of Cardiology 2006 Anfang September in Barcelona berichtet wurde.

Die instabile Angina pectoris und der Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) gehören zu den häufigsten kardialen Gründen für eine Krankenhausaufnahme. Das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung

unterscheidet sich vom Herzinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) unter anderem durch folgende Parameter:

- Viermal häufiger
- Mehr ältere Patienten
- Mehr Frauen als Männer

- Mehr Diabetiker
- Häufiger Patienten mit metabolischem Syndrom
- Häufiger Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen
- Häufiger Patienten mit Hyperlipidämie

Es zeichnet sich durch eine geringere Frühsterblichkeit (innerhalb der ersten 30 Tage) und eine höhere Spätsterblichkeit aus.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass verschiedene Marker zur Risikostratifizierung der Patienten mit akutem Koronarsyndrom geeignet sind. Einer der bekanntesten Biomarker ist *Troponin*. Das *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ist ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist. Ferner sind hohe *Blutglucose*



Konzentrationen mit einem Anstieg der Sterblichkeit verknüpft. Ein Biomarker für entzündliche Prozesse ist die *Myeloperoxidase*, die eine Dysfunktion des Endothels anzeigt und einen erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bedeutet. Zu den neuen Biomarkern gehören das Pregnancy associated plasmaprotein A (PAPP-A), der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) und die sekretorische Phospholipase A₂ (sPLA₂), für die ebenfalls gezeigt wurde, dass sie unabhängige Risikofaktoren für Tod oder Infarkt bei Patienten mit instabiler Angina pectoris sind.

Amerikanische und europäische Leitlinien empfehlen eine *Risiko-Stratifizierung* zur Optimierung der Behandlung. Patienten mit höherem Risiko erhalten eine invasive Therapie in Kombination mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, während bei Patienten mit niedrigerem Risiko eine konservative Strategie möglich ist. Die Langzeittherapie besteht aus Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel, CSE-Hemmer, Betablocker und/oder ACE-Hemmer.

Die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten ist beim akuten Koronarsyndrom eines der Schlüsselereignisse. Sie beeinflusst das klinische Ergebnis und die Prognose der Patienten nachhaltig. Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sind die stärksten spezifischen Inhibitoren der Thrombozytenaktivierung. In-vitro-Daten, denen eine Dosierung von Tirofiban (Aggrastat®) nach TARGET zugrunde lag, deuten darauf hin, dass die TARGET-Dosierung die Thrombozytenaktivierung möglicherweise nicht genügend hemmt. Daher wurden verschiedene Studien mit einer so genannten Downstream-Dosierung durchgeführt, in der die Patienten unmittelbar vor der Koronarintervention eine Bolus-Dosis von 25 µg pro kg Körpergewicht Tirofiban erhielten, gefolgt von einer 18-stündigen Infusion von 0,15 µg/kg. In der ADVANCE-Studie erhielten 202 Hochrisiko Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Koronarintervention entweder Tirofiban als Downstream-Dosierung oder Plazebo zusätzlich zur üblichen thrombozytenfunktionshemmenden Behandlung. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation des Zielge-

fäßes oder Behandlung mit einem GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten aufgrund einer thrombotischen Komplikation) war nach 6 Monaten in der Verumgruppe signifikant seltener ohne verstärkte Blutungsneigung.

In der im Februar 2006 veröffentlichten Everest Studie erhielten 93 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und hohem Risiko randomisiert

- Tirofiban in der bisherigen Anwendung (Upstream) (n = 32)
- Tirofiban direkt vor PCI (Downstream) (n=30)
- Abciximab direkt vor PCI (Downstream) (n = 31)

In dieser Studie zeigte sich, dass mit Upstream-Tirofiban eine verbesserte Gewebepfusion erreicht und die Schädigung des Herzmuskelgewebes verzögert werden konnte. Möglicherweise war der günstige Effekt darauf zurückzuführen, dass hierbei Tirofiban schon einige Zeit vor dem invasiven Eingriff seine Wirkung entfalten konnte. Zwischen der Downstream-Gabe von Tirofiban und Abciximab fanden sich keine Unterschiede. Diese Ergebnisse unterstützen also die Strategie, Tirofiban bei diesen Patienten möglichst frühzeitig zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und Heparin einzusetzen.

Therapie der chronischen Hepatitis B

Frühe Abnahme der Virusmenge unter Telbivudin

Mit Telbivudin steht ab 2007 vermutlich ein neues Nucleosidanalogue zur Therapie der chronischen Hepatitis B zur Verfügung, mit dem eine stärkere frühzeitige Senkung der Virusmenge erreicht werden kann, so das Ergebnis eines von Novartis Pharma GmbH und Idenix Germany GmbH veranstalteten Pressegesprächs im Rahmen der DGVS-Tagung im September 2006 in Hannover.

Die Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion gehört zu den gefährlichsten Infektionskrankheiten der Welt und steht als Todesursache an neunter Stelle. Unbehandelt führt die chronische HBV-Infektion zu einer Leberzirrhose oder einem Leberzellkarzinom.

Bis vor einigen Jahren standen für die Behandlung der chronischen Hepatitis B nur Interferone zur Verfügung. Erst in den letzten Jahren haben Nucleosid- und Nucleotidanaloga Einzug gehalten

Tirofiban Downstream (HDB = Hochdosis-Bolus)

Initial i. v. Bolus von 25 µg/kg über 3 Minuten 10 Minuten vor der Intervention, dann Erhaltungsdosis von 0,15 µg/kg pro Minute bis zu 12 h

Tirofiban Upstream

Initial Infusion von 0,4 µg/kg pro Minute über 30 Minuten, dann Erhaltungsdosis von 0,1 µg/kg pro Minute bis zu 12 h

In weiteren Studien sollen die Wirkungen und Nebenwirkungen von Downstream-Tirofiban weiter untersucht werden.

Quellen

- Eugene Braunwald, Leonardo Bolognese, Christian Hamm, Satellitensymposium „Developing a new standard of care with GPIIb/IIIa therapy“, veranstaltet von MSD im Rahmen des World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, 2. September 2006.
- Bolognese L, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. The everest trial. *JACC* 2006;47:522-8.
- Danzi GB, et al. Downstream administration of a high-dose tirofiban bolus in high-risk patients with unstable angina undergoing early percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006;107:241-6. sh

in die Behandlung der chronischen Hepatitis integriert wurde. Ein neues Nucleosidanalogon, das im Laufe dieses Jahres zur Verfügung stehen dürfte, ist *Telbivudin*. In der GLOBE-Studie (Global leadership and organizational behaviour effectiveness) wurden beide Substanzen bei 1367 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B miteinander verglichen. 921 Patienten waren HBeAg-positiv und 446 HBeAg-negativ. Ein HBeAg-negativer Status signalisiert einen ungünstigen Krankheitsverlauf, es entwickelt sich häufiger eine Leberzirrhose und es kommt seltener zu einer spontanen Remission. Die 1-Jahresdaten dieser Phase-III-Studie zeigen, dass Telbivudin Lamivudin überlegen ist, und zwar sowohl in der antiviralen Wirksamkeit als auch die Resistenzentwicklung. Nach einem Jahr konnte mit Telbivudin eine Senkung der HBV-DNS unter die Nachweisgrenze in der Polymerase-Kettenreaktion bei 60% der Patienten erreicht werden, bei der Gabe von Lamivudin dagegen nur bei 40%. Außerdem kam es bei der Therapie mit Telbivudin signifikant seltener zu einer HBV-Resistenz, nämlich nur bei 3% der Patienten gegenüber 8% in der Lamivudin-Gruppe. Beim Therapievergleich sind die Vergleichswerte

5% bei Telbivudin- vs. 13% bei Lamivudin-Gabe. Zusätzlich fand sich auch ein positiver Trend in der Normalisierung der Transaminasen und der Eliminierung von HBeAg, der jedoch die statistische Signifikanz verfehlte.

Die Studienergebnisse nach 2 Jahren bestätigen die Überlegenheit von Telbivudin. So war nach 76-wöchiger Therapie bei 69% der HBeAg-positiven Patienten die HBV-DNS unter die Nachweisgrenze gesenkt, bei Lamivudin-Gabe dagegen nur bei 41%. Auch konnten die Transaminasen häufiger normalisiert werden (78% vs. 68%) und häufiger das HBeAg eliminiert werden (40% vs. 26%). In der Verträglichkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nucleosidanaloga.

Darüber hinaus konnten die Ergebnisse der GLOBE-Studie zeigen, dass die *frühzeitige Senkung* der Virusmenge für die *Prognose* und den Verlauf der Erkrankung entscheidend ist. 95% der HBeAg-positiven Patienten, bei denen bereits in der 24. Woche die HBV-DNS-Konzentration unter der Nachweisgrenze lag, waren auch nach einem Jahr noch PCR-negativ. Bei den HBeAg-negativen Patienten war dies bei 96% der Fall. Auch sprechen die Zwischen-

Zur Therapie der Hepatitis B mit Entecavir siehe Seite 126

ergebnisse dafür, dass eine frühe virale Suppression mit einer *niedrigeren Resistenzentwicklung* und einer *hohen HBeAg-Serokonversion* einhergeht. Weniger als 1% der HBeAg-positiven Patienten und keiner der HBeAg-negativen Patienten entwickelte nach einem Jahr eine Resistenz. Außerdem wiesen 39% der HBeAg-positiven Patienten nach einem Jahr eine HBeAg-Serokonversion auf. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die frühe virale Suppression als prognostische Erfolgsparameter für das therapeutische Ansprechen gewertet werden kann.

(Am 22. Februar 2007 hat das CHMP die europäische Zulassung von Telbivudin [Sebivo®] befürwortet.)

Quelle

Dr. Markus Cornberg, Hannover, Prof. Dr. Hans Ludger Tillmann, Leipzig. Pressegespräch „Individualisierte Therapie chronische Hepatitis B: Stellenwert neuer Nucleosidanaloga“, veranstaltet von den Firmen Novartis Pharma GmbH und Idenix Germany GmbH anlässlich der 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Hannover, 16. September 2006.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Anzeigen

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

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

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt,
Tel. (0 22 35) 77 07 54, Fax (0 22 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@
wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Hinweise

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



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart