AMT

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 1
Januar 2005

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
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Beirat
Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. 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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart
Medikationsfehler in deutschen Krankenhäusern 1

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Kurt Possinger und Anne C. Roever, Berlin
Gefitinib in der Onkologie 2

Susanne Liptay, Ulm, und Stefan Burdach, München
Racecadotril 7
Enkephalinase-Inhibitor zur Behandlung der akuten Diarrhö bei Säuglingen und Kindern

Übersichten

Nils Keiner, Verena Handwerk und Dominic Fenkse für die AABG-Arbeitsgruppe der ADKA e. V.
Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta$_2$-Sympathomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale 11
Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim
Therapie schwerer Pneumonien bei hospitalisierten Patienten 19
Stellenwert der modernen Breitspektrum-Antibiotika

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 29
Schwere Infektionen: Beta-Lactam-Monotherapie reicht aus
DETAIL-Studie: Enalapril und Telmisartan wirken nephroprotektiv
Knochenbrüche: Homocystein-Konzentration als Risikofaktor

Nebenwirkungen 31
Schlaganfall: Risiko durch Serotonin-Agonisten in der Migränetherapie nicht erhöht
Chronische Nierenerkrankungen: Erythrozyten-Aplasie durch Erythropoetin

Therapiehinweise 33
Pulmonale arterielle Hypertonie: Studienlage erlaubt Evidenz-basierte Therapie
Renale Anämie: Neue Leitlinien für die Erythropoetin-Therapie
Schmerzbehandlung: Etoricoxib – ein neuer selektiver COX-2-Hemmer
Glosse: Wer schreibt, der bleibt!

Impressum 36

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikationsfehler in deutschen Krankenhäusern

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

Im Zusammenhang mit den negativen Eigenschaften von Arzneimitteln wird meist nur über Nebenwirkungen der Substanzen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch geredet und geschrieben. Unbestritten ist aber, dass auch eine fehlerhafte Anwendung nicht selten erhebliche Folgen haben kann.

Eine im November 2004 von Taxis und Wild veröffentliche Analyse deutscher Medikationsfehlerstudien ergab, dass die Fehlerrate bei oralen Arzneimitteln zwischen 0,2 % und 5,1% liegt und bis zu geradezu unglaublichen 48 % bei der Zubereitung und Verabreichung intravenöser Arzneimittel betragen kann. Noch frustrierender wird es, wenn die Beschriftung und die Desinfektionstechniken in die Fehleranalyse aufgenommen werden, dann können in bis zu 90 % der Fälle Mängel registriert werden.

Nun mag man der Beschriftung eines Arzneimittels zur Applikation keine so große Bedeutung beimessen – wenn aber gerade aktuell wieder von einem Fall einer versehentlichen intrathekalen Gabe von Vincristin in Deutschland berichtet wird, wird die Relevanz vielleicht offensichtlich. Vincristin ist ausschließlich intravenös anzuwenden. Eine versehentliche intrathekale Gabe ist lebensbedrohlich. Vielleicht wäre die intrathekale Applikation bei entsprechend deutlicher Kennzeichnung des applikationsfertigen Arzneimittels verhindert worden.

Studien zur Häufigkeit von Verordnungsfehlern fehlen in Deutschland bisher, dass Verordnungsfehler aber vorkommen, ist ebenfalls unbestritten. Auch hierzu ein aktueller Fall: In einer Klinik kam es zu einer versehentlich täglichen statt wöchentlichen Einnahme von Methotrexat-Tabletten bei der Indikation rheumatoide Arthritis. Der Patient starb an den Folgen der täglichen Gabe. Methotrexat wird in der Rheumatherapie nur einmal wöchentlich angewendet. Eine versehentliche tägliche Gabe ist lebensbedrohlich. Ob Methotrexat falsch verordnet oder falsch gegeben wurde, ist bislang unklar.

Wenig untersucht sind die Ursachen für Medikationsfehler. In einer der Studien zu Fehlern bei der intravenösen Arzneimittelapplikation ergaben Beobachtungen und Gespräche, dass zum einen die fehlende Aus-, Fort- und Weiterbildung des Pflegepersonals bei der Zubereitung und Applikation von intravenösen Arzneimitteln eine Rolle spielt. Weil die intravenöse Arzneimittel-Gabe jedoch eine Aufgabe des Arztes ist, wird diese in der Aus-, Fort- und Weiterbildung des Pflegepersonals nur ungenügend berücksichtigt. Hinzu kommt eine ungenügende interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegepersonal und Apothekern.

Was kann man tun? Es liegt auf der Hand: Aus den Fehlern lernen und entsprechende Maßnahmen einleiten, um ein erneutes Auftreten zu verhindern. Hierzu ist es aber erforderlich, dass Fehlerberichtssysteme eingeführt werden, um zunächst einmal ausreichende Informationen über die Fehler zu erhalten. Durch einen entsprechend sorgsamen Umgang muss eine „Fehlerkultur“ geschaffen werden, in der Fehler nicht mit Schuldzuweisungen verknüpft sind, sondern in der Fehler als Auslöser für Verbesserungs- und Vermeidungsstrategien fungieren.

In Deutschland haben sich in der letzten Zeit vor allem die Krankenhausapotheker des „Fehlerproblems“ angenommen. Sie erfassen Fehler, sofern sie berichtet werden, und versuchen, Kolleginnen und Kollegen für die Problematik zu sensibilisieren. In Publikationen werden die Fehler dargestellt und mit Lösungsmöglichkeiten aufgearbeitet. Zu wünschen wäre, dass dieses Programm im Sinne der Patienten auf eine möglichst breite Basis gestellt wird.

Meldebogen finden Sie unter
www.krankenhauspharmazie.de

Susanne Heinzl
sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Taxis K, Wild R. Medikationsfehler in deutschen Krankenhäusern. Krankenhauspharmazie 2004;25:465-70.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Gefitinib in der Onkologie

Kurt Possinger und Anne C. Roever, Berlin

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Gefitinib (Iressa™) ist in den USA, Japan, der Schweiz sowie in einer Reihe weiterer Länder für die Zweit- und Drittlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. In den beiden Phase-II-Studien IDEAL 1 und 2 konnten bei etwa der Hälfte der bereits intensiv vorbehandelten Patienten nochmals eine objektive Remission oder wenigstens eine passagere Erkrankungsstabilisierung und damit eine gute Kontrolle des Tumorwachstums erreicht werden. Effektivität und Sicherheit von Gefitinib werden gegenwärtig auch bei anderen Tumorentitäten geprüft. Positive Ergebnisse liegen bislang für die Kombination von Gefitinib und FOLFOX-4 beim Kolonkarzinom und für Gefitinib als Monotherapie, kombiniert mit einer Strahlentherapie, bei Kopf-Hals-Tumoren vor. Noch nicht ganz klar ist die Datenlage beim Mammakarzinom. Hier scheinen vor allem HER2-positive Patientinnen sowie Patientinnen mit Estrogenrezeptor-positiven Tumoren, die eine Tamoxifen-Resistenz entwickelt haben, von einer Gefitinib-Behandlung zu profitieren. Als Nebenwirkungen treten bevorzugt akneartige Veränderungen der Haut und Durchfälle auf.
Vorrangiges Ziel der gegenwärtigen Forschung ist die Suche nach Parametern, die eine gezielte Selektion solcher Patienten erlauben, bei denen eine Gefitinib-Therapie besonders Erfolg versprechend ist. Speziell überprüft werden EGFR-Mutationen und molekulare Marker. Als klinische Parameter lassen sich das weibliche Geschlecht, die histologische Diagnose eines Adenokarzinoms und eine Nichtraucher-Anamnese verwenden.
Arzneimitteltherapie 2005;23:2–6.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die systemische Therapie von Tumorerkrankungen stützte sich lange Zeit ausschließlich auf den Einsatz von Zytostatika. Neue Erkenntnisse zur Tumorbiologie bilden in jüngerer Zeit die Basis für die Forschung nach gezielten, besser verträglichen und spezifischen Interventionsmöglichkeiten. Eine solche therapeutische Angriffsmöglichkeit bietet der EGF(epidermal growth factor)-Rezeptor (EGFR), der zur Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (HER) gehört. Er wird von verschiedenen Tumorentitäten, beispielsweise nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen, Kopf-Hals-Karzinomen und Prostatakarzinomen überexprimiert [8]. EGFR ist ein Transmembranprotein, das aus einer extrazellulären Domäne mit Bindungsstellen für Wachstumsfaktoren, einer hydrophoben transmembranen Domäne und einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne besteht. Die Bindung von Wachstumsfaktoren wie EGF oder, häufiger noch, TGF (transforming growth factor) alpha induziert eine Aktivierung des Tumorwachstums. Nach Ligandenbindung kommt es zu Rezeptordimerisierung mit nachfolgender Aktivierung der intrazellulär gelegenen Tyrosinkinase. Der Autophosphorylierung der intrazellulären Domäne folgt die Phosphorylierung und damit Aktivierung von Substraten, die dann eine Signaltransduktionskette in Gang setzen, die wiederum zur Proliferation, Angiogenese und Metastasierung der Tumorzellen führt. Apoptotische Signale werden unterdrückt und die Sensitivität der Tumorzellen gegenüber einer Strahlen- oder Chemotherapie reduziert. Heterodimere Rezeptorpaare mit EGFR sind mitotisch aktiver als Homodimere [8]. Bevorzugter Heterodimerisierungspartner von EGFR ist HER2.

EGFR-vermitteltes Tumorwachstum kann durch eine selektive Rezeptorblockade unterdrückt werden. Dies ist sowohl durch spezifische monoklonale Antikörper als auch durch die Hemmung der Tyrosinkinasen mit niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) möglich (**Abb. 1**) [36]. Der bislang am besten untersuchte TKI, Gefitinib (ZD 1839, Iressa™), ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer, selektiver EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor [4], der durch Interaktion an der ATP-Bindungsstelle die EGFR-Autophosphorylierung und damit die Tumorzellproliferation reversibel hemmt.

Prof. Dr. Kurt Possinger, Anne C. Roever, Med. Klinik für Onkologie und Hämatologie, Charité Campus Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

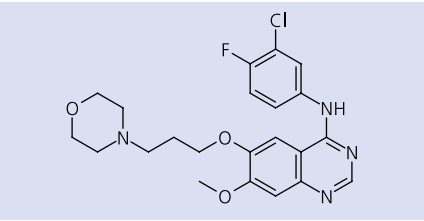

Abb. 1. Gefitinib – typische Anilinochinazolin-Struktur mit der Morpholinopropoxy-Seitenkette [36]

Chemisch handelt es sich um ein Anilinochinazolin-Derivat mit einer relativen Molekülmasse von 447 Dalton.

Phase-I-Studien zeigten, dass Gefitinib nach oraler Applikation gut resorbiert wird. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 24 und 85 Stunden, so dass eine Einmalgabe möglich ist. Ein Steady State wird innerhalb von sieben bis zehn Tagen erreicht. Der Metabolismus ist noch nicht abschließend geklärt, wahrscheinlich erfolgt der Abbau Cytochrom-P450-3A4-vermittelt. In Zellkulturversuchen wurde die Hemmung der Tyrosinkinase-Autophosphorylierung, des Zellwachstums EGFR-exprimierender Zellen sowie die Hemmung der Tumorangiogenese nachgewiesen [36].

Gefitinib beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist gekennzeichnet durch eine hohe Letalität und ausgeprägte tumorbedingte Beschwerden. Trotz verbesserter Therapieoptionen konnte die Überlebenszeit im Laufe der Jahre nur um wenige Monate verbessert werden. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt unter 15 %. Der Bedarf an wirksamen Therapien ist entsprechend groß.

Monotherapie mit Gefitinib

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib wird derzeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorhergehenden Chemotherapie eingesetzt. Grundlage hierfür sind die Phase-II-Studien IDEAL 1 und 2 (Iressa dose evaluation in advanced lung cancer) [13, 25]. In den beiden multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studien wurden Tagesdosen von 250 mg und 500 mg Gefitinib bei intensiv vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC als Zweit- oder Drittlinien-Therapie verglichen.

Tab. 1. Wirksamkeit von Gefitinib bei Patienten mit vorbehandeltem NSCLC, IDEAL-1/2-Studie [nach 13, 25]

	IDEAL 1		IDEAL 2	
	Gefitinib 250 mg/Tag (n = 103)	Gefitinib 500 mg/Tag (n = 107)	Gefitinib 250 mg/Tag (n = 102)	Gefitinib 500 mg/Tag (n = 114)
Remissionsrate [%]	18,4	19,0	11,8	8,8
Erkrankungskontrollrate [%]	54,4	51,4	42,2	36,0
Gesamtüberleben Median [Monate]	7,6	8,0	6,5	5,9
1-Jahres-Überlebensrate [%]	35	29	29	24

In die IDEAL-1-Studie wurden 210 Patienten augenommen, die mit mindestens einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Die 216 Patienten der IDEAL-2-Studie mussten tumorbedingte Symptome aufweisen und waren mit mindestens zwei Chemotherapien unter Einschluss eines Platinderivats und von Docetaxel noch intensiver zytostatisch vorbehandelt.

In der IDEAL-1-Studie [13] erreichten 18,4 % der Patienten mit 250 mg und 19 % mit 500 mg Gefitinib/Tag eine objektive Tumorremission, in der IDEAL-2-Studie [25] 11,8 % (250 mg/Tag) bzw. 8,8 % (500 mg/Tag) (**Tab. 1**). Eine Stabilisierung trat in beiden Studien bei etwa einem Drittel der Patienten auf [28]. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 5,9 bis 8 Monaten mit 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 24 % und 35 %. Erwartungsgemäß wiesen die Patienten, die auf Gefitinib angesprochen hatten, eine längere Überlebenszeit auf, als die Patienten, bei denen das Tumorwachstum fortschritt [7].

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sowohl das subjektive Ansprechen auf eine Gefitinib-Behandlung als auch das Eintreten einer objektiven Remission einerseits sehr frühzeitig festzustellen ist und andererseits miteinander parallel geht. 96 % der Patienten mit objektiver Remission und 73 % der mit Erkrankungsstabilisierung erfuhren eine Symptombesserung, dagegen nur 17 % der Patienten mit progredientem Verlauf. Die mediane Zeitdauer bis zur Besserung der Beschwerden lag zwischen 9 und 10 Tagen [7].

Wie effektiv das Prinzip der EGFR-Blockade ist, zeigt der Vergleich mit den Ergebnissen der Chemotherapie. Hier bedingen zytostatische Zweitlinien-Therapien Ansprechraten zwischen 5,5 % und 9 % sowie 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 30 und 37 % [12, 20]. Dritt- oder Viertlinien-Regime gehen nur noch in 0 bis 2,3 % der Fälle mit objektiven Remissionen einher. Die 1-Jahres-Überlebensraten liegen bei 5 %.

Ähnlich günstige Ergebnisse wie die IDEAL-1- und -2-Studie erbrachte auch die kanadische BR-21-Studie. Hier wurde *Erlotinib* als EGFR-TKI eingesetzt. Das mediane Überleben lag in dieser Studie im Erlotinib-Arm bei 6,7 Monaten und im Plazebo-Arm bei 4,7 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 30 % bzw. unter Plazebo 22 % [39].

Im Rahmen eines „EAP“ (Expanded Access Program) wurde Gefitinib weltweit bei über 120 000 Patienten eingesetzt. Die hierbei gewonnenen klinischen Erfahrungen konnten die Ergebnisse der IDEAL-1/2-Studie zwar nicht erreichen, im Prinzip aber bestätigen [11]. Objektive Remissionen fanden sich bei etwa 10 % der Patienten, eine Stabilisierung des Krankheitsgeschehens bei bis zu zwei Drittel aller Patienten. Besonders hohe objektive Ansprechraten (21 %) wurden für das bronchoalveoläre Karzinom beobachtet [43]. Zudem gab es Hinweise, dass Gefitinib auch einen günstigen Einfluss auf Hirnmetastasen besitzt [24].

Kombination mit Zytostatika

Ernüchternd waren die Ergebnisse der INTACT (Iressa NSCLC trial assessing combination treatment)-Studien

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1 und 2 [15, 21]. Gefitinib erwies sich hier in Kombination mit einer Chemotherapie – Cisplatin/Gemcitabin oder Paclitaxel/Carboplatin – zwar als gut verträglich, hatte aber keinerlei Einfluss auf Ansprechrate oder progressionsfreies Überleben. Erlotinib erzielte in vergleichbaren Studien ebenfalls keinen Effekt [14, 21]. Eventuell könnte die sequenzielle Verabreichung von Chemotherapie und Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der gleichzeitigen Gabe bessere Ergebnisse erbringen [23].

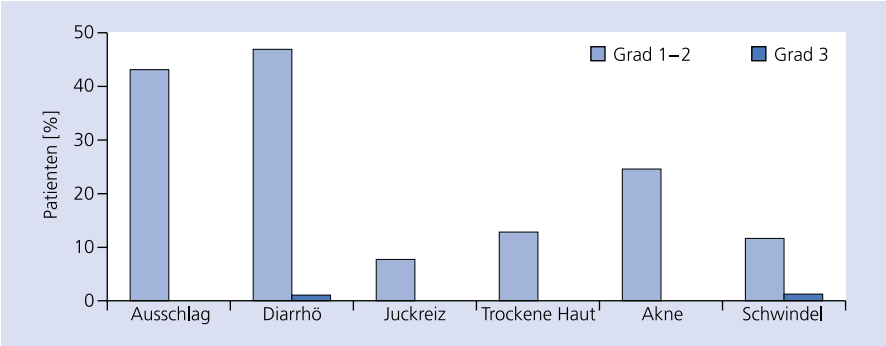

Abb. 2. Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von über 5 % unter Gefitinib (Ideal-1-Studie). Keine Nebenwirkungen Grad 4 [25].

Verträglichkeit

Nebenwirkungen unter Gefitinib sind meist leichteren Schweregrads (**Abb. 2**). Hautreaktionen und Diarrhö sind häufig. Blutbildveränderungen, wie sie für Zytostatika bekannt sind, wurden nicht beobachtet [13, 25]. Die Inzidenz einer interstitiellen Pneumonie wird mit weniger als 0,9 % angegeben und ist damit seltener als die Chemotherapie-induzierte interstitielle Pneumonie [15, 21]. Da Begleiterscheinungen insgesamt unter der 250-mg-Dosierung seltener auftreten, beide Dosierungen aber äquieffektiv sind, wird die Gabe von 250 mg als Tagesdosis empfohlen.

Welche Patienten mit NSCLC profitieren von Gefitinib?

Da gegenwärtig nur etwa 10 % aller Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom unter Gefitinib eine objektive Tumorremission erfahren, wird versucht, prognostische Faktoren zu analysieren, die ein gutes Ansprechen der Behandlung erwarten lassen, um so gezielt diese Patienten einer Behandlung mit Gefitinib zuführen zu können. Erste Hinweise für eine gezieltere Patientenbehandlung ergaben Analysen der IDEAL-Studien und der Ergebnisse des EAP-Programms [17, 25]. Im Wesentlichen sind dies weibliches Geschlecht, fehlende Raucheranamnese und das Vorliegen eines Adenokarzinoms mit oder ohne bronchoalveoläre Komponente. Diese Faktoren können schon jetzt bei der Patientenauswahl behilflich sein [23]. Der Nachweis von EGFR-Mutationen [27, 34] scheint darüber hinaus eine weitere Patientenselektion zu ermöglichen. Die Mutationen scheinen die Aktivität des Rezeptors zu steigern und dadurch den inhibitorischen Effekt von Gefitinib verstärkt auftreten zu lassen [17]. Bei acht von neun Patienten, die auf eine Behandlung mit Gefitinib ansprachen, fanden sich somatische Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne. Dagegen zeigte kein Patient mit einer Progression unter Gefitinib eine Mutation. Allerdings fand sich auch bei einem Patienten, der auf Gefitinib ansprach, keine entsprechende Mutation, so dass auch der Mutationsstatus allein keine ausreichende Sicherheit zur Patientenauswahl ergibt.

Gefitinib bei Mammakarzinom

Die Ergebnisse dreier Phase-II-Studien bei Patientinnen mit intensiv vorbehandelten Mammakarzinomen [1, 5, 42] verweisen auch bei diesem Tumor auf eine gewisse Wirksamkeit von Gefitinib. 30 bis 50 % dieser Patientinnen erfuhren einen klinischen Nutzen, überwiegend im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankung. Bei einem Teil der Patientinnen wurde zudem eine ausgeprägte Verminderung der Knochenschmerzen festgestellt [1].

Es ist zu vermuten, dass, ähnlich wie beim NSCLC, auch hier die Effektivität von Gefitinib eng mit der *Patientenselektion* verknüpft ist. Bei Estrogenrezeptor-positiven (ER+)Tumoren wird das Wachstum maßgeblich durch Hormone gefördert. Bei ER-negativen Tumoren, die EGFR exprimieren, und bei ER-positiven Tumoren, die eine Resistenz gegen Tamoxifen (z. B. Nolvadex®) entwickelt haben, findet sich offenbar eine Abhängigkeit des Tumorwachstums von EGFR vermittelten Signalen [29, 32, 38]. Wird Tamoxifen mit Gefitinib kombiniert, lässt sich, so Untersuchungen an Xenotransplantaten, die Resistenzentwicklung verzögern [40]. Die Kombination von Gefitinib und der antihormonellen Substanz Fulvestrant (Faslodex™) hemmte bei verschiedenen Mammakarzinom-Zelllinien additiv das Tumorwachstum [33]. Auch frühe klinische Daten weisen darauf hin, dass Patientinnen mit Tamoxifen-resistenten Tumoren von Gefitinib profitieren könnten. In einer Phase-II-Studie, die Patientinnen mit ER-negativen und ER-positiven, Tamoxifen-resistenten Mammakarzinomen einschloss, wurden Ansprechraten von 9 % erreicht, wobei ER-positive Patientinnen mit erworbener Tamoxifen-Resistenz besser ansprachen [38].

Besonders im Visier für die Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor sind HER2-überexprimierende Mammakarzinome. HER2 gilt als wichtigster Heterodimerisierungspartner von EGFR. Solche Heterodimere sind besonders stark wachstumsaktivierend. Nun konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von EGFR durch Gefitinib das Wachstum auch von Zelllinien, die HER2 überexprimieren, unterdrückt [2, 30, 31]. Untersuchungen an verschiedenen Karzinom-Zelllinien HER2-überexprimierender Mammakarzinom-Zellen ergaben, dass der wachstumshemmende Effekt von Gefitinib stärker ist als von Trastuzumab (Herceptin®), aber auch dass die Kombination von Trastuzumab

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

plus Gefitinib stärker apoptotisch wirkt als jeweils die einzelne Substanz [31]. Gefitinib hemmt im Gegensatz zu Trastuzumab auch die TGF-alpha-induzierte Proliferation der Tumorzellen. Dies spricht für eine Kombination von Trastuzumab und Gefitinib bei diesen Tumoren.

Gefitinib bei Kolonkarzinom

Anti-EGFR-Strategien werden auch beim Kolonkarzinom untersucht [9, 19, 41]. Bereits Phase-I-Studien bei Patienten mit nicht vorbehandelten, aber auch intensiv vorbehandelten, fortgeschrittenen Kolonkarzinomen zeigten eine günstige Beeinflussung des Tumorwachstums durch Gefitinib [16, 18]. Die Kombination von Gefitinib mit FOLFOX-4 (Oxaliplatin mit 5-FU-Dauerinfusion und Folinsäure) führte zu Ansprechraten bis zu 78 % und Stabilisierungen von 22 % [9]. Kombinationen von FOLFOX-4 mit Erlotinib ergaben vergleichbare Antitumoraktivitäten [19].
Das Kombinationsregime FOLFOX-4 plus Gefitinib zeigt demnach eine viel versprechende Antitumoraktivität auch bei Patienten mit Kolonkarzinomen.

Gefitinib bei Kopf-Hals-Karzinom

Bei rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren ist die Prognose für den Patienten generell schlecht. Der Nutzen einer EGFR-Blockade mit Gefitinib allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie wurde in verschiedenen Phase-I- und Phase-II-Studien untersucht. Bei 52 Patienten, die höchstens einmal vortherapiert waren, wurden mit einer Gefitinib-Monotherapie Remissionsraten von knapp 11 %, Kontrollraten von 53 % erreicht. Die Zeitdauer bis zur Progression und die Gesamtüberlebenszeit lagen bei 3,4 und 8,1 Monaten [10]. Die Kombination von Gefitinib mit einer Strahlentherapie beschreiben Raben et al. [35] in einer Phase-I-Studie bei bislang acht Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Unter Gefitinib in Kombination mit einer akzelerierten Strahlentherapie wurde bei allen sechs Patienten, die die Therapie beendeten, eine komplette Remission erreicht.

Gefitinib bei anderen Tumorentitäten

Geprüft wird der Einsatz von Gefitinib auch beim Ovarialkarzinom, beim Nierenzellkarzinom und beim Glioblastom. In einer Phase-II-Studie der Ovarian Cancer Study Group wurde die Kombination Tamoxifen plus Gefitinib bei Patientinnen mit platinrefraktärem Karzinom geprüft. Die Kombination wurde gut toleriert, die Toxizität von Tamoxifen durch Gefitinib nicht erhöht. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 58 Tagen. Eine Patientin zeigte eine komplette Remission, neun zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung [26].
Zum rezidivierenden Glioblastom wurde bisher eine Phase-II-Studie publiziert [37]. 57 Patienten mit einem ersten Rezidiv, die vorher chirurgisch, strahlentherapeutisch und medikamentös behandelt worden waren, erhielten 500 mg Gefitinib pro Tag. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,1 Monaten. Länger als sechs Monate ohne Progression lebten 13 % der Patienten [37].
Beim fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Nierenzellkarzinom [22] wurde mit Gefitinib bei 13 von 28 teilweise vorbehandelten Patienten eine Stabilisierung erreicht.

Offene Fragen

Die Studien zu Gefitinib zeigen, dass ein Teil der Patienten in hohem Maße von einer Hemmung der EGFR-Tyrosinkinase profitiert. Diese Patienten gilt es zu selektieren. Sicher nicht geeignet dafür ist der Nachweis der EGFR-Expression allein, da keine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf Gefitinib und dem Ausmaß der EGFR-Überexpression besteht. Möglicherweise sind die Spiegel der aktivierten phosphorylierten EGFR aussagefähiger als die EGFR-Konzentration gesamt [36]. Zur Diskussion als Prädiktoren stehen aktuell klinische Faktoren, beim NSCLC insbesondere die Histologie des Karzinoms im Mittelpunkt. Molekulare Marker, wie EGFR-Mutationen, sowie Faktoren, die in der Signalkaskade wirksam werden, wie pTEN oder pAKT, gewinnen an Bedeutung. Bei Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation kann Gefitinib als First-Line-Therapie erwogen werden.
Noch ungeklärt sind die Gründe für die erworbene Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren [41]. Die Überaktivierung zentraler Signaltransduktionswege wie PI3K, die EGFR-unabhängig ablaufen, könnte ein möglicher Mechanismus sein. Damit verbunden wäre nicht nur eine Resistenz gegenüber EGFR-Blockern, sondern auch eine verbesserte Überlebensfähigkeit der Tumorzellen unter schlechteren Bedingungen, wie geringer Sauerstoffzufuhr, Nutrition und vaskulärer Versorgung. Kombinierte Therapien, die an verschiedenen Stellen der Signaltransduktionskette angreifen, könnten hier weiterführen.
Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ist aufgrund guter Evidenz-basierter Daten der Stellenwert einer Gefitinib-Monotherapie nach zytostatischer Vorbehandlung bereits belegt. Für Kopf-Hals-Karzinome und das Kolonkarzinom scheinen die bisherigen Daten ebenfalls auf eine positive Beurteilung hinzuweisen. Für andere Tumorentitäten wie das Mammakarzinom lassen sich noch keine eindeutigen Aussagen zum künftigen Stellenwert einer EGFR-Blockade machen. Zur abschließenden Beurteilung sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig.

Literatur

1. Albain K, Elledge R, Gradishar WJ, et al. Open-label, phase II, multicenter trial of ZD1839 (Iressa) in patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002;76:S33.
2. Anderson NG, Ahmad T, Chan K, et al. ZD1839 ('Iressa') A novel epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor potently inhibits the growth of EGFR-positive cancer cell lines with or without ErbB2 overexpression. Int J Cancer 2001;94: 774–82.
3. Anonymous. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

cell lung cancer guideline: Update 2003. J Clin Oncol 2004;22:330–44.
4. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, et al. Studies leading to the identification of ZD 1839 (IressaTM), an orally active, selective EGFR-TK-inhibitor. Bioorg Med Chem Lett 2001;11:1911–4.
5. Baselga J, Albanell J, Ruiz A, et al. Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib (Iressa, ZD1839) in patients with advanced breast cancer. Proc ASCO 2003:24.
6. Baselga J. Combining the anti-EGFR agent gefitinib with chemotherapy in non-small-cell lung cancer: How do we go from INTACT to impact? J Clin Oncol 2004:22:759–61.
7. Cella D, Natale RB, Lee C, et al. Disease-related symptoms in advanced non-small-cell lung cancer as measured by the lung cancer subscale of the fact-L-questionnaire: clinically meaningful improvement with gefitinib. Proc ASCO 2003:2531.
8. Ciardello F, Giampaolo T. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. Eur J Cancer 2003;39:1348–54.
9. Cho CD, Fisher GA, Halsey J, et al. A phase II study of IFOX (Gefitinib with FOLFOX-4) in patients with unresectable or metastatic colon cancer. Clin Cancer Res 2003;9(Suppl. S): 6103S.
10. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase-II-trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncology 2003;21:1980–7.
11. Cortes-Funes H, Soto Parra H. Extensive experience of disease control with gefitinib and the role of prognostic markers. Br J Cancer 2003;89(Suppl. 2):S3–8.
12. Fossella FV, Lynch T, Shepherd FA. Second line chemotherapy for NSCLC. Lung Cancer 2002;38:S5–S12.
13. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized Phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003;21:2237–46.
14. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szcesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO 2004: 7010.
15. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. J Clin Oncol 2004;22:777–84.
16. Goss G, Stewart D, Hirte H, et al. Results of part 2 of a pharmacokinetic, pharmacodynamic and biological activity study of ZD 1839 ('Iressa'): NCIC CTG IND.122. Proc ASCO 2002:59.
17. Green MR. Targeting targeted therapy. N Engl J Med 2004;350:2191–3.
18. Hammond L, Figueroa J, Schwartzberg L, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) ZD 1839 ('Iressa') in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 2001;37(S6):S18,59.
19. Hanauske AR, Diaz-Rubio E, Cassidy J, et al. Erlotinib-HCl in combination with FOLFOX-4 in patients with solid tumors. Proc ASCO 2003:789.
20. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589–97.
21. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE – A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Proc ASCO 2004: 7011.
22. Jermann M, Pless M, Salzberg M, et al. An open-label phase II trial to evaluate the efficacy and safety of gefitinib in patients with locally advanced, relapsed or metastatic cell carcinoma. Proc. ASCO 2003:1681.
23. Johnson DH. Gefitinib in recurrent non-small-cell lung cancer: an IDEAL trial? J Clin Oncol 2003;21:1–2.
24. Katz A, Zalewski P. Quality-of-life benefits and evidence of antitumour activity for patients with brain metastasis treated with gefitinib. Br J Cancer 2003;89(Suppl. 2):S15–8.
25. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomised trial. JAMA 2003;290: 2149–58.
26. Loibl S, Du Bois A, Pfisterer J, et al. Safety, tolerability and activity of gefitinib (Iressa, ZD1839) in combination with tamoxifen in ovarian cancer patients refractory to platinum-taxane-based therapy – a phase-II-study of the ovarian cancer study group. Proc ASCO 2004: Abstract 5016.
27. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefinitib. N Engl J Med 2004;350:2129–39.
28. Massarelli E, Andre DD, Liu JJ, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and doxetacel for recurrent non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2003;39:55–61.
29. Massarweh S, Mohsin SK, Shou J, et al. Resistance to estrogen deprivation in a xenograft model of HER2 overexpressing breast cancer is accompanied by loss of estrogen receptor expression and lack of response to subsequent endocrine therapy. Proc ASCO 2003:181.
30. Moasser MM, Basso A, Averbuch S, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 ('Iressa') inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor-cells. Cancer Res 2001;61:7184–8.
31. Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, et al. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inihibitor ZD 1839 (Iressa) inibitis HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Res 2001;61:8887–95.
32. Nicholson RI, Gee JMW, Knowlden J, et al. The biology of antihormone failure in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;80(Suppl. 1):S29–34.
33. Okubo S, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Additive antitumour effect of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (Iressa, ZD1839) and the antioestrogen fulvestrant (Faslodex, ICI 182,780) in breast cancer cells. Br J Cancer 2004;90:236–44.
34. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer. Correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497–1500.
35. Raben D, Weng E, Kane M, et al. Preliminary report on toxicity of a phase I trial of gefitinib (Iressa TM) in combination with radiation/ chemotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer. Clin Cancer Res 2003;9(Suppl. S):6249S.
36. Ranson M, Mansoor W, Jayson G. ZD1839 (Iressa): a selective EGFR-TK inibitor. Expert Rev Anticancer Ther 2002;2:161–8.
37. Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2004;22:133–42.
38. Robertson J, Gutteridge E, Cheung KL, et al. Gefitinib (Iressa, ZD1839) is active in acquired tamoxifen (TAM)-resistant oestrogen receptor (ER)-positive and ER-negative breast cancer: results from an phase-II-study. Proc ASCO 2003:23.
39. Shepherd FA, J Pereira, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A national cancer institute of Canada clinical trials group (NCIC CTG) trial. ASCO 2004:Abstract 7022.
40. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:926–35.
41. Viloria-Petit AM, Kerbel RS. Acquired resistance to EGFR inhibitors: mechanisms and prevention strategy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:914–26.
42. Von Minckwitz G, Jonat W, Beckmann M, et al. A multicenter phase II trial to evaluate gefitinib (Iressa, ZD1839) 500 mg/day in patients with metastatic breast cancer after previous chemotherapy treatment. Eur J Cancer 2003;1(Suppl. 5):S133.
43. West H, Franklin WA, Gumerlock PH, et al. Gefitinib (ZD 1839) therapy for advanced bronchioalveolar lung cancer (BAC): Southwest oncology group (SWOG) study S0126. Proc ASCO 2004:7014.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Racecadotril

Enkephalinase-Inhibitor zur Behandlung der akuten Diarrhö bei Säuglingen und Kindern

Susanne Liptay, Ulm, und Stefan Burdach, München

Durchfallerkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität. Obwohl die Prävalenz und Schwere der Erkrankungen in den Industriestaaten in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen ist, bleibt die akute Diarrhö ein extrem häufiges Problem mit großer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Racecadotril ist ein antisekretorisch wirkendes Antidiarrhoikum, das zur Therapie von Kindern und Säuglingen ab dem vollendeten 3. Lebensmonat zugelassen ist. Nach den bisher vorliegenden Studien scheint Racecadotril wirksam und sicher zu sein. Allerdings sollten diese Daten in Industrie-unabhängigen Studien bestätigt werden. Die Indikation zur Therapie mit Racecadotril sollte kritisch gestellt werden und den seltenen Ausnahmefällen vorbehalten sein, in denen eine orale Rehydratation und die üblichen unterstützenden Maßnahmen allein nicht ausreichen, den klinischen Zustand der Patienten zu kontrollieren.

Arzneimitteltherapie 2005;23:7–10.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Diarrhö – ein weltweites Problem

Die häufigste Ursache für Durchfälle im Kindesalter sind virale und bakterielle Infektionen. Dabei kommt es zu einer Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen und/oder Schleimhautschädigung mit gestörter Resorption. Diese Dysbalance zwischen Sekretion und Resorption führt zu Wasser- und Elektrolytverlusten, die besonders für Kinder und ältere Menschen gefährlich sein können. Körpereigene Opiate wie Enkephaline können eine Hypersekretion hemmen.

In den USA hat jedes Kind unter 5 Jahren durchschnittlich ein bis zwei Episoden von akuter Diarrhö pro Jahr. Dies bedingt 220 000 Krankenhausaufnahmen, was etwa 10 % aller Krankenhausaufnahmen in dieser Altersgruppe entspricht. Jährlich versterben etwa 400 Kinder in den USA an einer akuten Diarrhö [9]. Die medizinische Behandlung allein der Rotavirus-Enteritiden kostet pro Jahr etwa 274 Millionen Dollar, die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten werden auf etwa 1 Milliarde Dollar pro Jahr geschätzt [18]. In Deutschland wird pro Jahr bei über einer Million Kindern unter vier Jahren eine akute Diarrhö diagnostiziert. Noch eindringlicher sind die Zahlen für Entwicklungsländer. Laut WHO-Bericht erkrankt in den Entwicklungsländern jedes Kind unter fünf Jahren 3-mal jährlich an akuter Diarrhö, in manchen Ländern bis zu 8-mal jährlich. Weltweit sterben etwa 1,8 Millionen Kinder unter fünf Jahren pro Jahr an einer akuten Diarrhö [23].

Etablierte Therapie

Leitlinien zur Behandlung der akuten Diarrhö im Kindesalter sind von der WHO [22], der European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [21] und der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung [14] herausgegeben worden. Wichtigste Maßnahme ist die *Rehydratation*, wobei der oralen Rehydratation der Vorzug zu geben ist und nur schwerer erkrankte Kinder mit einer Exsikkose über 10 % eine parenterale Substitution erhalten sollten. In den Industrienationen wird immer noch viel zu häufig eine parenterale Rehydratation bevorzugt, obwohl in einer Metaanalyse gezeigt wurde, dass 96,4 % aller Kinder erfolgreich mit einer *oralen Rehydratationslösung* (ORL) behandelt werden können [8]. Nach einer schnellen oralen Rehydratation über drei bis vier Stunden sollte die Realimentation beginnen. Bei gestillten Säuglingen wird keine Nahrungspause empfohlen, sie sollten weiter voll gestillt werden. Einigkeit besteht darin, dass eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit Antiemetika, Adsorbenzien, Motilitätshemmern oder Sekretionshemmern bei der unkomplizierten Gastroenteritis nicht indiziert ist [14].

Racecadotril

Der Enkephalinase-Inhibitor Racecadotril (Tiorfan®, Trommsdorff) ist seit dem 1. August 2004 in Deutschland zur symptomatischen Behandlung der akuten Diarrhö bei Kindern und Säuglingen ab dem vollendeten 3. Lebensmonat zugelassen. Eine Zulassungserweiterung für Erwachsene wird angestrebt. Laut Hersteller soll Racecadotril *ergänzend*

Priv.-Doz. Dr. Susanne Liptay, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm
Prof. Dr. Stefan Burdach, Kinderklinik und Poliklinik der TU München, Kölner Platz 1, 80804 München

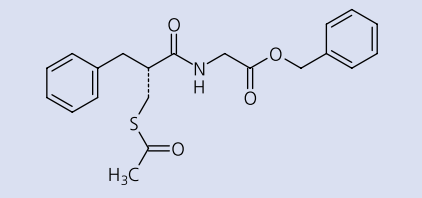

Abb. 1. Racecadotril (Tiorfan®)

zu einer oralen Rehydratation und den üblichen unterstützenden Maßnahmen eingesetzt werden, wenn diese Maßnahmen allein nicht ausreichen, den klinischen Zustand zu kontrollieren [7].

Wirkungsmechanismus

Racecadotril (**Abb. 1**) ist ein *Prodrug*, das nach oraler Einnahme rasch zu seinem aktiven Metaboliten *Thiorphan* hydrolysiert wird. Dieser ist ein Inhibitor der Enkephalinase, einer Zellmembran-Peptidase, die in verschiedenen Geweben, vor allem im Dünndarmepithel, lokalisiert ist und physiologisch Enkephaline (endogene Opioide) degradiert. Enkephaline binden im Gastrointestinaltrakt an δ-Opioidrezeptoren, wodurch es zu einer Reduktion der mukosalen cAMP-Spiegel und damit zu einer Verringerung der Wasser- und Elektrolytsekretion in das Darmlumen kommt. Racecadotril bzw. Thiorphan schützt endogene Enkephaline vor dem Abbau und verlängert damit deren antisekretorische Wirkung [16]. In einer präklinischen Studie mit gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Racecadotril die Choleratoxin-induzierte Hypersekretion signifikant reduzierte, die basale Sekretion des Darms aber nicht wesentlich beeinflusst [12]. Obwohl Enkephaline über Bindung an μ-Opioidrezeptoren einen Einfluss auf die Darmmotilität haben sollen [6, 15], konnte bislang keine Beeinflussung der orozäkalen Passagezeit beim Menschen durch Racecadotril nachgewiesen werden [4]. Somit wird Racecadotril ein rein *antisekretorischer Wirkungsmechanismus* zugesprochen.

Ob Racecadotril, wie vom Hersteller angegeben, selektiv peripher am Darm wirkt oder doch auch zentral, ist nicht vollständig geklärt. Für die selektiv periphere Wirkung spricht die Beobachtung der intensiven Radiomarkierung des Darms nach oraler Gabe von ^{14}C-markierten Racecadotril sowie eine fehlende Hemmung der Enkephalinase im humanen (nicht jedoch im murinen) Liquor. Andererseits wurde gezeigt, dass das stark lipophile Racecadotril leicht die Blut-Hirn-Schranke passiert und dort zu Thiorphan metabolisiert wird. Thiorphan selbst kann fast nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und ist nach oraler Gabe unwirksam, was gegen einen peripheren Wirkungsmechanismus sprechen könnte. Des Weiteren wurde eine analgetische, d. h. zentrale morphinähnliche Wirkung von Racecadotril tierexperimentell nachgewiesen [13].

Dosierung und Pharmakokinetik

Racecadotril soll in einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht pro Einnahme dreimal täglich p. o. gegeben werden. Das Granulat kann der Nahrung, Wasser oder Säuglingsformula zugesetzt werden. Die Behandlung sollte bis zum Auftreten von zwei normalen Stühlen fortgesetzt werden, die Behandlung sollte nicht länger als sieben Tage dauern.

Nach oraler Administration wird Racecadotril schnell resorbiert, ein Wirkungsbeginn wurde nach 30 Minuten beobachtet. Der maximale Effekt zeigt sich bei einmaliger Gabe nach etwa 2 Stunden, die Dauer der Hemmung beträgt 8 Stunden. Die Halbwertszeit, gemessen als Plasma-Enkephalinase-Inhibition, beträgt 3 Stunden. Racecadotril wird in Form inaktiver Metaboliten hauptsächlich renal, zu einem geringen Teil auch fäkal eliminiert [7, 16].

Wirksamkeit in klinischen Studien

Bislang wurde die Wirksamkeit von Racecadotril bei Kindern in zwei doppelblind randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien untersucht. Die erste Studie wurde multizentrisch in Frankreich durchgeführt [5]. Zwei Mitarbeiter der französischen Firma Bioproject Pharma, in der Racecadotril entwickelt wurde, sind Seniorautoren dieser Studie. Die zweite Studie wurde monozentrisch in einem Entwicklungsland, Peru, durchgeführt [17]. Diese Studie wurde von der Firma Bioproject Pharma finanziell unterstützt. Insgesamt nahmen 207 Kinder im Alter von drei Monaten bis vier Jahren, die an einer akuten wässrigen Diarrhö erkrankt waren, an den Studien teil. Die Therapie mit Racecadotril führte in beiden Studien zu einer signifikanten Reduktion des Stuhlgewichts um 46 % [17] bzw. 40 % [5] in den ersten 48 Stunden. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich unabhängig von der Ätiologie der Enteritis und konnten sowohl für Rotavirus-positive wie -negative Subgruppen nachgewiesen werden. Der Bedarf an oraler Rehydratationslösung sowie die Dauer der Durchfallerkrankung waren in den mit Racecadotril-behandelten Gruppen ebenfalls signifikant reduziert. In der Studie aus Peru war die mittlere Dauer der Diarrhö der Plazebo-behandelten Gruppe 52 Stunden bei Rotavirus-negativen bzw. 72 Stunden bei Rotavirus-positiven Kindern, im Vergleich zur Racecadotril-behandelten Gruppe mit 28 Stunden unabhängig vom Rotavirus-Status. In der französischen Studie finden sich bezüglich der Dauer der Diarrhö nur Angaben zu den Rotavirus-positiven Kindern. Hier reduzierte eine Therapie mit Racecadotril die Erkrankungsdauer von durchschnittlich 36 auf 6,9 Stunden.

Für Erwachsene mit akuter Diarrhö konnte ebenfalls die Überlegenheit von Racecadotril im Vergleich zu Plazebo in drei randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen werden [3, 11, 20]. Bei allen drei Studien waren Mitarbeiter der Firma Bioproject Pharma beteiligt. In einer neuen randomisierten Doppelblindstudie mit 110 erwachsenen Cholera-Patienten mit schwerer Exsikkose konnte dagegen kein Vorteil der Behandlung mit Racecadotril im Vergleich zu Plazebo gefunden werden [1]. Die Autoren gaben als mögliche Erklärung für das Versagen der Therapie eine nicht ausreichende Resorption von

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Racecadotril bei den schwer erkrankten Patienten an. Um dies zu belegen oder auszuschließen, sollte nach Meinung der Autoren eine vergleichbare Studie mit parenteraler Gabe von Racecadotril bei Cholera-Patienten durchgeführt werden.

Verträglichkeit in klinischen Studien

Racecadotril wurde in den bislang durchgeführten klinischen Studien gut vertragen. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war in der Racecadotril-Gruppe und der Plazebo-Gruppe vergleichbar. Am häufigsten wurde Erbrechen beobachtet [5, 17]. Bei zwei von 68 mit Racecadotril behandelten Kindern persistierte eine leichte, schon vor Therapiebeginn bestehende Hypokaliämie und ein Kind hatte leichtes Fieber [17]. Als ernsthafteste Komplikation wurde bei einem Kind ein Ileus beobachtet, der kausale Zusammenhang zur Racecadotril-Therapie ist hierbei jedoch nicht gesichert [17]. Zentralnervöse Nebenwirkungen wurden bislang nicht beobachtet.

Vergleichsstudie versus mit Loperamid

Loperamid ist ein Piperidin-Opioid, das über μ-Opioidrezeptoren die Motilität glatter Muskelzellen hemmt und so zu einer Verlängerung der Passagezeit des Darms führt. Aufgrund möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen ist Loperamid für Kinder unter zwei Jahren nicht zugelassen.

In einer randomisierten doppelblinden Multicenterstudie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Racecadotril mit der von Loperamid bei Kindern verglichen [19]. Wieder waren Mitarbeiter der Firma, die Racecadotril entwickelte, als Seniorautoren an dieser Studie beteiligt. 102 Kinder im Alter von zwei bis zehn Jahren nahmen an der Studie teil. Die Patienten erhielten entweder 3-mal täglich 1,5 mg/kg KG Racecadotril oder 3-mal täglich 0,03 mg/kg KG Loperamid. Dies ist eine relativ hohe Dosis für Loperamid, in Deutschland wird vom Hersteller eine Dosis von 0,04 mg/kg KG pro Tag empfohlen. Sowohl bezüglich der Dauer der Durchfallerkrankung als auch bezüglich der Anzahl der abgesetzten Stühle fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Autoren bewerten die Effizienz beider Medikamente als gleichwertig, heben jedoch eine deutlich bessere Verträglichkeit von Racecadotril im Vergleich zu Loperamid hervor. Bei sechs mit Racecadotril behandelten Patienten (11,5 %) und bei elf mit Loperamid behandelten Patienten (22 %) wurden unerwünschte Ereignisse, am häufigsten Erbrechen, beobachtet. Dies mag auf eine bessere Verträglichkeit von Racecadotril hindeuten, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Nach Absetzen der Medikation wurde eine Obstipation signifikant häufiger in der Loperamid-Gruppe (58 %) als in der Racecadotril-Gruppe (36,5 %) beobachtet. Hierbei war Obstipation als „mindestens ein Tag kein Stuhlgang" definiert. Durchschnittlich dauerte die Obstipation 1,8 Tage in der Loperamid- und 1,6 Tage in der Racecadotril-Gruppe. Diese Zeitspannen entsprechen per Definition eigentlich keiner Obstipation, sondern liegen im Bereich des normalen Stuhlverhaltens. Es stellt sich daher die Frage nach der klinischen Relevanz des beobachteten Unterschieds zwischen Loperamid und Racecadotril. Zusätzlich muss die hohe Dosierung von Loperamid bedacht werden, die in dieser Studie verwendet wurde. Zusammengefasst kann aus den verfügbaren Daten allenfalls ein Trend, aber noch kein sicherer Vorteil von Racecadotril im Vergleich zu Loperamid für Kinder über zwei Jahre abgeleitet werden.

Zusammenfassende Beurteilung

Mit Racecadotril steht ein neues, antisekretorisch wirkendes Antidiarrhoikum zur Verfügung. Nach den bislang vorliegenden Daten scheint Racecadotril bei Säuglingen und Kindern mit akuter Diarrhö signifikant wirksamer als Plazebo zu sein. Allerdings wäre es wünschenswert, wenn die bisherigen Studienergebnisse in von der Herstellerfirma unabhängigen Studien bestätigt werden könnten. Ein offensichtlicher Vorteil im Vergleich zu Loperamid besteht darin, dass Racecadotril bereits für die Therapie von Säuglingen ab dem vollendeten 3. Lebensmonat zugelassen ist, Loperamid dagegen erst ab zwei Jahren. Die Wirksamkeit beider Medikamente scheint vergleichbar zu sein. Racecadotril wird generell gut vertragen. Ob es bezüglich der Verträglichkeit einen Vorteil gegenüber Loperamid bietet, kann nach den bisher vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden. Des Weiteren gibt es keine Daten, ob Racecadotril wirksamer als Lactobacillus GG [10] oder eine orale Substitution von Zink [2] ist, beides Therapien, für die in Plazebo-kontrollierten Studien eine signifikante Reduktion der Erkrankungsdauer bei akuter Diarrhö gezeigt werden konnte. Die Indikation zur Therapie mit Racecadotril sollte keinesfalls großzügig gestellt werden, sondern nur in den seltenen Ausnahmefällen, in denen, wie vom Hersteller angegeben, eine orale Rehydratation und die üblichen unterstützenden Maßnahmen allein nicht ausreichen, den klinischen Zustand zu kontrollieren.

Literatur

1. Alam NH, et al. Efficacy and tolerabilty of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial. Gut 2003;52:1419–23.
2. Bahl R, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 36-month-old children with acute diarrhoea. J Pediatr 2002;41:677–82.
3. Baumer P, et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut 1992;33:753–8.
4. Bergmann JF, et al. Effects of acetorphan, an antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor, on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther 1992;6: 305–13.
5. Cezard JP, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. Gastroenterology 2001;120:799–805.
6. Coupar IM. The peristaltic reflex in the rat ileum: evidence for functional μ- and δ-opiate receptors. J Pharm Pharmacol 1995;47: 643–6.
7. Fachinformation Tiorfan, FachInfo-Service, Aulendorf 2004.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

8. Gavin N, Merrick N, Davidson B. Efficacy of glucose-based oral rehydration therapy. Pediatrics 1996;123:45–51.
9. Glass R, et al. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrhoeal diseases in American children. J Pediatr 1991;118:S27–33.
10. Guandalini S, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:54–60.
11. Hamza H, et al. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(suppl. 6): 15–9.
12. Hinterleitner TA, et al. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:887–91.
13. Huijghebeart S, Awouters F, Tytgat GNJ. Racecadotril versus loperamid. Antidiarrhoeal research revisited. Dig Dis Sci 2003;48: 239–50.
14. Lentze M, Koletzko B. Akute Gastroenteritis (Brechdurchfall) O13. In: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München, Jena, 2003.
15. Lord JAH, et al. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. Nature 1977;267:495–9.
16. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. Drugs 2000;59:829–35.
17. Salazar-Lindo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. NEJM 2000;343:463–7.
18. Tucker A, et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. JAMA 1998;279:1371–6.
19. Turck D, et al. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(suppl. 6): 27–32.
20. Vetel JM, et al. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(suppl. 6): 21–6.
21. Walker-Smith JA, et al. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:619–20.
22. World Health Organization. A manual for the treatment of diarrhoea. Geneva, Switzerland: WHO, 1990.
23. World Health Organization. The world health report. Geneva, Switzerland: WHO, 1999.

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

AmT – *Bücherforum*

Pneumologie

Von Joachim Lorenz. Checklisten der aktuellen Medizin. 2., überarb. Aufl. mit CD-ROM. Thieme, Stuttgart 2004. XII, 657 Seiten, 303 zum Teil zweifarbige Abbildungen. Geb. € 74,95.

Nicht umsonst finden sie sich in nahezu jeder Kitteltasche. „Checklisten“, die kleinen, großen Helfer im klinischen Alltag, die elegant über Wissenslücken hinweghelfen und Antwort auf fast jede klinische Fragestellung bieten.
Mit der „Checkliste XXL Pneumologie“ ist ein besonders ausführliches Werk dieser Reihe entstanden. Im ersten Teil des Buchs werden zunächst Grundlagen und Arbeitstechniken, beispielsweise Anamnese, klinischer Befund, Lungenfunktionsprüfung und bildgebende Verfahren, behandelt. Besonders hilfreich für die Klinik ist die genaue Beschreibung der Durchführung, der Indikation und Kontraindikation, der Befundung und der Wertung der einzelnen Untersuchungsmethoden im Kapitel über Lungenfunktionsprüfungen. Die Bewertung der Messergebnisse der einzelnen Untersuchungen wird durch die beigefügten Beispiele physiologischer und pathologischer Befunde erleichtert. In diesem Sinne wurden auch dem Kapitel „bildgebende Verfahren“ zahlreiche Röntgenbilder hinzugefügt, die die jeweiligen pathologischen Charakteristika der vorgestellten Krankheitsbilder aufzeigen.
Im Anschluss an den ersten Teil folgt ein kurzes Kapitel, das in überwiegend tabellarischer Form Leitsymptome und -befunde wie Dyspnoe oder Thoraxschmerz mit den jeweiligen möglichen Differenzialdiagnosen darstellt. Dank der übersichtlichen Darstellung kann schnell geprüft werden, ob alle in Frage kommenden Diagnosen berücksichtigt wurden, welche Untersuchungen die Verdachtsdiagnose bestätigen können und welche Therapieformen indiziert sind.
Hierauf folgt der ausführlichste Teil, der pneumologische Erkrankungen wie pulmonale Infektionen und Tumoren, Atemwegserkrankungen, Erkrankungen der Pleura und der Ventilationspumpe, Umwelterkrankungen und viele mehr vorstellt. Im Stil der vorherigen Kapitel wird auch hier jedes Krankheitsbild kurz in Stichworten beschrieben und dann im Einzelnen auf die jeweilige Klinik, die Diagnostik, die Therapie und die Prognose eingegangen. Zusätzlich finden sich viele Röntgen-, MRT- und CT-Bilder, die die klinischen Befunde veranschaulichen.
Der letzte Teil beschreibt verschiedene Therapiemethoden wie die Inhalationstherapie, Sauerstofftherapie, Hyposensibilisierung, Pleuradrainage oder Lungentransplantation und beinhaltet zusätzlich einen Abschnitt über Begutachtung. In diesem werden zum einen gesetzliche Grundlagen zur Unfall- oder Rentenversicherung und Anforderungen an den Gutachter vermittelt, zum anderen wird speziell auf das pneumologische Gutachten und die damit verbundenen Krankheitsbilder wie obstruktive Atemwegserkrankungen, Infektions- und Parenchymkrankheiten sowie Tumorerkrankungen eingegangen. Anschließend findet sich ein „Mustergutachten“, das die einzelnen Punkte eines Gutachtens vom Anamnesegespräch über die verschiedenen Untersuchungen bis hin zur abschließenden Beurteilung übersichtlich auflistet.
Im Anhang findet sich eine gesonderte Behandlung der Lungenkrankheit SARS. Weiterhin erwirbt der Leser mit dem Kauf des Buchs eine einjährige Online-Zugangsberechtigung zu Artikeln der Deutschen Medizinischen Wochenschrift. Zusätzlich beinhaltet das Buch die CD-ROM „Checkliste Arzneimittel A–Z“, in der über 520 Wirkstoffe alphabetisch aufgeführt sind. Zu jedem Wirkstoff werden Handelsnamen, Dosierung, Indikation, Wechselwirkungen und weitere Hinweise gegeben.
Die „Checkliste Arzneimittel A–Z“ zeichnet sich ebenso wie die „Checkliste XXL Pneumologie“ durch übersichtliche, kompakte und praxisrelevante Darstellung aus, ohne dabei auf die Darstellung von Hintergrundwissen zu verzichten. Für Studenten, PJler oder auch Ärzte in Weiterbildung ein unentbehrlicher kleiner Helfer!

Christina Breitbach, Wankheim

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta$_2$-Sympathomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale

Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen nach § 115c SGB V

Nils Keiner, Verena Handwerk und Dominic Fenske im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e.V.

Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta$_2$-Sympathomimetika bilden die Grundpfeiler der modernen Asthma-Therapie. Der vorliegende Artikel stellt die wesentlichen Eigenschaften beider Substanzgruppen in der Therapie des Asthma bronchiale dar und geht auf weitere Therapieoptionen ein.

Als Entscheidungshilfe zu preisgünstigen Therapiealternativen im Sinne des § 115c SGB V wurden im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. für die inhalierbaren Glucocorticoide und Beta$_2$-Sympathomimetika Übersichtstabellen erstellt, die erstmals in Krankenhauspharmazie 2004;25:471–7 veröffentlicht wurden.

Arzneimitteltherapie 2005;23:11–17.

Wegen der guten Therapieerfolge durch inhalierbare Glucocorticoide und Beta$_2$-Sympathomimetika müssen Asthma-Patienten heutzutage wegen ihres Asthmas nur noch in Notfällen stationär behandelt werden. Werden sie jedoch aus anderen Gründen stationär aufgenommen, ist die Umstellung der Eigenmedikation auf die in der Klinik eingeführten Fertigarzneimittel in der Regel erforderlich und aus Sicht des Patienten oftmals problematisch. Unsere Erfahrungen zeigen, dass gerade Asthmatiker nicht selten Bedenken haben, ihre bekannte Medikation zu verändern. Der Patient ist davon überzeugt, nur die ihm bekannten Präparate könnten helfen.

Auch die sachgerechte Applikation der „neuen" Medikation und der richtige Umgang mit dem zu inhalierenden Arzneimittel können Patienten und Pflegepersonal unter Umständen vor Probleme stellen. Entscheidend für den Therapieerfolg ist neben dem Arzneistoff eine bestmögliche Lungendeposition. Die richtige Handhabung der verschiedenen Inhalationshilfen (*engl.* devices) wie den Dosieraerosolen, Spacern, Respimaten und Pulverinhalatoren ist von besonderer Bedeutung. Sie muss vom Patienten korrekt erlernt und trainiert werden. In dieser Situation kann der klinisch tätige Pharmazeut durch Beratung des Patienten sowie von Pflege- und ärztlichem Personal einen Beitrag zu einer rationellen Arzneimitteltherapie leisten. Hierbei soll dieser Artikel Entscheidungshilfen bieten.

Definitionen

Die Deutsche Atemwegsliga definiert *Asthma bronchiale* als entzündliche Atemwegserkrankung mit Hyperreagibilität des Bronchialsystems und variabler Atemwegsobstruktion [1]. Als typische Symptome gelten Husten, anfallsartige Atemnot (besonders nachts und am frühen Morgen), pfeifende und giemende Atemgeräusche sowie glasigzähes Sputum. Die Erkrankung zeigt sich oft schon im Kindes- oder Jugendalter. Nach den möglichen Ursachen zur Auslösung eines Asthmaanfalls unterscheidet man das *exogen allergische* (extrinsische) Asthma vom *intrinsischen* (kryptogenen) Asthma, das noch in weitere Unterformen differenziert werden kann.

Während das extrinsische Asthma bronchiale durch verschiedene Allergene (z. B. Pollen, Exkremente von Hausstaubmilben, Tierhaarepithelien) ausgelöst wird, sind solche beim intrinsischen Asthma bronchiale nicht bekannt. Hier stehen unspezifische, inhalierte Reize wie kalte Luft, beruflich oder umweltbedingte Noxen und respiratorische Infekte im Vordergrund [2].

Vom Asthma bronchiale abzugrenzen ist die *chronische obstruktive Atemwegserkrankung* (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Zu diesem Krankheitsbild gehören die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Kennzeichnend für das

Dr. Dominic Fenske (Korrespondenzautor), Fachapotheker für Klinische Pharmazie, Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, E-Mail: fenske@apotheke.klinik.uni-mainz.de
Dipl.-Pharm. Nils Keiner, Fachapotheker für Klinische Pharmazie, HELIOS Klinikum Erfurt, Krankenhausapotheke, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, E-Mail: nkeiner@erfurt.helios-kliniken.de
Verena Handwerk, Pharmaziepraktikantin, PTA, Wippenhauser Straße 54 a, 85354 Freising
E-Mail: VHandwerk@aol.com

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Buchtipp
Hans J. Hatz. Glucocorticoide – Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, 2. Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005.

Vorliegen einer COPD ist eine relativ konstante und meist wenig reversible Atemwegsobstruktion, die mit einer erniedrigten exspiratorischen Flussrate einhergeht. Typischerweise tritt die chronisch-obstruktive Bronchitis im Alter zwischen 45 und 65 Jahren auf, wobei Raucher besonders gefährdet sind.

Substanzklassen zur Therapie des Asthma bronchiale

Inhalierbare Glucocorticoide

Inhalierbare Glucocorticoide stellen die wirksamste, antiinflammatorische Basistherapie beim Asthma bronchiale dar. Sie besitzen keinen direkten Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur und wirken daher nicht direkt bronchodilatatorisch. Mit allen inhalierbaren Glucocorticoiden wird eine vergleichbare Besserung der Symptomatik und der Lungenfunktionswerte sowie eine Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität erreicht. Relevante Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit sind nicht belegt [3–5]. Die Unterschiede in der stoffspezifischen Wirkungsstärke werden in den unterschiedlichen Dosierungen berücksichtigt und finden sich in den nationalen und internationalen Leitlinien wieder.

In der Langzeitanwendung *systemischer* Glucocorticoide ist mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen. Um diese gering zu halten, sollen Glucocorticoide möglichst inhaliert werden. Die orale Therapie ist entsprechend den Stufenschemata erst indiziert, wenn alle übrigen therapeutischen Maßnahmen versagen. Bei schwerem Asthma bronchiale kann die Inhalation von Glucocorticoiden zur Dosisreduktion bei der oralen Form eingesetzt werden. Doch können auch bei der Langzeittherapie mit *inhalierbaren* Glucocorticoiden, vor allem in hoher Dosierung, systemische Effekte auftreten [6].

Typische, aber seltene Nebenwirkungen durch Inhalation von Glucocorticoiden sind Reizwirkungen im Rachenraum und Heiserkeit sowie lokale Pilzinfektionen. Das Risiko kann vermindert werden, wenn die Anwendung *vor einer Mahlzeit* erfolgt, nach der Inhalation der Mund *ausgespült* wird oder bei Dosieraerosolen ein *Spacer* verwendet wird.

Die antiinflammatorische Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden bildet die Basismedikation beim Asthma bronchiale. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass ihre regelmäßige Anwendung wesentlich zur Kontrolle des Asthma bronchiale beiträgt. Dieser positive klinische Nutzen spiegelt sich auch in den krankheitsbezogenen Leitlinien wider [1, 7, 8].

Neu zugelassen zur Therapie des Asthma bronchiale (Australien, England) ist das Glucocorticoid *Ciclesonid* (Alvesco®). Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Prodrug, das erst durch Esterasen in der Lunge aktiviert wird. Die typischen Nebenwirkungen inhalierbarer Glucocorticoide sollen dadurch weiter vermindert werden. Die Dosis liegt zwischen 100 und 400 µg einmal täglich. Die maximale Tagesdosis liegt bei 1 600 µg. Untersuchungen liegen für Kinder ab 4 Jahren vor. Verabreicht wird die Substanz als Dosieraerosol, die Anwendung mit einem Pulverinhalator ist nicht geplant. Der Marktpreis für Deutschland stand bei Drucklegung noch nicht fest [9]. Da Ciclesonid in Deutschland noch nicht zugelassen ist und definitive Angaben fehlen, wurde es nicht mit in die Übersichtstabelle (**Tab. 1**) aufgenommen.

Beta$_2$-Sympathomimetika

Beta$_2$-Sympathomimetika wirken durch Erregung der Beta$_2$-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen der Atemwege bronchodilatatorisch. Sie begünstigen ferner die mukoziliäre Clearance und vermindern die Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Allerdings kann aus diesen pleiotropen Effekten keine Empfehlung für eine bestimmte Substanz abgeleitet werden [10].

Beta$_2$-Sympathomimetika sollten vorzugsweise inhaliert werden (**Tab. 2**), da sie bei dieser Applikationsweise sicherer, wirksamer und mit weniger unerwünschten Wirkungen behaftet sind als bei oraler Einnahme. Tatsächlich entfallen inzwischen mehr als 95 % aller Verordnungen auf inhalierbare Präparate. Verordnungen systemischer Beta$_2$-Sympathomimetika waren 2002 wie auch in den Vorjahren rückläufig [11].

Berichtet der Patient über einen steigenden Bedarf an Beta$_2$-Sympathomimetika, so deutet dies auf eine Exazerbation der Atemwegserkrankung hin. In diesem Fall muss dem Patienten dringend empfohlen werden, einen Arzt aufzusuchen.

Anhand ihrer Beta-Selektivität und ihrer Wirkungsdauer können Sympathomimetika in vier Generationen unterteilt werden [12].

Zur *ersten Generation* der Sympathomimetika gehört Epinephrin (Adrenalin), das unspezifisch die adrenergen Alpha- und Beta-Rezeptoren stimuliert. Wegen diverser unerwünschter kardialer Effekte wird Epinephrin auch beim Status asthmaticus nicht mehr eingesetzt [13].

Substanzen der *zweiten Generation* sind Isoprenalin und Orciprenalin. Sie sind beta-selektiv, wirken jedoch gleichermaßen an Beta$_1$- und Beta$_2$- Rezeptoren. Beide Substanzen gelten wegen der ausgeprägten Wirkung am Herz als Atemwegstherapeutikum als obsolet. Sie gehören nicht mehr zu den häufig verordneten Antiasthmatika [14].

Die *dritte Generation* der Sympathomimetika, die kurzwirksamen, selektiven Beta$_2$-Agonisten, zeichnen sich durch Verringerung der kardialen Nebenwirkung aus. Zu ihnen gehören Clenbuterol, Fenoterol, Pirbuterol, Reproterol, Salbutamol und Terbutalin, wobei Salbutamol derzeit am häufigsten als kurzwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum eingesetzt wird [11].

Durch den schnellen Wirkungseintritt nach 3 bis 5 Minuten werden diese Substanzen neben der regelmäßigen prophylaktischen Inhalation insbesondere zur inhalierbaren Akutbehandlung eines Asthma-Anfalls eingesetzt. In dieser Indikation kann auch das langwirksame

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Vergleichstabelle inhalierbarer Glucocorticoide (HFA: Hydrofluoralkan)

INN	Beclometason (HFA)	Budesonid Dosieraerosol	Budesonid Pulverinhalation	Fluticason	Mometason
Handelsname (Beispiele)	AeroBec®, Junik®	Budiair®	Pulmicort® TH, Novopulmon®	Atemur®, Flutide®	Asmanex®
1. Zugelassene Indikationen	Asthma bronchiale COPD Antientzündliche Therapie nach Rauchgasexposition	Asthma bronchiale COPD	Asthma bronchiale COPD	Asthma bronchiale COPD	Asthma bronchiale
2. Formulierungen					
2.1 Dosieraerosol (DA)	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
2.2 Pulverinhalator (PI)	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
3. Dosierung (bei Asthma)					
3.1 niedrig	200 µg	400 µg	400 µg	250 µg	200 µg
3.2 mittel	400 µg	800 µg	800 µg	500 µg	400 µg
3.3 hoch	800 µg	1600 µg	1 600 µg	1 000 µg	800 µg
3.4 Maximale Tagesdosis	800 µg	1 600 µg	1 600 µg	2 000 µg	800 µg
3.5 Zulassung für Kinder	Ab 5 Jahre	Ab 6 Jahre	Ab 12 Jahre: Pulmicort Suspension auch für Säuglinge und Kleinkinder	DA 50 µg: ab 4 Jahre DA 125 µg/250µg: ab 16 Jahre Flutide Fertiginhalat für Kinder ab 4 Jahren	Ab 12 Jahre
4. Bioverfügbarkeit (oral) des verschluckten Anteils [1]	Etwa 10 %	Etwa 10 %	Etwa 10 %	< 1 %	Keine Angaben
5. Relevante Nebenwirkungen [2, 3]	Systemische Nebenwirkungen fehlen weitgehend. Heiserkeit, Mundtrockenheit, orale Candidose können auftreten. Bei asthmatischen Kindern ist eine Beeinflussung des Wachstums und der Nebennierenfunktion möglich. Entsprechende Kontrollen sind empfehlenswert.				
6. Wechselwirkungen mit					
6.1 Arzneimitteln	Glucocorticoide verbessern das Ansprechen auf Beta$_2$-Sympathomimetika. Hemmstoffe von CYP3A4 können die Serumspiegel des Glucocorticoids wahrscheinlich klinisch nicht relevant erhöhen				
6.2. Nahrungsmitteln	Nahrungsaufnahme nach der Inhalation kann das Auftreten einer oralen Candidose verhindern.				
7. Klinischer Nutzen [4]	Gesichert; Einsatz gemäß übereinstimmenden Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften				
8. Tagestherapiekosten (mittlere Dosierung)	0,62–1,12 €	0,61–0,86 €	0,71–1,04 €	1,28 € (DA) 1,35 € (PI)	1,19 €
9. Verfügbarkeit Generika [5]	13	2	9	Keine	Keine

Quellen: Fachinformation Junik®, Aerobec®, Stand: 2004 bzw. 2003, Fachinformation Budiair®, Stand: 2002, Fachinformation Pulmicort® TH, Novopulmon®, Stand: 2004 bzw. 2002, Fachinformaion Flutide®, Atemur®, Stand: jew. 2002, Fachinformation Asmanex®, Stand: 2002

Formoterol (s. u.) eingesetzt werden, weil die Wirkung hier ebenfalls schnell eintritt. Die entsprechende Zulassung liegt vor, diese Information war aber bei Drucklegung noch nicht in die Fachinformation eingearbeitet [15].

Die *vierte Generation* umfasst derzeit zwei Wirkstoffe: das durch Verlängerung der lipophilen Seitenkette aus Carbuterol entstandene Formoterol und das aus Salbutamol durch Erhöhung der Lipophilie entwickelte Salmeterol. Beide Wirkstoffe zeichnen sich durch eine verlängerte Wirkungsdauer von 9 bis 12 Stunden aus. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der langwirksamen Beta$_2$-Sympathomimetika ermöglichen somit bei 1- bis 2-mal täglicher, regelmäßiger Inhalation eine lang anhaltende, konstante Bronchodilatation. Der Wirkungseintritt von Salmeterol ist verzögert (10 bis 20 min).

Theophyllin

Das Xanthinderivat Theophyllin wirkt durch verschiedene noch nicht vollständig geklärte Mechanismen bronchodilatatorisch. Ein wesentlicher Wirkungsmechanismus scheint die Hemmung der Phosphodiesterase zu sein. In der Folge steigt die intrazelluläre Konzentration von cAMP (zyklischem Adenosinmonophosphat), woraus letztlich eine Bronchodilatation resultiert.

Theophyllin wird oral, dann zumeist retardiert, oder im Akutfall intravenös verabreicht. Da die therapeutische Breite von Theophyllin gering ist, zahlreiche Wechselwirkungen mit Enzyminduktoren und -inhibitoren sowie Einflüsse weiterer Erkrankungen und der Lebensgewohnheiten bestehen, muss die Serumkonzentration vor allem zu Beginn der Therapie genau überwacht werden. Der anzustrebende Wirkspiegel liegt bei 8 bis 20 µg/ml. Bereits in diesen Konzentrationen können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Tremor, Ruhe- und Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei 5 bis 10 % der Patienten auftreten [13, 16].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Vergleichstabelle kurz- und langwirksamer $Beta_2$-Sympathomimetika zur Inhalation

INN	Fenoterol	Salbutamol	Terbutalin	Formoterol	Salmeterol
Handelsname (Beispiele)	Berotec N 100®	Sultanol® u.a.	Aerodur®	Foradil®, Oxis®	Aeromax®, Serevent®
Pharmakologische Eigenschaften	$Beta_2$-selektiv Kurz wirksam	$Beta_2$-selektiv Kurz wirksam	$Beta_2$-selektiv Kurz wirksam	$Beta_2$-selektiv Lang wirksam	$Beta_2$-selektiv Lang wirksam
1. Zugelassene Indikationen	– Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nicht allergischer Ursache u./od. anderen Erkrankungen, die mit einer vorübergehenden Verengung der Atemwege einhergehen z. B. chron. obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem – Vorbeugung von belastungsinduziertem Asthma bronchiale – Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen	– Längerfristige symptomorientierte Behandlung bei Bronchialasthma und anderen Bronchialerkrankungen mit reversibler Engung der Atemwege – Prophylaxe von Atemnotzuständen bei Asthma bronchiale, die durch exogene Allergene oder durch Anstrengung ausgelöst werden – Akutbehandlung von Atemnot bei Bronchialasthma, chronisch obstruktiver Bronchitis, Lungenemphysem	– Obstruktive Atemwegserkrankungen wie z. B. – Asthma bronchiale – Chronisch-obstruktive Bronchitis – Lungenemphysem	– Langzeitbehandlung des mittelschweren bis schweren Asthma bronchiale – Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler chronisch obstruktiver Lungenerkrankung – Zur Vorbeugung von Anstrengungsasthma – Akutbehandlung von Atemnot zugelassen, aber noch nicht in FI aufgeführt (Stand: 07.04)	– Langzeitbehandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem – Warnhinweis: Nicht für die Akutbehandlung eines Asthma-Anfalls
2. Formulierungen					
Dosieraerosol	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Pulverinhalator	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Inhalationslösung zur Verwendung mit einem Vernebler	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
3. Dosierung					
3.1 Dosierung und Applikationshäufigkeit zur Dauertherapie:	200 µg 3–4 x tägl., Abstand zw. Inhalationen mind. 3 h	100–200(–400) µg 3–4 x tägl., Abstand zw. Inhalationen mind. 3 h	500 µg 3 x tägl.	(6–)12(–24) µg 2 x tägl.	50(–100) µg 2 x tägl.
3.2 Dosierung zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma	100–200 µg 10–15 min vor Anstrengung/ Allergenkontakt	100–200 µg 10–15 min vor Anstrengung/ Allergenkontakt	500 µg 10–15 min vor Anstrengung	12 µg vor Anstrengung	Keine Angabe
3.3 Dosierung bei der Akutbehandlung	100–200 µg, evtl. nach 5–10 min erneut 100 µg	100–200 µg, evtl. nach 5–10 min erneut 100 µg	500 µg, evtl. nach 15 min erneut 500 µg	Keine Angabe	Nicht indiziert, s. Warnhinweis
3.4 Maximale Tagesdosis	1 600 µg	1 200 µg	6 000 µg	48 µg	200 µg
4. Pharmakokinetik					
Wirkungseintritt	3–5 min	3–5 min	3–5 min	3–10 min	10–20 min
Wirkungsdauer [n.1]	4–6 h	4–6 h	4–6 h	9–12 h	9–12 h
5. Relevante Nebenwirkungen	Kopfschmerzen, Muskeltremor, Unruhe (diese NW lassen nach 2 bis 4 Wochen nach), Tachyarrhythmie, Übelkeit, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern, feinschlägiger Tremor, paradoxe Bronchospasmen, Geschmacksstörungen				
6. Wechselwirkungen mit					
6.1 Arzneimitteln [2]	Mit Antidiabetika ist die Blutzuckersenkung vermindert; Beta-Adrenergika, Theophyllin und Anticholinergika verstärken Wirkung und Nebenwirkungen; Beta-Rezeptorenblocker mindern die Wirkung; bei Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen Gefahr von Arrhythmien; in Kombination mit MAO-Hemmern und trizyklischen Antidepressiva Verstärkung der Wirkung des Beta-Sympathomimetikums auf das Herz-Kreislauf-System Mögliche Verschlechterung der kardialen Toleranz gegenüber Salbutamol in Kombination mit Digitalisglykosiden, Chinidin oder anderen Antiarrhythmika; Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Regulation durch gleichzeitige Gabe von Levodopa, Levothyroxin, Oxytocin oder Alkohol; Verstärkung einer Hypokaliämie in Kombination mit Digitalisglykosiden, Diuretika, Methylxanthinen und Glucocorticoiden.				
6.2. Nahrungsmitteln	Keine klinisch relevante Beeinflussung durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme.				
7. Klinischer Nutzen [3]	Gesichert; Einsatz gemäß übereinstimmenden Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften				
8. Tagestherapiekosten (mittlere Dosierung)	0,48 €	0,44–0,58 €	0,38 €	1,38–1,47 €	1,61 €
9. Verfügbarkeit Generika [2]	Keine	12 (Anzahl der Dosieraerosole)	Keine	Keine	Keine

Quellen: Fachinfo Berotec®, Stand 2001; Fachinfo Sultanol®, Stand 2002; Fachinfo Aerodur®, Stand 2002; Fachinfo Foradil®, Oxis®, Stand jew. 2003; Fachinfo Aeromax®. Serevent®, Stand jeweils 2003

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Anticholinergika

Inhalierte Anticholinergika wirken durch kompetitive Blockade muskarinerger Rezeptoren an der glatten Bronchialmuskulatur bronchodilatatorisch. Sie hemmen die vasovagale Reflexaktivität, die vor allem bei der COPD erhöht ist. Daher sind Ipratropiumbromid (Atrovent®), Oxitropiumbromid (Ventilat®) und das im Jahre 2002 zugelassene, langwirksame Tiotropiumbromid (Spiriva®) eher bei der Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen als bei der Asthma-Therapie von Bedeutung.

Eine Kombination von Parasympathomimetikum und Beta$_2$-Sympathomimetikum steht mit dem Präparat Berodual® zur Verfügung. Grundsätzlich kann der Zusatz von Ipratropiumbromid zu Fenoterol die Lungenfunktion verbessern und so die Zahl der Krankenhauseinweisungen vermindern [17]. Allerdings wäre heutzutage eine Kombination von Substanzen mit langer Wirkungsdauer vorzuziehen.

Hemmstoffe der Mediatorfreisetzung/Mastzellstabilisatoren

Cromoglicinsäure als Dinatriumcromoglicat (DNCG) und Nedocromil hemmen die Mastzelldegranulation und damit die Freisetzung von Mediatorstoffen wie Histamin, Serotonin, Leukotrienen und anderen chemotaktischen Substanzen, die die Entzündungsreaktionen beeinflussen. Die hydrophilen Substanzen werden nach oraler Einnahme zu weniger als 5 % resorbiert und mit den Fäzes ausgeschieden. Nedocromil ist klinisch etwas stärker wirksam als Cromoglicinsäure, hat aber einen unangenehmen Geschmack [18, 19]. Nachteilig ist weiterhin, dass beide Substanzen viermal täglich appliziert werden müssen [20, 21]. Cromoglicinsäure und Nedocromil sind als Dosieraerosol im Handel, Cromoglicinsäure zusätzlich als mikronisiertes Pulver und wässrige Lösung. Sie werden ausschließlich zur Prophylaxe eingesetzt.

Cromoglicinsäure und Nedocromil spielen auch bei der Behandlung von Asthma-kranken Kindern eine Rolle. Aus dieser Indikation wurden sie allerdings in den letzten Jahren durch inhalierbare Glucocorticoide verdrängt, die bei richtiger Inhalation nicht zu Wachstumsverzögerungen und verminderter Knochendichte bei den Kindern führen, den Mastzellstabilisatoren aber klinisch überlegen sind [22–24].

Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Cysteinyl-Leukotriene (CysLT) spielen eine Rolle bei der Pathogenese des Asthma bronchiale, über CysLT$_1$-Rezeptoren bewirken sie eine Bronchokonstriktion und vermehrte Schleimproduktion. Sie erhöhen die Gefäßpermeabilität und wirken chemotaktisch auf Zellen des Immunsystems.

Die Leukotrien-Rezeptorantagonisten (LTRA) Montelukast (Singulair®), Zafirlukast (Accolate®, Zulassung in den USA und einigen europäischen Ländern) und Pranlukast (Onon®, Zulassung in Japan) blockieren diesen Rezeptor.

In Deutschland ist Montelukast zur Zusatzbehandlung bei Patienten zugelassen, die unter leichtem bis mittelgradigem, chronischem Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Corticoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta$_2$-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Außerdem kann es zur Vorbeugung des belastungsinduzierten Asthma bronchiale eingesetzt werden. In der Fachinformation werden Dosierungen für Kinder ab 2 Jahren angegeben [25, 26].

Auf den Stellenwert der LTRA in der Therapie des Asthma bronchiale soll an dieser Stelle nicht detailliert eingegangen werden. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass Glucocorticoide den LTRA in der Dauertherapie des Asthma bronchiale überlegen sind. Daher sollten Leukotrien-Rezeptorantagonisten *nicht anstelle* inhalierbarer Glucocorticoide eingesetzt werden. So kommt Ducharme in einem Cochrane-Review-Update zu dem Schluss, dass inhalierbare Glucocorticoide, bei leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale bei Erwachsenen, in einer 400 µg Beclomethason pro Tag äquivalenten Dosis, den LTRA überlegen sind. Die Patienten in der Glucocorticoid-Gruppe hatten im Vergleich zu der Antileukotrien-Gruppe unter anderem signifikant weniger Asthma-Exazerbationen, bessere FEV$_1$-Werte, weniger Gebrauch schnell wirkender Beta$_2$-Mimetika und weniger Medikationsumstellungen wegen unzureichender Therapie. Bei den Nebenwirkungen, insbesondere bei Leberenzymaktivität, Übelkeit, Kopfschmerzen, Candidiasis im Mund-Rachen-Bereich und Mortalität gab es dagegen keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Da nur eine Studie zur Monotherapie mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten vs. Glucocorticoiden an Kindern in den Review eingeschlossen wurde, lassen sich hierzu keine sicheren Aussagen treffen [27]. Damit bestätigt das Review-Update den zugunde liegenden Cochrane Review von 2000 [28].

Eingesetzt werden Antileukotriene daher als Add-on-Antiasthmatika bei leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale, um gegebenenfalls die Glucocorticoid-Dosis reduzieren zu können. Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet der LTRA ist die Prophylaxe der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion und die Prophylaxe des Acetylsalicylsäure-sensitiven Asthmas. Allerdings ist ungeklärt, welche Patientensubgruppen besonders von einer Therapie mit LTRA profitieren. Die Ansprechrate bei einer Therapie mit Montelukast liegt nur bei etwa 50 bis 60 % [11].

Problematisch sind LTRA auch wegen ihrer Metabolisierung durch Cytochrom P450, weswegen zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten bestehen. Diesen Einschränkungen stehen Tagestherapiekosten von rund 2,30 € und steigende Verordnungszahlen gegenüber [11].

Anwendung der Mastertabelle [29] auf die Antiasthmatika

Zugelassene Indikationen

Die inhalierbaren Glucocorticoide sind zur Therapie des Asthma bronchiale und der COPD zugelassen. Lediglich die Zulassung für das Mometason beschränkt sich auf das Asthma bronchiale. Beclomethason hat auch die Zulas-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sung zur antientzündlichen Akuttherapie nach Rauchgasexposition.

Beta$_2$-Sympathomimetika sind in der Regel zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen wie dem Asthma bronchiale, der chronisch-obstruktiven Bronchitis und dem Lungenemphysem indiziert. Darüber hinaus kann auch die Vorbeugung von belastungsinduziertem Asthma bronchiale allergischer oder nicht allergischer Ursache und die Akutbehandlung eines Asthma-Anfalls zugelassen sein. Letzteres gilt ausdrücklich nicht für das langwirksame Salmeterol.

Formulierungen

Inhalierbare Glucocorticoide sind in einer Fülle verschiedenster, teilweise atemzugausgelöster Dosieraerosole und Pulverinhalatoren auf dem Markt. Die Wirkstoffe Budesonid und Fluticason stehen auch als Suspension zur Anwendung mit einem Vernebler zur Verfügung.

Inhalierbare Beta$_2$-Sympathomimetika sind als Dosieraerosol, Pulverinhalator oder Inhalationslösung zur Anwendung mit einem Vernebler auf dem Markt. Daher sind die in der Mastertabelle für den Vergleich von Wirkstoffen der AABG-Arbeitsgruppe der ADKA vorgegebenen Kriterien auf die inhalierbaren Antiasthmatika nicht anwendbar. Alternativ wird die Verfügbarkeit des Wirkstoffs in den verschiedenen Applikationsformen angegeben.

Eine Diskussion darüber, welche Applikationsform für welchen Patienten am ehesten geeignet ist, kann an dieser Stelle nicht geführt werden [30].

Dosierung

Aufgrund der breiteren Anwendung sind jeweils die Dosierungen der Dosieraerosole oder der Pulverinhalatoren angegeben, nicht dagegen die der Inhalationslösungen. Beachtet werden muss, dass zwei Hübe eines Dosieraerosols einer Anwendung eines Pulverinhalates entsprechen können. Die bei der Anwendung eines Dosieraerosols abgegebene Wirkstoffmenge kann also nur halb so groß sein wie die bei der Anwendung eines Pulverinhalates abgegebene Menge. Dies ist im Einzelfall zu prüfen.

Da Glucocorticoide zunehmend auch Kindern verordnet werden, ist unter Punkt 3.5 (**Tab. 1**) der Zulassungsstatus für Kinder aufgeführt. Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen gelten jedoch immer für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren. Inhalierbare Glucocorticoide werden in der Regel zweimal täglich gegeben, in der Hochdosistherapie kann die Verteilung auf drei oder vier Einzelgaben eine Alternative zur Erhöhung der Gesamtdosis darstellen.

Im akuten Anfall können Beta$_2$-Sympathomimetika zweimal im Abstand von 5 bis 10 Minuten inhaliert werden. Kann dadurch ein Anfall nicht behoben werden, muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. In den verschiedenen Fachinformationen werden keine Hinweise zur Dosierung im Alter sowie bei Leber- und Niereninsuffizienz gegeben, eine Anpassung der angegebenen Dosierungen scheint wegen der geringen oralen Bioverfügbarkeit der Substanzen und der topischen Anwendung nicht nötig.

Auf besondere Einnahmehinweise wird hier nicht weiter eingegangen. Zur korrekten Anwendung, insbesondere von Dosieraerosolen, sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [31].

Pharmakokinetik

In Abwandlung zur Mastertabelle [29] werden bei den Beta$_2$-Sympathomimetika Wirkungseintritt und Wirkungsdauer angegeben, um auf die Besonderheiten der topischen Arzneimitteltherapie einzugehen.

Bei den Glucocorticoiden sind diese Angaben nicht wesentlich, hier ist die Bioverfügbarkeit des verschluckten Anteils aufgeführt.

Relevante unerwünschte Wirkungen

Glucocorticoide und Beta$_2$-Sympathomimetika haben ein typisches Nebenwirkungsprofil, das sich aus den pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanzgruppe ableiten lässt. Substanztypische, nicht gruppenspezifische Nebenwirkungen sind den Autoren nicht bekannt. Substanzunabhängig kann es bei allen Inhalationstherapien zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen [13].

Interaktionen

Analog zu den unerwünschten Wirkungen sind ausschließlich gruppentypische Interaktionen angegeben, da auch hier substanztypische Interaktionen den Autoren nicht bekannt sind.

Klinischer Nutzen und Dokumentation

Der klinische Nutzen der hier vorgestellten Glucocorticoide und Beta$_2$-Sympathomimetika ist bewiesen. Beide Substanzgruppen werden von nationalen und internationalen Leitlinien übereinstimmend als Eckpfeiler der Asthma-Therapie angesehen.

Die Zahl behandelter Patienten konnte in vorangegangenen AABG-Artikeln nicht sicher, zum Beispiel durch Nachfrage bei den Herstellern, eruiert werden. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auf diese Angabe verzichtet.

Tagestherapiekosten

Die Tagestherapiekosten wurden ausgehend von einer mittleren Dosierung aufgrund der Apothekenabgabepreise gemäß Roter Liste 2004 berechnet.

Generika

Lediglich das kurzwirksame Salbutamol wird von Generikaherstellern, allerdings zu nahezu identischen Preisen, angeboten. Andere Beta$_2$-Sympathomimetika sind gegebenenfalls unter verschiedenen Markenbezeichnungen im Markt.

Anders stellt sich die Situation bei den Glucocorticoiden dar, die Wirkstoffe Beclomethason und Budesonid werden von zahlreichen Generikaherstellern angeboten, hier sind die Preisspannen größer. Fluticason dagegen wird unter zwei verschiedenen Markennamen zu praktisch identischen Preisen angeboten.

Ist keine weitere Literaturstelle angegeben, stammen die in der Übersichtstabelle zusammengetragenen Informationen aus den Fachinformationen der jeweiligen Präparate.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Danksagung

Die Autoren danken Herrn OA Dr. Schlegel (Pneumologie Universitätsklinikum Mainz) für das Korrekturlesen des Manuskripts und die dabei vorgebrachte konstruktive Kritik.

Literatur

1. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, et al. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Pneumologie 1998;52:591-601.
2. Kroegel C. Asthma bronchiale. Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Stuttgart:Georg Thieme Verlag, 2002.
3. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1-53.
4. Pedersen S, O'Byrne PA. comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52:1-34.
5. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. J Allergy Clin Immunol 1998; 102:879-86.
6. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159:941-55.
7. National Institutes of Health (NIH): Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 95-3659. 2004.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlung zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Köln: 2001.
9. Auskunft zu Ciclesonide. Altana-Pharma 2004.
10. Vignola AM. Effects of inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, or both, plus long-acting beta$_2$-agonists on asthma pathophysiology: a review of the evidence. Drugs 2003;63(Suppl 2):35-51.
11. Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungsreport 2003. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 2003.
12. Haen E. Paradigmenwechsel in der Asthmatherapie. Dtsch Apoth Ztg 2001;141:3538-49.
13. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. München/Jena: Urban und Fischer, 2002.
14. Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungsreport 1999. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 2000.
15. Auskunft Firma zu Oxis. AstraZeneca 2004.
16. Lemmer B, Brune K. Pharmakotherapie. Berlin: Springer, 2004.
17. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med 1999;107:363-70.
18. Lal S, Dorow PD, Venho KK, Chatterjee SS. Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. Chest 1993;104:438-47.
19. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, Braun S, et al. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? Chest 1996;109: 945-52.
20. Fachinformation Intal® N Aerosol. Aventis Pharma Deutschland GmbH 10.2001.
21. Fachinformation DNCG Mundipharma Dosieraerosol. Mundipharma GmbH 09.2000.
22. Barnes PJ. Update on asthma. Isr Med Assoc J 2003;5:68-72.
23. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361:1071-6.
24. Creticos PS. Treatment options for initial maintenance therapy of persistent asthma: a review of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists. Drugs 2003; 63(Suppl 2):1-20.
25. Fachinformation Singulair® 10mg Filmtabletten. MSD/Dieckmann Arzneimittel GmbH 03. 2004.
26. Meyer KA, Arduino JM, Santanello NC, Knorr BA, et al. Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:757-62.
27. Ducharme FM: Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. BMJ 2003;326:621.
28. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002314.
29. Krämer I. §115c SGB V gemäß Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202-7.
30. Grützmann R, Schmidt PC. Pulverinhalatoren und Dosieraerosole richtig anwenden. Pharmaz Ztg 2004;149:1978-85.
31. Keiner N, Schaefer M, Laier-Groeneveld G, Bauer JU. Schulung von Asthma-Patienten durch Arzt und Apotheker. Ein Beitrag zur integrierten Versorgung. Krankenhauspharmazie 2003;24:41-4.

AMT – *Bücherforum*

Arzneimitteltherapie in der Angiologie

Pathophysiologie, klinisches Bild und Therapie. Von Malte Ludwig und Gustav Trübestein. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. X, 180 Seiten, 26 Abbildungen, 33 Tabellen. Kart. € 46,–.

Die Angiologie ist immer noch ein Stiefkind der inneren Medizin. Auch in den Lehrbüchern wird sie meist zu einem unliebsamen Anhängsel der Kardiologie degradiert. Dies wird jedoch dem Stellenwert, den angiologische Krankheitsbilder im praktischen und klinischen Alltag einnehmen, nicht gerecht. Mit dem vorliegenden Buch ist den Autoren eine sehr umfassende und aktuelle Darstellung des breiten therapeutischen Spektrums bei angiologischen Erkrankungen gelungen. Besonders positiv hervorzuheben ist die reichhaltige Bebilderung, insbesondere der klinischen Befunde.

Die Autoren haben den Begriff „Angiologie" sehr weit gefasst und deshalb auch Krankheitsbilder wie die renovaskuläre arterielle Hypertonie oder die Lungenembolie integriert, die in den meisten Lehrbüchern anderen Organbereichen zugeordnet werden. Der Inhalt ist gut strukturiert, so dass die gewünschte Information zu einem bestimmten Krankheitsbild schnell und treffsicher gefunden werden kann. Erfreulicherweise nimmt auch die Prävention einen breiten Raum ein.

Ein großes Kompliment gebührt den Autoren auch deswegen, weil sie sich des Themas „Außenseiterverfahren" angenommen und diese kritisch nach den Kriterien der Evidence-based Medicine bewertet haben. Dies gilt ebenso für moderne Behandlungsverfahren der Schulmedizin, die wegen fehlender Studienergebnisse noch als experimentell bezeichnet werden müssen, wie beispielsweise die interventionelle Therapie von asymptomatischen Karotisstenosen.

Ingesamt ist das vorliegende Buch, in dem sehr viel fachkompetentes Wissen zusammengetragen wurde, uneingeschränkt jedem Arzt in Klinik und Praxis zu empfehlen, der mit angiologischen Krankheitsbildern konfrontiert wird.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT – Bücherforum

Recent Advances in the Pathophysiology of COPD

Von Trevor T. Hansel und Peter J. Barnes (Hrsg.). Birkhäuser-Verlag, Basel – Boston – Berlin, 2004. Reihe „Progress in Inflammation Research" (PIR), 246 Seiten, 27 Abbildungen, 10 Tabellen. Geb. € 128,–.

Aufgrund ihrer Häufigkeit gehört die chronische (obstruktive) Bronchitis (COPD) neben Asthma bronchiale und Herzinfarkt zu den Volkskrankheiten. In Deutschland wird die Zahl der an COPD Leidenden auf etwa 8 Mio. geschätzt. Die Zahl steigt seit Jahren stetig und wird im Jahr 2020 die 10-Millionen-Grenze überschreiten. Gleichzeitig sterben derzeit jährlich 20 000 Menschen an einer COPD (ICD-10: J44.0-J44.9, Statistisches Bundesamt, 2001). Diese Zahl ist ebenfalls im Ansteigen begriffen, und schon in 15 Jahren wird die Erkrankung die dritthäufigste Todesursache überhaupt darstellen. Entsprechend belaufen sich die jährlich aufzuwendenden direkten und indirekten Kosten in Deutschland gegenwärtig auf mehr als 7 Mrd. Euro, ebenfalls mit steigender Tendenz.

Die Gründe für diese ernüchternde Situation liegen in den Besonderheiten der Erkrankung und Krankheits-assoziierten Aspekten, die teilweise über das Medizinische hinaus gehen und soziale, politische, psychologische sowie finanzielle und sogar forensische Bereiche berühren. Davon abgesehen, gibt es heute nach wie vor keine Heilung für eine manifeste COPD, allenfalls eine Verlangsamung der Krankheitsprogression. Die zur Verfügung stehenden Maßnahmen, wie die Sauerstofflangzeittherapie und die Verabreichung von Bronchodilatoren, sind allein symptomatischer Natur. Glucocorticoide haben einen kurzzeitigen Effekt, aber keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung.

Nach den aktuellen Erkenntnissen beruht die COPD auf einer komplexen Immunpathologie, die Entzündungsvorgänge, fibröse Gewebeumbauprozesse und proteolytische Gewebedestruktionen gleichermaßen einschließt. Diese pathogenetischen Mechanismen sind im Gegensatz zum Asthma bronchiale nicht nur entlang der Atemwege zu beobachten, sondern betreffen auch das Lungeninterstitium sowie die pulmonalen Gefäße. Die pathologischen Veränderungen führen mittelbar zu einer respiratorischen und einer kardialen Insuffizienz, die von einer systemischen Erkrankung in Form des kachektischen Syndroms begleitet werden. Der unaufhaltsam fortschreitende Charakter der Krankheit sowie das Fehlen adäquater therapeutischer Möglichkeiten verdeutlicht die Notwendigkeit, die der COPD zugrunde liegenden Pathomechanismen besser zu verstehen, um hieraus neue, wirksame und vielleicht sogar kurative Behandlungsstrategien abzuleiten.

Genau an dieser Stelle knüpft das von T. Hansel und P. J. Barnes herausgegebene Buch an. Integrierendes Ziel des Werks ist es, eine perspektivische Darstellung potenzieller neuer und effektiverer Therapiemöglichkeiten auf der Basis grundlagenorientierter, klinischer und diagnostischer Aspekte der Erkrankung zu entwickeln.

Das Buch wendet sich an einen breiten Interessentenkreis, zu dem Mediziner ebenso gehören wie Wissenschaftler und Pharmazeuten. Die zwölf unabhängigen Kapitel des Werks sind von auf ihrem jeweiligen Gebiet führenden Wissenschaftlern und Ärzten verfasst. Anita Sullivan, Robert A. Stockley, Marina Saetta oder Alvar G. N. Agusti seien hier neben den Herausgebern Trevor T. Hansel und Peter J. Barnes nur als Beispiele genannt. In den einzelnen Abschnitten werden die für die COPD relevanten Bereiche (Genetik, Pathologie, Lungenfunktionsprüfung sowie radiologische Veränderungen) angesprochen. Darüber hinaus befassen sich einzelne Abschnitte ausführlich mit der Rolle des oxidativen Metabolismus, der Proteinasen sowie den Grundlagen der Mukus-Hypersekretion bei der COPD. In vier Kapiteln sind die Möglichkeiten der systemischen Präsentation der Erkrankung, biologische Marker zur Diagnose und zum Monitoring der COPD (Parameter aus dem induzierten Sputum, der BAL und im Exhalat) sowie die pulmonale Rehabilitation zusammengestellt. Im abschließenden Beitrag unter Federführung der beiden Herausgeber werden die auf der Pathophysiologie der COPD beruhenden, sich abzeichnenden neuen und zukünftigen Behandlungsstrategien darstellt.

Die Mehrzahl der Kapitel ist klar strukturiert und gut leserlich geschrieben. Einige Kapitel sind mit hervorragenden Diagrammen und Schemata illustriert. Sie enthalten ferner einen nicht zu unterschätzenden Fundus an Verweisen auf Sekundärliteratur, der es jedem Interessenten leicht machen dürfte, sich in Details zu vertiefen. Der einzige Kritikpunkt bezieht sich, wie nicht selten bei Kompendien dieser Art, auf das vergleichsweise kurz gehaltene Stichwortverzeichnis, das in Relation zum Gesamtumfang des Buchs mit fünf Seiten eindeutig zu mager ausfällt. Aus diesem Grunde eignet sich das Buch weniger zum selektiven Nachschlagen als vielmehr zur umfassenden Basisinformation zu einzelnen größeren Themenbereichen der COPD.

Zusammengenommen handelt es sich um ein in dieser Form einzigartiges Buch, das den aktuellen Kenntnisstand zur Pathogenese, Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik der COPD in einem handlichen Umfang zusammenfasst. Wer eine prägnante Zusammenfassung der wesentlichen pathogenetischen Aspekte der COPD und ihrer Beziehung zur Klinik sowie zu den sich hieraus abzuleitenden therapeutischen Perspektiven sucht, findet hier eine willkommene Quelle. Dieses Buch ist allen Medizinern, Pharmakologen, Pathologen und Wissenschaftlern, die Wert auf eine zusammenhängende Darstellung und Bewertung des gegenwärtigen Wissens und der Perspektiven zur COPD legen, nachdrücklich zu empfehlen.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Jena

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie schwerer Pneumonien bei hospitalisierten Patienten

Stellenwert der modernen Breitspektrum-Antibiotika

Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim

Pneumonien gehören nach wie vor zu den häufigsten Infektionen bei hospitalisierten Patienten. Besondere Bedeutung kommt der nosokomialen Pneumonie zu, deren Erregerspektrum maßgeblich durch den Erkrankungszeitpunkt bestimmt wird, weiterhin durch Risikofaktoren wie Grunderkrankungen oder antibiotische Vorbehandlung. Haupterreger der nosokomialen Pneumonie sind Enterobakterien wie Enterobacter spp., E. coli und Klebsiella spp., Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumoniae. Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und zusätzlichen Risikofaktoren wie vorbestehender struktureller Lungenerkrankung, maschineller Beatmung, Auftreten der Pneumonie ab Tag 5 oder bei längerem Aufenthalt auf der Intensivstation muss außerdem vermehrt mit Pseudomonas aeruginosa gerechnet werden. Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen, die auf der Intensivstation therapiert werden müssen, gelten als besondere Risikogruppe, unabhängig davon, ob die Pneumonie als nosokomial oder als ambulant erworben eingestuft wird. Bei sehr schweren Infektionen und Nachweis von Pseudomonas aeruginosa sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden. Die aktuelle lokale Resistenzsituation ist bei der Auswahl der Antibiotika zu berücksichtigen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:19–27.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infektionen bei hospitalisierten Patienten: Inzidenz, Risikogruppen

Infektionen bei hospitalisierten Patienten stellen eine zunehmende Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt dar, zumal die Zahl der nosokomialen Infektionen bei Patienten in deutschen Kliniken trotz der Fortschritte in der Infektionskontrolle kontinuierlich zunimmt. Im Jahr 1993 wurde vom Bundesgesundheitsamt eine Morbidität von etwa 750 000 nosokomialen Infektionen in Deutschland angegeben, 1997 berichtet das BfArM von etwa 840 000 nosokomialen Infektionen.

Tab. 1. Welche Patienten sind für eine nosokomiale Infektion prädisponiert?

- Patienten nach größeren Operationen
- Alte, insbesondere multimorbide Patienten
- Immunsupprimierte Patienten
- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit Tumorerkrankungen
- Patienten mit AIDS

Nicht nur die Anzahl, sondern auch der *Schweregrad* der Infektionen steigt, da zunehmend bei multimorbideren Patienten in höherem Lebensalter größere diagnostische wie auch therapeutische Eingriffe durchgeführt werden [17, 49, 62].

Klassische Risikogruppen für nosokomiale Infektionen sind Diabetiker und immunsupprimierte Patienten; die Immunsuppression ist entweder durch die Erkrankung selbst oder durch die eingeleitete Therapie bedingt. Weitere prädisponierte Patientengruppen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Besonders gefährdet sind Patienten auf der Intensivstation, wie in einer umfassenden, europäischen Studie gezeigt wurde, an der mehr als 1 400 europäische Intensivstationen teilnahmen. Es fanden sich bei 45 % der Intensivpatienten Infektionen, bei 31 % der Patienten waren diese Infektionen nosokomial erworben, wobei die Mehrzahl der Infektionen als Atemwegsinfektionen klassifiziert werden konnten (**Abb. 1**) [67]. Die Daten werden durch die Ergebnisse der NIDEP-Studie bestätigt, in der bei Intensivpatienten die höchste Prävalenz der unteren Atemwegsinfektionen im Krankenhaus ermittelt wurde [62].

Unter allen Klinikinfektionen sind Pneumonie und Sepsis mit der höchsten Letalität verbunden.

Schwere Pneumonien bei hospitalisierten Patienten

Pro Jahr erkranken weltweit Millionen Menschen an einer Pneumonie. Allein in den USA traten 1996 insgesamt etwa 4,8 Millionen Pneumonien auf. Im Jahr 2000 waren 1,3 Millionen Pneumonie-Patienten hospitalisiert, 63 500

Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann, Med. Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Hochschule Hannover, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, E-mail: bodmanns_world@t-online.de

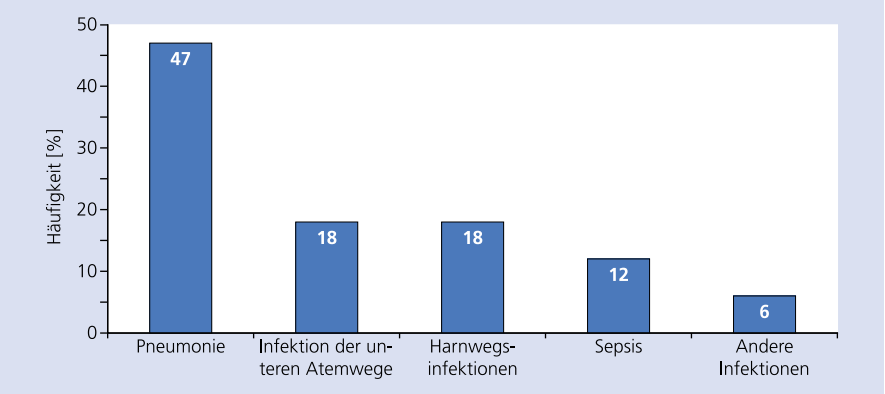

Abb. 1. EPIC-Studie: Infektionen bei Patienten auf der Intensivstation [nach 67]

davon verstarben [3]. In Europa variiert die Häufigkeit der Pneumonie von weniger als 250 pro 100 000 Einwohner in Ländern wie Frankreich und Spanien bis zu mehr als 45 pro 1 000 Einwohner zum Beispiel in Deutschland und Polen [10, 19].

Auch in Europa ist die Pneumonie eine häufige Todesursache. Aktuell erhobene Letalitätsdaten in verschiedenen europäischen Ländern reichen von 15 pro 100 000 Einwohner (z. B. in der Schweiz, Italien und Spanien) bis zu mehr als 45 pro 100 000 Einwohner (z. B. UK und Irland).

Die Lebensbedrohlichkeit einer Pneumonie steigt mit dem Alter des Patienten, zusätzlichen Begleiterkrankungen wie zum Beispiel kardialen Risikofaktoren oder strukturellen Lungenerkrankungen, einer Beeinträchtigung der Immunabwehr, der Intensivpflichtigkeit und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung [9, 11, 12, 44, 65].

Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen, die auf der Intensivstation therapiert werden müssen, gehören zur Gruppe mit dem höchsten Risiko unabhängig davon, ob die Pneumonie als nosokomial oder als ambulant erworben eingestuft wird. Dies wird auch in den Therapieempfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Disease Society of America deutlich (IDSA) [4–6].

Inzidenz, Risikofaktoren bei nosokomialer Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie, definiert als Pneumonie, die nach mindestens 48 Stunden Krankenhausaufenthalt auftritt, wird als zweithäufigste im Krankenhaus erworbene Infektion genannt [49, 62, 66]. Bei den Ergebnissen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) steht die nosokomiale Pneumonie sogar an erster Stelle [63].

Insgesamt erkranken in Deutschland pro Jahr etwa 200 000 Patienten an dieser Infektion [8]. Die Inzidenz steigt in Abhängigkeit von Grunderkrankung, Komorbidität, Klinikaufenthalt oder der Verweildauer auf der Intensivstation und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung mit endotrachealer Intubation, die als höchster Risikofaktor gilt [8, 12, 31, 32]. Je länger der Aufenthalt auf der Intensivstation und je länger die Beatmungsdauer, um so häufiger die Pneumonie [11, 12, 28]. Beatmungsassoziierte Pneumonien, die durch Kolonisation des Oropharynx mit oftmals multiresistenten Hospitalerregern entstehen, sind die häufigsten Infektionen auf der Intensivstation [43, 50, 56, 64]. In einer Studie von Langer et al. stieg das Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie von 5 % bei Patienten, die 5 Tage beatmet wurden, auf über 69 % bei Patienten, die 30 Tage beatmet wurden [42]. Aufgrund von nicht gestellten Diagnosen – trotz Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie – ist anzunehmen, dass die Inzidenz sogar noch höher liegt [56]. Risikofaktoren bei beatmungsassoziierten Pneumonien, die die Letalität beeinflussen, sind die Art der Intensivstation selbst (innere oder chirurgische), das Patientenalter, Art und Schwere der Grunderkrankung, der Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie, der radiologische Befund, die Schwere der Pneumonie, das Vorliegen von „High-risk"-Atemwegserregern, Schock oder inadäquate Antibiotika-Therapie [8, 32, 38, 57, 62]. Risikofaktoren, die der Letalität direkt zugeordnet werden, beinhalten die Schwere der Erkrankung, die Virulenz des ätiologischen Erregers und die Vorbehandlung mit nicht wirksamen Antibiotika [24, 56].

Bedeutung der initialen Antibiotika-Therapie

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die adäquate initiale Antibiotika-Therapie, mit der die relevanten, zu erwartenden Erreger erfasst werden, der entscheidende Faktor für das Therapieergebnis ist [1, 39, 47, 54]. In einer großen, prospektiven Kohortenstudie bei 2 000 Intensivpatienten untersuchten Kollef et al. den Einfluss einer inadäquaten Antibiotika-Therapie auf ambulant erworbene und nosokomiale Infektionen. Die inadäquate Antibiotika-Behandlung – definiert als initiale Antibiotika-Therapie, gegenüber der die identifizierten Erreger resistent waren – erwies sich hierbei als größter Risikofaktor für die Letalität [37]. In einer Untersuchung von Rello et al. wurde die initiale Antibiotika-Therapie anhand der mikrobiologischen Befunde der isolierten Erreger überprüft, wobei das Material für den Erregernachweis bronchoskopisch gewonnen wurde. Bei 23,9 % der Patienten mit Beatmungspneumonien wurde dies als nicht adäquate Initialtherapie modifiziert, jedoch mit nur geringem Erfolg für das Therapieergebnis [54]. In einer weiteren Untersuchung, bei der die Ergebnisse invasiver Diagnostik (via Bronchoskopie) mit denen nicht invasiver Diagnostik (via quantitativ aufgearbeitetes endotracheales Aspirat) bei Patienten mit Beatmungspneumonien verglichen wurden, stellte sich heraus, dass nach Bronchoskopie sehr viel häufiger ein Wechsel der initialen (nicht adäquaten Antibiotika-Therapie) anhand des mikrobiologischen Befunds erfolgte als bei noninvasiver Technik, die Letalität hierdurch aber nicht reduziert werden konnte [56]. Die Modifikation der initialen (inadäquaten) Anti-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

biotika-Therapie führte somit nicht zu besseren Therapieergebnissen.

Es ist davon auszugehen, dass das zur Verfügung stehende *Zeitfenster* bei diesen Patienten zu *begrenzt* ist, um den Wechsel auf eine adäquate Therapie erfolgreich durchführen zu können. Luna et al. konnten nachweisen, dass die Sterblichkeit von Patienten unter Respiratortherapie mit nosokomialer Pneumonie vom initial gewählten therapeutischen Regime abhängig ist, und dass spätere Therapieänderungen nach Erhalt der Ergebnisse mikrobiologischer Diagnostik keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben dieser Patienten haben (**Abb. 2**) [47].

Die korrekte Auswahl des kalkulierten Antibiotika-Regimes unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums ist somit ausschlaggebend für das Therapieergebnis [56]. Dies gilt sowohl für die Therapie ambulant erworbener als auch nosokomialer Pneumonien.

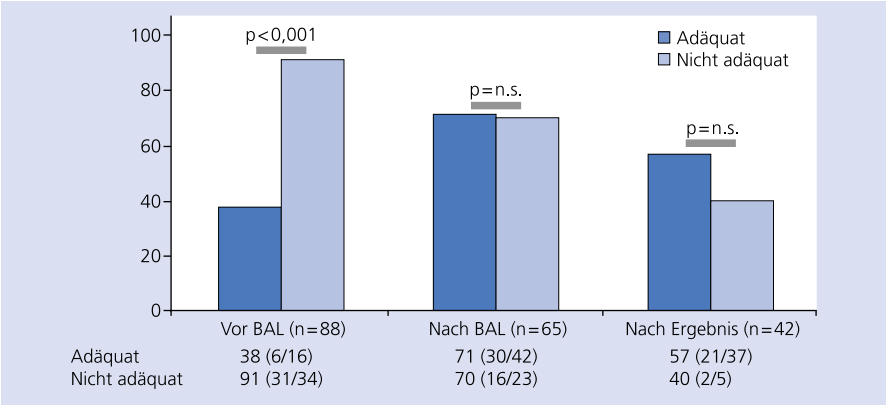

Abb. 2. Letalität in Abhängigkeit zur frühzeitigen adäquaten Initialtherapie [nach 48]

Besonderheiten des Erregerspektrums bei schweren Pneumonien

Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (CAP) auf der Intensivstation

In den aktuellen Therapieempfehlungen der American Thoracic Society aus dem Jahr 2001 wird empfohlen, auch bei Patienten mit schwerem Verlauf einer ambulant erworbenen Pneumonie, die auf der Intensivstation überwacht und therapiert werden müssen, aus der Anamnese Risikofaktoren für eine mögliche Infektion mit Pseudomonas aeruginosa zu definieren und die Initialtherapie entsprechend auszurichten [4, 46]. Als Risikofaktoren werden vor allem spezielle Grunderkrankungen (strukturelle Lungenerkrankungen) und die antibiotische Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika genannt.

Haupterreger bei Intensivpatienten ohne Risiko für Pseudomonas aeruginosa, die eine Initialtherapie im Spektrum beinhalten sollte, sind Pneumokokken einschließlich Makrolid- und Penicillin-resistenter Stämme, Haemophilus influenzae, gramnegative Enterobakterien wie Klebsiella spp., Escherichia coli oder Enterobacter spp., Staphylococcus aureus, Legionellen, Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae.

Bei Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen sollte Pseudomonas aeruginosa neben den genannten Erregern ebenfalls von der Initialtherapie erfasst werden.

Nosokomiale Pneumonie (NAP) „early onset"

Häufigste Erreger bei Patienten mit früh beginnender („early onset") nosokomialer Pneumonie (Klinikaufenthalt < 5 Tage) sind Streptococcus pneumoniae, Methicillin-empfindliche Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae sowie gramnegative Enterobakterien wie Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp. und Serratia marcescens [5]. Bis zu 50 % der Infektionen sind polymikrobiell [13, 23, 59].

Bei Patienten mit Störungen des Schluckakts, Regurgitation, chirurgischen Eingriffen im Oropharynx sowie Bewusstseinsstörung und Koma muss zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden [67].

Nosokomiale Pneumonie (NAP) „late onset"

Wenn sich eine Pneumonie nach 5 oder mehr Tagen stationärer Behandlungsdauer manifestiert („late onset" nosokomiale Pneumonie), muss zum einen mit den genannten Haupterregern gerechnet werden, zusätzlich aber vermehrt mit Enterobacter spp. und Pseudomonas aeruginosa sowie unter Respiratortherapie auch mit Citrobacter spp. und Acinetobacter spp. [5, 67]. Dies bestätigt eine Untersuchung von Luna et al., in der als häufigste Erreger S. aureus, Enterobacter spp., Klebsiella pneumoniae und Pseudomonas aeruginosa isoliert wurden [47]. In einigen internationalen Studien der letzten Jahre lassen sich bei spät beginnenden nosokomialen Pneumonien im gramnegativen Bereich Pseudomonas spp. und im grampositiven Bereich Staphylococcus aureus als häufigste Erreger nachweisen (**Abb. 3**) [18, 24, 50, 60, 66].

Das Letalitätsrisiko einer nosokomialen Pneumonie beträgt auf der Allgemeinstation 5 bis 30 % und auf der Intensivstation 40 bis 70 %. Fagon fand, dass die Sterblichkeit bei beatmeten Pa-

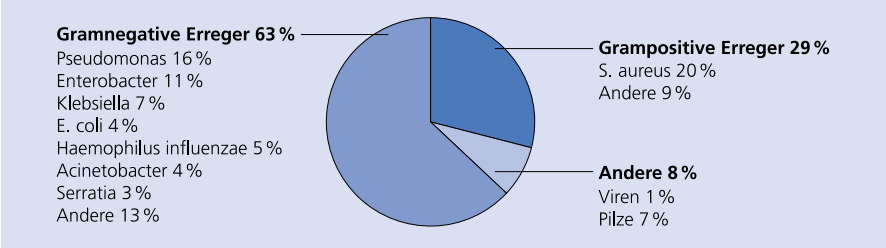

Abb. 3. Erregerspektrum bei der nosokomialen Pneumonie mit späten Beginn (late onset) [nach 18]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tienten mit nosokomialer Pneumonie und Pseudomonas-Nachweis bei 71 %, bei beatmeten Patienten ohne Pseudomonas-Nachweis bei 54 % liegt [24]. Risikofaktoren für das Vorkommen von Pseudomonas aeruginosa sind nach Untersuchungen von Rello et al. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, lange Beatmungsdauer und Antibiotika-Vorbehandlung, während Methicillin-resistente S. aureus häufig mit vorangegangener Glucocorticoid-Behandlung sowie neurochirurgischen Eingriffen, Koma, Kopftrauma und Diabetes mellitus assoziiert sind [55, 58, 67].

Je länger Hospitalisierung, Aufenthalt auf der Intensivstation oder Beatmungsdauer sind, um so höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten multiresistenter Erreger; die Vorbehandlung mit Antibiotika und multiple Komorbidität des Patienten sind weitere Risikofaktoren [5, 38].

Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie

Der Beginn der Antibiotika-Therapie muss immer *unverzüglich und kalkuliert* erfolgen, basierend auf den klinischen und radiologischen Ergebnissen, der antimikrobiellen Vorbehandlung, dem Zeitpunkt des Pneumoniebeginns (ambulant erworben, nosokomial early onset < Tag 5 oder late onset ≥ Tag 5) und den patientenspezifischen Risikofaktoren [8, 56, 67]. Berücksichtigung findet dies in den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS), der Infectious Disease Society of America (IDSA), den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) [4–6, 8, 67, 68].

Schwere CAP bei Intensivpatienten

Bei Intensivpatienten mit der Diagnose einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie kann nach den aktuellen Empfehlungen der ATS entsprechend des zu erwartenden Erregerspektrums (Pneumokokken einschließlich Makrolid- und Penicillin-resistenter Stämme, Staphylococcus aureus, H. influenzae, gramnegative Enterobakterien, Legionellen, atypische Erreger) die Kombination eines geeigneten *Beta-Lactam-Antibiotikums* (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit einem *Makrolid* oder *Fluorchinolon*, jeweils intravenös gegeben werden [4]. Als weiteres geeignetes Beta-Lactam-Antibiotikum kann das Carbapenem *Ertapenem* für die Initialtherapie eingesetzt werden (**Tab. 2**).

Bei intensivpflichtigen Pneumonie-Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Pseudomonas-Beteiligung wie strukturelle Lungenerkrankungen, sollte ein geeignetes *Pseudomonas-wirksames Beta-Lactam-Antibiotikum*, das auch gegen Pneumokokken, einschließlich der Makrolid- und Penicillin-resistenten Stämme, aktiv ist (Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Imipenem, Meropenem), mit einem *Aminoglykosid* oder einem *Pseudomonas-aktiven Fluorchinolon* eingesetzt werden (**Tab. 3**). *Fluorchinolone* weisen im Vergleich zu den Aminoglykosiden eine Reihe von Vorteilen auf. Hierzu gehört insbesondere die höhere Gewebskonzentration in der Lunge, weiterhin entfällt die bei den Aminoglykosiden erforderliche Serum-Spiegelkontrolle. Wird mit Aminoglykosiden therapiert, sollte zur Erfassung von Legionellen zusätzlich mit einem intravenös verabreichten Makrolid kombiniert werden [4, 6, 46].

Es ist zu beachten, dass trotz der zwischenzeitlich verfügbaren *Pneumokok-*

Tab. 2. Geeignete Antibiotika-Therapie bei Patienten auf der Intensivstation mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie ohne Risikofaktoren für eine Infektion mit Pseudomonas aeruginosa (nach Empfehlungen der Infectious Disease Society of America [IDSA] 2003) [Quelle: Mandell LA, et al. CID 2003;37:1405–33]

Erreger	Therapie*
S. pneumoniae (einschl. Penicillin-resistente Stämme)	Beta-Lactam i. v.
Legionella spp.	Cefotaxim, Ceftriaxon, Ampicillin
Haemophilus influenzae	Sulbactam oder Ertapenem
Gramnegative Enterobakterien	plus entweder
Staphylococcus aureus	Makrolid i. v.
Mycoplasma pneumoniae	oder
Respiratorische Viren	Fluorchinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin) i. v.
Sonstige	
Chlamydia pneumoniae	
Mycobacterium tuberculosis	
Pilze (endemisch)	

Tab. 3. Antibiotika-Therapie auf der Intensivstation bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (nach Empfehlungen der American Thoracic Society 2001 und der IDSA 2003) mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Pseudomonas aeruginosa [Quelle: Mandell LA, et al. CID 2003;37:1405–33]

Erreger	Therapie
Pseudomonas aeruginosa	Selektives Pseudomonas-aktives Beta-Lactam i. v. (Cefepim, Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem) plus Pseudomonas-aktives Fluorchinolon i. v. (Ciprofloxacin) oder Selektives Pseudomonas-aktives Beta-Lactam i. v. (Cefepim, Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem) plus ein Aminoglykosid i. v. plus Makrolid i. v. (Azithromycin) Oder Fluorchinolon Gruppe 3/4 i. v.
S. pneumoniae (einschl. Penicillin-resistente Stämme)	
Legionella spp.	
Haemophilus influenzae	
Gramnegative Enterobakterien	
Staphylococcus aureus	
Mycoplasma pneumoniae	
Respiratorische Viren	
Sonstige	
Clamydia pneumoniae	
Mycobacterium tuberculosis	
Pilze (endemisch)	

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ken-Vakzine nach wie vor bei Pneumonie-Patienten auf der Intensivstation mit *Pneumokokken* als einem der Haupterreger gerechnet werden muss [4, 6]. Substanzen, die nach den Empfehlungen der Infectious Disease Society of America (IDSA) bei Pneumokokken-Infektionen explizit *nicht* empfohlen werden, sind Cephalosporine der Gruppe 1 (Cefazolin) und der Gruppe 3 (Ceftazidim und Ceftizoxim) [6].

Nosokomiale Pneumonien (NAP)

Therapieempfehlungen für die nosokomiale Pneumonie in Abhängigkeit vom erwarteten Erregerspektrum, basierend auf dem Infektionszeitpunkt sowie patientenspezifischen Risikofaktoren, sind in **Tabelle 4** dargestellt.

NAP Krankenhausaufenthalt < 5 Tage (early onset)

Klinische Studien zeigen, dass meist nicht die in den ersten Tagen der stationären Behandlungsdauer erworbenen Pneumonien zu schweren Behandlungsproblemen führen. Für diese nosokomialen Infektionen stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung, wie *Cephalosporine der Gruppe 3a* (Cefotaxim, Ceftriaxon), *Aminopenicilline* in Kombination mit einem *Beta-Lactamase-Inhibitor* oder das *Carbapenem der Gruppe 2* Ertapenem. Alternativ können *Fluorchinolone* der *Gruppe 3* (Levofloxacin) oder *Gruppe 4* (Moxifloxacin) eingesetzt werden.

Aminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitor (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) sollten bei diesen Patienten zurückhaltend eingesetzt werden. Aktuelle Daten zur Resistenzsituation zeigen einen Anstieg an resistenten Escherichia-coli-Stämmen bei Ampicillin-Sulbactam und Amoxicillin-Clavulansäure mit Resistenzraten von 26 % bzw. 36 % [33]. Die Resistenzraten von Ceftriaxon, Cefotaxim und Piperacillin/Tazobactam liegen niedriger [33]. Gleiches gilt für Ertapenem, mit dem zusätzlichen Vorteil der Stabilität gegenüber plasmidkodierten Breitspektrum-Betalactamasen (ESBL), die nach den neuesten Ergebnissen der PEG-Resistenzstudie zunehmend bei Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae nachgewiesen werden und zu Therapieversagern bei Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 wie Cefotaxim oder Ceftriaxon führen können [8, 35].

NAP Krankenhausaufenthalt ≥ 5 Tage (late onset)

Therapeutische Probleme entstehen sehr häufig bei der nach mehr als 5 Tagen nach der Krankenhausaufnahme auftretenden nosokomialen Pneumonie, vor allem, wenn die Patienten intensivstationspflichtig sind und einer Respiratortherapie bedürfen. Zu diesem Zeitpunkt ist neben den oben genannten Haupterregern vermehrt mit Enterobacter spp,, Nonfermentern (Pseudomonas spp.) sowie mit Serratia spp. und Citrobacter spp. zu rechnen. Aufgrund des hohen Stellenwertes der initialen Antibiotika-Therapie für das Überleben der Patienten sollten hier nur Antibiotika zum Einsatz kommen, die die genannten Erreger im Spektrum haben. Nur eine begrenzte Zahl von Antibiotika besitzt eine ausreichende antibakterielle Aktivität gegenüber den zu erwartenden gramnegativen und grampositiven Problemerregern, und die Resistenzsituation der verschiedenen Substanzen sollte umfassend beobachtet und dokumentiert werden [8, 67].

Empfohlene Antibiotika bei diesen Patienten sind *Pseudomonas-wirksame Cephalosporine* (Cefepim, Ceftazidim), *Acylaminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitor* (Piperacillin/Tazobactam) oder ein *Carbapenem* (Imipenem, Meropenem), je nach Risikosituation als Monotherapie oder in Kombination mit einem Fluorchinolon oder Aminoglykosid (**Tab. 2**) [8, 67]. Bevorzugte Substanzen für eine Monotherapie sind nach Cunha Cefepim, Meropenem und Piperacillin (Tazobactam), wohingegen Antibiotika mit hohem Resistenzpotenzial wie Gentamicin, Ciprofloxacin oder Ceftazidim nicht als Monotherapie, sondern vor allem als Kombination gegeben werden sollten [16].

Einen Überblick über die Resistenzsituation wichtiger Erreger gegenüber den genannten Antibiotika im Vergleich zeigt **Abbildung 4**. Diese Daten der aktuellen Resistenzstudie der Paul-Ehr-

Tab. 4. Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; [mod. nach 8]

I (bis 2 Punkte)	II (3 bis 5 Punkte)	III (6 Punkte und mehr)		
Aminopenicillin/BLI Cephalosporin 2/3a Carbapenem 2 Fluorchinolon 3/4	Acylureidopenicillin/BLI Cephalosporin 3b/4 Fluorchinolon 2/3 Carbapenem 1	Cephalosporin 3b/4 Acylureidopenicillin/BLI Carbapenem 1	+	Fluorchinolon 2/3 oder Aminoglykosid

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65 Jahre	●
Strukturelle Lungenerkrankung	● ●
Antiinfektive Vorbehandlung	● ●
Late Onset (Erkrankung ab 5. Tag Krankenhausaufenthalt)	● ●
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht-invasiv)	● ● ●
Extrapulmonales Organversagen (Schock, disseminierte intravasale Gerinnung, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen)	● ● ● ●

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lich-Gesellschaft zeigen bei Escherichia coli niedrige Resistenzraten von < 5 % bei den Beta-Lactam-Antibiotika Imipenem, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Cefepim, wohingegen der Anteil an resistenten Stämmen bei Ciprofloxacin mit 15 % deutlich höher liegt. Unterschiede innerhalb der empfohlenen Beta-Lactam-Antibiotika gibt es bei Enterobacter cloacae mit mehr als 20 % Ceftazidim-resistenten Stämmen, gefolgt von Piperacillin/Tazobactam (12 %) und Ciprofloxacin (9 %), Cefepim (3 %) und den Carbapenemen Imipenem und Meropenem (<1 %). Bei Pseudomonas aeruginosa waren die Resistenzraten am niedrigsten für Meropenem (2 %) und Cefepim (3 %); gegenüber Ceftazidim, Imipenem und Piperacillin/Tazobactam waren jeweils 9 % der Pseudomonas-Stämme resistent, gegenüber Ciprofloxacin 15 %, wobei ein Anstieg der Resistenz bei Ceftazidim im Vergleich zur Resistenzstudie aus dem Jahr 1998 auffällt [8, 40]. Die Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie sowie andere Vergleichsstudien zur In-vitro-Aktivität zeigen, dass bezüglich der Einzelsubstanzen, die innerhalb einer Antibiotika-Gruppe empfohlen werden, Unterschiede in der Resistenzrate auftreten können. Darüber hinaus gibt es auch Unterschiede in der klinischen Dokumentation.

Bei der Kombination Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor ist nur die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam in der Indikation nosokomiale Pneumonie durch eine Vielzahl an klinischen Studien dokumentiert. Somit sollte – sofern ein Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor eingesetzt werden soll – aufgrund der aktuellen Datenlage die Kombination mit Piperacillin/Tazobactam bevorzugt werden [8].

Bei den Cephalosporinen der Gruppe 3 und 4 müssen Unterschiede im Erregerspektrum beachtet werden. So haben Substanzen der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) keine, Cefepim und Ceftazidim eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit [8, 67]. Aufgrund des breiteren Wirkungsspektrums, der höheren Beta-Lactamase-Stabilität und der geringeren Resistenzraten im Vergleich zu Ceftazidim weist Cefepim eine Reihe von Vorteilen auf und wird in der internationalen Literatur sowie in den aktuell überarbeiteten Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie als Cephalosporin der Gruppe 4 klassifiziert, Ceftazidim als Cephalosporin der Gruppe 3b. Beide Substanzen sind gut wirksam bei gramnegativen Erregern, aber nur Cefepim besitzt auch eine gute Wirksamkeit gegen Enterobacter spp. mit niedrigen Resistenzraten und hoher In-vitro-Aktivität (**Abb. 4**), demgegenüber ist der Erreger nur mäßig empfindlich gegen Ceftazidim [10, 20, 21, 48]. Bei grampositiven Erregern hat Cefepim im Gegensatz zu Ceftazidim eine gute Wirksamkeit, dies gilt sowohl für Methicillin-empfindliche Staphylokokken als auch für Pneumokokken und Viridans-Streptokokken [6, 10, 26, 29, 34]. Wenngleich Ceftazidim und Cefepim zu den aktivsten Pseudomonas-Antibiotika gehören, ist der Anteil an resistenten Stämmen gegenüber Cefepim in einigen Untersuchungen deutlich niedriger als bei Ceftazidim, dies gilt im besonderen für Pseudomonas-Isolate von der Intensivstation (**Abb. 5**) [8, 10, 14, 30, 41]. Vorteile konnten auch klinisch bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie gezeigt werden, bei denen die klinische und bakteriologische Wirksamkeit unter Cefepim-Therapie zum Teil signifikant besser war als bei Behandlung mit Ceftazidim (**Abb. 6**) [2, 10].

Aus der Gruppe der Carbapeneme stehen mittlerweile drei Substanzen zur Verfügung, Imipenem, Meropenem und das kürzlich eingeführte Ertapenem. Carbapeneme besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern, einschließlich Anaerobiern, bei hoher Beta-Lactamase-Stabilität [8, 35, 40, 45, 48, 67]. Unterschiede bestehen in der Wirksamkeit gegen Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. und Enterokokken, die bei Imipenem und Meropenem besser ist, und hinsichtlich pharmakokinetischer Parameter [35, 45]. In den aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft werden bei nosokomialen Pneumonien ab Tag 5 („late onset“) Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) empfohlen [68].

Die Gruppe der Fluorchinolone hat bei schweren Verläufen nosokomialer Pneumonien ihren Einsatz insbesondere als Kombinationspartner der genannten Beta-Lactam-Antibiotika und verfügt über deutliche Vorteile im Vergleich zu den früher vorzugsweise eingesetzten Aminoglykosiden, die nur geringe Konzentrationen im respiratorischen Gewebe erreichen [8]. Für die parenterale Darreichung stehen Ciprofloxacin, Levofloxacin (Ofloxacin) und Moxifloxacin zur Verfügung. Wegen der besseren Pseudomonas-Wirksamkeit sollte Ciprofloxacin oder Levofloxacin immer dann der Vorzug gegeben werden, wenn mit diesem Erreger gerechnet werden muss. Moxifloxacin hat keine aureichende Wirksamkeit bei Pseudomonas spp. [8]. Die klinischen Studien zur Fluorchinolon-Monotherapie bei schweren noso-

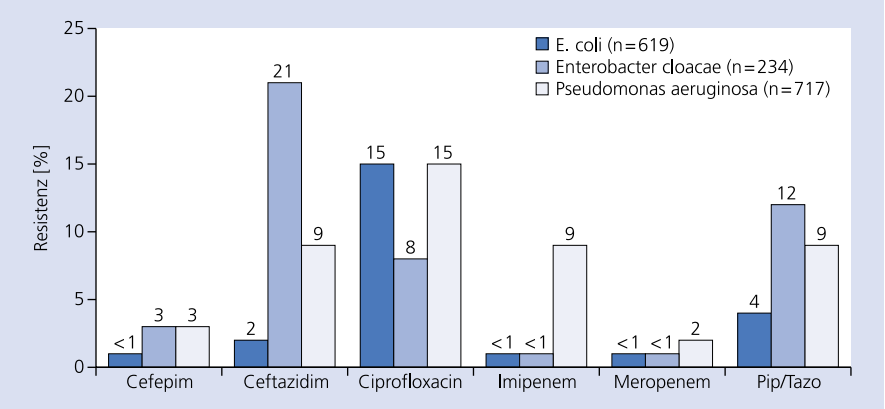

Abb. 4. Resistenzraten von E. coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa. Ergebnisse der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie 2001 [nach 8]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

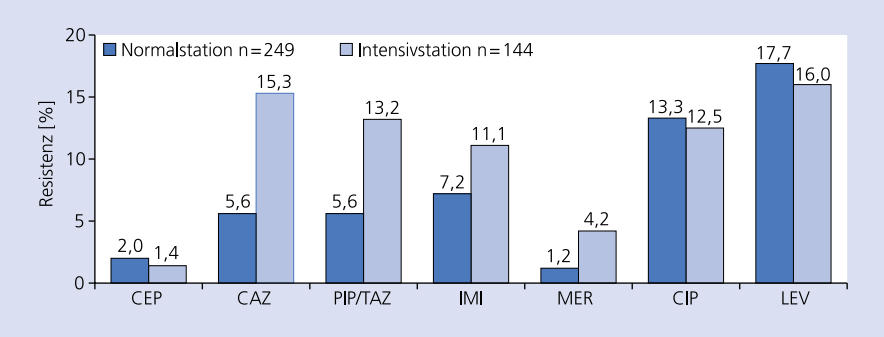

Abb. 5. Aktuelle Resistenzraten von Pseudomonas aeruginosa gegenüber verschiedenen Antibiotika (CEP = Cefepim, CAZ = Ceftazidim, PIP/TAZ= Piperacillin/Tazobactam, IMI = Imipenem, MER = Meropenem, CIP = Ciprofloxacin, LEV = Levofloxacin) [42]

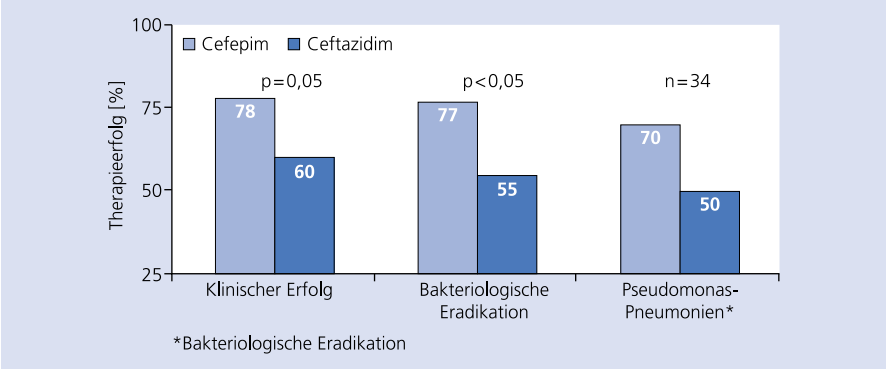

Abb. 6. Therapieerfolg bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (n = 100) [2]

komialen Pneumonien sind begrenzt und zeigen zum Teil unterschiedliche Therapieerfolge, so dass die Substanzen in erster Linie als Kombinationspartner geeigneter Beta-Lactam-Antibiotika empfohlen werden [25, 36].

Bei nachgewiesenen Pseudomonas-Infektionen sollten die empfohlenen Beta-Lactam-Antibiotika *immer kombiniert* werden, vorzugsweise mit einem geeigneten Fluorchinolon. Gleiches gilt, wenn besondere Risikofaktoren vorliegen. Ansonsten ist selbst bei lebensbedrohlichen Infektionen eine Monotherapie möglich, sofern frühzeitig die Initialtherapie mit einem geeigneten, breit wirksamen Antibiotikum begonnen wird, das die zu erwartenden Erreger im Spektrum beinhaltet.

Bei einer durch MRSA-verursachten Pneumonie stellt heute *Linezolid*, der erste Vertreter der Oxazolidinone, das Medikament der Wahl dar. So konnte von Kollef und Wunderink in einer Analyse der Daten zweier Vergleichsstudien mit identischem Design gegen Vancomycin gezeigt werden, dass bei Patienten mit durch MRSA-verursachter Pneumonie eine statistisch signifikant niedrigere Letalität mit Linezolid im Vergleich zu Vancomycin erzielt werden konnte [39a, 70].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bei der Behandlung von schweren Pneumonien nicht zu Therapieversagern und zu einem vermehrten Auftreten von Resistenzen kommen muss. Voraussetzung ist, dass sowohl der klinische Zustand des Patienten als auch die mikrobiologischen Besonderheiten des Erregerspektrums berücksichtigt werden und eine ausgewogene Antibiotika-Therapie durchgeführt wird, in der die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Substanzen genutzt wird. Da ein einseitiger Einsatz nur einer Substanz oder einer speziellen Antibiotika-Gruppe die Selektion resistenter Erreger begünstigen kann, bieten die Therapieempfehlungen und Leitlinien stets mehrere Therapieoptionen, die auf die speziellen Risikofaktoren des Patienten und das zu erwartende Erregerspektrum abgestimmt sind.

Literatur

1. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: the ICU-acquired pneumonia study group. Intensive Care Med 1996;22:387–94.
2. Ambrose PG, Richardson MA, Stanton ME, et al. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. Infect Dis Clin Pract 1999;8:245–51.
3. American Lung Association. Fact sheet: pneumonia [web page]. 2002. Available from: URL: http://www.lungusa.org/diseases/pneumonia_factsheet.html. (accessed 2003 Jan 17).
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730–54.
5. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies – a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711–25.
6. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000;31:347–82.
7. Bodmann KF. Therapiemanagement nosokomialer Infektionen. Bremen: UNI-MED-Verlag, 2001.
8. Bodmann KF, Lorenz J, Bauer TT, et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. Ein Konsensuspapier der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Chemother J 2003;12:33–44.
9. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988;93:318–24.
10. Chapman TM, Perry CM. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalised patients with pneumonia. Am J Respir Med 2003;2:75–107.
11. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter prospective study on 996 patients; European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. Intensive Care Med 1993;19:256–64.
12. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998;129:433–40.
13. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

and perspectives for the 1990s. Am J Med 1991;91:44S–53S.
14. Cross JJT, Campbell GD. Therapy of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 2001;85:1583–94.
15. Cunha BA. Ertapenem: a review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. Drugs of Today 2002;38:195–213.
16. Cunha BA. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. Med Clin North Am 2001;85:79–114.
17. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:158–62.
18. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiolog Rev 1993;428–42.
19. European Respiratory Society. Preliminary data from the European white book on lung disease [web page]. 2002. Available from URL: http://www.ersnet.org/4/3/3/4_4_2_6.asp. (accessed 2003 Jan 17).
20. Fachinformation Cefepim.
21. Fachinformation Ceftazidim.
22. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989;139: 877–84.
23. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis 1988;138:110–6.
24. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993;94: 281–8.
25. Fink MP, Snydman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The severe pneumonia study group. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:547–57.
26. Fluit AC, Jones ME, Schmitz F-J, et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. Clin Infect Dis 2000;30:454–60.
27. Friedland I, Isaacs R, Moll J, et al. Health-care associated pneumonia acquired outside the ICU: results of a randomized, double-blind study comparing ertapenem and cefepime. ECCMID Glasgow, 2003:Poster P788.
28. Georg DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1839–47.
29. Gomez-Lus R, Navarro C, Egido P, et al. In vitro activity of cefepime and cefotaxime compared to six other agents against 350 penicillin-susceptible and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. J Chemother 2000;12:17–21.
30. Gunduz T, Arisoy SA, Algun U, et al. Investigation of resistance rates of Pseudomonas aeruginosa isolates to various antibiotics. Clin Microbiol Infect 2003;9:Abstract P625.
31. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient: the Canadian critical trials group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249–56.
32. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest 2002;122:2183–96.
33. Huppertz K, Wiedemann B, GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik. Chemother J 2002;3:102–3.
34. Jones RN, Jenkins SG, Hoban DJ, et al. In vitro activity of selected cephalosporins and erythromycin against staphylococci and pneumococci isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1998. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37:93–8.
35. Jones RN. In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. J Chemother 2001;13:363–76.
36. Kljucar S, Heimesaat M, Halle E, et al. Impact of ciprofloxacin monotherapy in severe late onset hospital acquired pneumonia. 42nd Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002.
37. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462–74.
38. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995;108:1655–62.
39. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcome implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998;113: 412–20.
39a. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in grampositive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Medicine 2004;30:388-394.
40. Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. Chemother J 2000;9: 51–86.
41. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, et al. Working group for antimicrobial resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to antimicrobial agents in Germany, 2001. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 2003:C2-1961.
42. Langer M, Mosconi P, Cigada M, et al. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients: Intensive care unit group of infection control. Am Rev Respir Dis 1989;140:302–5.
43. Ledingham IM, Alcock SR, Eastaway AT, et al. Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. Lancet 1988;1:785–90.
44. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. Am J Epidemiol 1989;129: 1258–67.
45. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1860–7.
46. Lode H, Allewelt M, Lubasch A, et al. Therapierichtlinien für schwere Atemwegsinfektionen unter besonderer Berücksichtigung der Fluorchinolone. Chemother J 2002;11(Suppl. 21):23–8.
47. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997;111:676–85.
48. Naber KG, Vogel F, Wacha H und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. Chemother J 1999;1:3–49.
49. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27: 520–32.
50. Norrby SR, Finch RG, Glauser M, et al. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime (CAZ) versus imipenem/cilastin (IMI). J Antimicrob Chemother 1993;31:927–37.
51. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2002;34:1076–83.
52. Pankuch GA, Davies TA, Jacobs MR, et al. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents. Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 42–6.
53. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993;104:1230–5.
54. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 196–200.
55. Rello J, Jubert P, Vallés J, et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 1996;23:973–8.
56. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001;120:955–70.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

57. Rello J, Rué M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. Crit Care Med 1997;25:1862–7.
58. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1545–9.
59. Rouby JJ, Martin D, Lassale E, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Respir Dis 1992;146:1059–66.
60. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Clin Infect Dis 1995;20: 1217–28.
61. Rüden H, Gastmeier P, Wischnewski N, et al. Prävalenz der wichtigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland, Ergebnisse der NIDEP-Studie. Bundesgesundheitsblatt 1997;6:198–203.
62. Spencer RC. Epidemiology of infections in ICUs. Intensive Care Med 1994;20(Suppl.): S2–S6.
63. Steinbrecher E, Sohr D, Nassauer A, et al. Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen. Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). Chemother J 2000;9:179–83.
64. Stoutenbek CP, van Saene HKF, Miranda DR, et al. The effect of oropharyngeal decontamination using topical non-absorbable antibiotics on the incidence of nosocomial tract infections in multiple trauma patients. J Trauma 1987;27:357–64.
65. Torres A, Anzar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;142: 523–8.
66. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) Study; EPIC international advisory committee. JAMA 1995;274:639–44.
67. Vogel F, Naber KG, Scholz H, et al. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Chemother J 2000;1:3–23.
68. Vogel F, Bodmann KF Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Chemother J 2004; 13:46–105.
69. Woods G, Isaacs R, McCarrol K, et al. Utility of ertapenem for community-acquired pneumonia (CAP) in the elderly. ICAAC San Diego, 2002:Poster L371.
70. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin- Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. Chest 2003;124:1789-97.

AMT – *Bücherforum*

Ultraschall-Kursbuch

Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Von Günter Schmidt (Hrsg.). Thieme, Stuttgart 2004. 4. vollständig überarbeitete Auflage, mit CD-ROM. 416 Seiten, 1207 Abbildungen. Geb. € 79,95.

Erinnern Sie sich noch an die Ausstattung Ihres Kinderzimmers? Vielleicht an den mitwachsenden Schreibtisch? An das unendliche Triumphgefühl, das sie überkam, als die Eltern die Tischplatte wieder ein Stück höher setzen mussten, weil Sie zu groß für den Schreibtisch geworden waren? Inzwischen sind Sie und Ihr Schreibtisch ausgewachsen, aber Sie möchten dennoch nicht auf dieses unvergleichliche Gefühl verzichten? Dann lesen Sie doch einmal im Kursbuch Ultraschall von Günter Schmidt.

Die besten Chancen, dieses Gefühl wiederzubeleben, haben Sie als Student oder PJler. Das Buch wird Ihnen gleich dreimal die Möglichkeit hierzu bieten. Zunächst werden Sie in der Einführung mehr über allgemeine Grundlagen des Ultraschalls sowie der Ultraschallanatomie und der Ultraschalldiagnostik erfahren. Anschließend finden Sie im Einsteigerkurs Beispiele für leicht erkennbare Organkrankheiten. Danach ist es Zeit für Ihr erstes Triumphgefühl! Sie können weiterblättern zum Fortgeschrittenen- und Aufbaukurs!

Als Fortgeschrittener dürfen Sie sich schon mit besonderen oder schwierig erkennbaren Organkrankheiten beschäftigen. Im Anschluss dürfen Sie wieder triumphieren und gleich zum Abschlusskurs übergehen, in dem Sie Ihr Wissen über spezielle Organdiagnostik, Farbduplex- und signalverstärkte Sonographie und ultraschallgesteuerte Therapieverfahren erweitern. Zeit für das letzte Stimmungshoch! Die nächsten Erfolge werden Sie sich in der Praxis verdienen müssen, was nach der Lektüre des Buches kein allzu großes Hindernis darstellen dürfte.

Das Buch bietet für jeden Wissensstand – vom Studenten bis zum Facharzt – für die Routinediagnostik sowie für Differenzialdiagnostik zahlreiches Bildmaterial und Begleittexte sowie Tabellen, die kurz und übersichtlich sonographische Kennzeichen bestimmter Krankheiten oder Organe darstellen. Jedem Bild sind die jeweiligen Schnittebenen beigefügt, so dass besonders für den ungeübten Anfänger eine leichte Orientierung möglich ist.

Der Inhalt des Buchs orientiert sich an den von DEGUM und KBV vorgegebenen Richtlinien und eignet sich durch seinen kursorientierten Aufbau als Begleitung zu Ultraschallkursen, um außerhalb der Facharztweiterbildung eine Qualifikation für Ultraschalldiagnostik zu erwerben. Ebenso dient es der Prüfungsvorbereitung, wenn die Qualifikation im Rahmen der Facharztausbildung erworben wird. Besonders vorteilhaft sind hierfür die Übersichten zu Beginn und die Zusammenfassungen am Ende der Kapitel.

In der neu erschienenen 4. Auflage ist auch eine CD-ROM beigefügt, über die man Videosequenzen von Normalbefunden und pathologisch veränderten Befunden einsehen kann. Weiterhin wurden insbesondere die Kapitel über den Gastrointestinaltrakt und die Farbduplexsonographie erweitert und altes Bildmaterial durch Bildmaterial der neuesten Gerätegeneration ersetzt.

Durch das Kurskonzept unterscheidet sich dieser Atlas von organorientierten Atlanten und bietet Einstiegs- und Weiterbildungsmöglichkeiten für jeden Wissensstand. Somit ist das Kursbuch Ultraschall ein Buch, das sich an jeden richtet, der sich mit der Ultraschalldiagnostik beschäftigt oder beschäftigen möchte.

Christina Breitbach, Wankheim

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT – Bücherforum

Chronopharmakologie

Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung. Von Björn Lemmer. 3., völlig neu bearbeitete Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. X, 180 Seiten, 187 Abbildungen, 22 Tabellen. Geb. € 29,–.

Wenn Sie Ihren nächsten Zahnarzttermin wegen einer vermutlich schmerzhaften Manipulation vereinbaren, legen Sie diesen, wenn möglich, auf den Nachmittag. Zu diesem Zeitpunkt wirkt das Lokalanästhetikum nämlich etwa dreimal so lange wie am Vormittag. „Planen" Sie Ihren nächsten Angina-pectoris-Anfall bitte für die Morgenstunden, denn zu dieser Tageszeit ist die durch Glyceroltrinitrat bewirkte Koronardilatation ungleich größer als in den Nachmittagsstunden des gleichen Tages. Wollen Sie Medikamentenkosten sparen, dann nehmen Sie Ihren H_2-Blocker in den Abendstunden ein. Damit lassen sich mehrere über den Tag verteilte Dosen einsparen.

Dies sind nur einige Beispiele für *tagesrhythmische Phänomene*, die nicht nur auf unseren Hormonhaushalt und unser Befinden Einfluss haben, sondern auch die Wirkung einer medikamentösen Behandlung bestimmen. Der klinischen Relevanz der Chronopharmakotherapie wurde sogar von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Rechnung getragen, die die Tagesrhythmik bei der Verordnung von Medikamenten in die aktuellen Therapieempfehlungen aufgenommen hat.

Die biologischen und klinischen Aspekte der Chronopharmakologie werden in dem jetzt in 3. Auflage erschienenen Handbuch von Björn Lemmer systematisch beschrieben. Das erste Kapitel beschäftigt sich mit den biologischen Grundlagen und Begriffen („innere Uhr", „Uhrgene") rhythmischer Tagesphänomene. Zudem wird hierin eine Übersicht der tageszeitlichen Schwankungen körperlicher Aktivitäten sowie der Häufung krankheitsspezifischer Symptome gegeben. Im zweiten Kapitel folgt ein medizinhistorischer Rückblick auf die verschiedenen Beobachtungen der letzten Jahrhunderte zu rhythmischen Phänomenen. Dabei wird nicht nur die geschichtliche Quelle späterer wissenschaftlicher Konflikte vor Augen geführt, sondern auch verdeutlicht, wie lange tagesrhythmische Phänomene bereits bekannt sind. Es schließt sich ein Kapitel zu den Grundlagen der Chronopharmakokinetik an. Dabei wird der Chronopharmakologie des Alkohols ein gesonderter Abschnitt gewidmet.

Kapitel 4 bis 8 behandeln die chronopharmakologischen Aspekte verschiedener Krankheiten. Welche Bedeutung hat die Tageszeit zum Beispiel für die Behandlung mit antiasthmatischen Medikamenten, die Behandlung allergischer Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis mit Antihistaminika und die systemische oder lokale Analgetika-Behandlung bei chronischen und akuten Schmerzzuständen? Kapitel 7 widmet sich chronopharmakologischen Aspekten des Herz-Kreislauf-Systems mit einer ausführlichen Chronopharmakotherapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie. In Kapitel 8 stehen die tagesrhythmischen Phänomene bei gastrointestinalen Erkrankungen und deren Konsequenzen für die Behandlung im Mittelpunkt der Betrachtungen. Unter anderem wird die Bedeutung tageszeitlicher Rhythmen für die Wirkung von H_2-Blockern und Protonenpumpenhemmern sowie der Acetylsalicylsäure besprochen.

In den Kapiteln 9 bis 11 wird der Einfluss der Tageszeit auf die Wirkung von Medikamentenklassen zusammengefasst. Kapitel 9 beschäftigt sich mit Psychopharmaka, Sedativa und Hypnotika sowie der neurogenen Wirkung von Licht. Unter anderem wird das stets aktuelle Thema „Winterdepression" und die Rolle der Lichttherapie erörtert. Kapitel 10 nimmt die in Abhängigkeit von der Tageszeit sich ändernde toxikologische Wirkung bestimmter Medikamente auf. So wird beispielsweise die Toxizität von Phenobarbital, E605, Fluothan, Cyclophosphamid, Propranolol und selbst der Röntgenbestrahlung von der Applikationszeit beeinflusst. Im Mittelpunkt von Kapitel 11 steht die Behandlung mit Zytostatika bei Malignomen, denn auch die therapeutische Breite dieser Medikamente steht in Beziehung zur Tageszeit. Mit Hilfe einer an der Tageszeitorientierten Behandlung ließen sich nicht nur Nebenwirkungen mindern und erwünschte Wirkungen dieser Medikamente steigern, sondern möglicherweise auch Lebensqualität und Überlebenszeit verbessern.

Im abschließenden Kapitel wird der *Jetlag* als ein zunehmend aktuelles Phänomen unserer Zeit dargestellt, in der eine Zeitzonen überschreitende Mobilität möglich geworden ist, die von der Natur ursprünglich nicht vorgesehen war. Die Ursachen und die sich daraus ableitenden Konsequenzen und Maßnahmen werden im Einzelnen diskutiert. Sehr eindrucksvoll wird beispielsweise vor Augen geführt, wie man die Verschiebung der Zeitachse einsetzen kann, um die eigene Leistungsfähigkeit zu optimieren.

Auch formal besticht das Buch in mehrfacher Hinsicht. Der Text ist angenehm formuliert und die Kapitel sind sehr leserfreundlich gestaltet. Die wesentlichen Inhalte werden in Form von Merksätzen hervorgehoben. Den meisten Kapiteln geht eine kurze Zusammenfassung voraus. Einladend wirken die zahlreichen mehrfarbigen und informativen Abbildungen. Zusammengenommen handelt es sich um ein aktuelles und umfassendes Buch zur Beziehung zwischen *Tagesrhythmen* und *Arzneimittelwirkung*. Dabei wird das Lesen durch den Stil, die leserfreundliche Aufmachung und die zahlreichen, den Text auflockernden Abbildungen zum reinen Vergnügen. Das ausführliche Literaturverzeichnis mit 374 Zitaten ermöglicht die tiefer gehende Beschäftigung mit bestimmten Aspekten. Das Buch ist ein für das Gebiet der Chronopharmakologie beispielloses Werk, das Pharmazeuten und Medizinern, aber auch Studenten der Medizin und Pharmazie wärmstens zu empfehlen ist.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Jena

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schwere Infektionen

Beta-Lactam-Monotherapie reicht aus

Die Kombination eines Beta-Lactam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid bei Patienten mit schweren Infekten zeigt im Vergleich zur Beta-Lactam-Monotherapie keine Verbesserung der klinischen Effektivität. Dagegen ist die Nephrotoxizität unter der Kombinationsbehandlung erhöht, so das Ergebnis einer Metaanalyse.

In der Behandlung der Sepsis werden in der Regel Beta-Lactam- und Aminoglykosid-Antibiotika als Kombination gegeben – in der Annahme, dass ein Synergismus der Antibiotika-Gruppen und der Schutz vor Resistenzbildung das Therapieergebnis verbessern. Liegt eine Infektion mit Pseudomonas aeruginosa oder anderen gramnegativen Erregern vor, wird die kombinierte Antibiose in Richtlinien sogar ausdrücklich empfohlen. In einer Metaanalyse wurde dieses Vorgehen kritisch überprüft.

Einbezogen in die Metaanalyse waren randomisierte oder quasi-randomisierte Studien mit Patienten mit schweren Infektionen, aber ohne Neutropenie, in denen eine Beta-Lactam-Monotherapie mit einer Kombinationsbehandlung aus Beta-Lactam und Aminoglykosid verglichen wurde. Gesucht wurde in Datenbanken wie Medline, Embase und der Cochrane Library sowie in Konferenzabstracts bis zum Jahr 2003.

64 Studien mit 7586 Patienten wurden eingeschlossen. Hauptindikationsgebiete waren Sepsis, Pneumonie oder Infektionen mit gramnegativen Bakterien, abdominelle und Nieren- oder Harnwegsinfekte.

Beim primären Endpunkt, der Sterblichkeitsrate, ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapieregimes. Ein Nicht-Ansprechen der Behandlung war bei der Kombinationsbehandlung häufiger. Die Monotherapie war in solchen Studien signifikant überlegen, in denen in der Kombinationsbehandlung ein anderes Beta-Lactam eingesetzt wurde als in der Monotherapie. In keiner Subgruppe ergab sich ein Vorteil zugunsten der Kombinationsbehandlung, auch nicht in der Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Bakterien. Außerdem war bei der Resistenzentwicklung kein Vorteil für die Kombinationsbehandlung zu erkennen. Unter der Kombination erhöhte sich dagegen die Rate nephrotoxischer Nebenwirkungen.

Nach den Ergebnissen dieser Analyse ist also die vielfach eingesetzte Antibiotika-Kombination mit einem Aminoglykosid bei schweren Infektionen nicht sinnvoll.

Quelle

Paul M, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004;328:668–72.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

DETAIL-Studie

Enalapril und Telmisartan wirken nephroprotektiv

Der Angiotensin-Rezeptorenblocker Telmisartan (Micardis®, Kinzalmono®) und der ACE-Hemmer Enalapril (z. B. Pres®, Xanef®) wirken bei Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Nephropathie im Anfangsstadium vergleichbar gut nephroprotektiv. Dies ergab die über fünf Jahre dauernde DETAIL-Studie (Diabetics exposed to Telmisartan and Enalapril), in die 250 Patienten aufgenommen worden waren.

Eine diabetische Nephropathie ist der häufigste Grund für chronisches Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus. Zudem ist sie mit einer hohen Letalität verknüpft. Eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern hatte sich in verschiedenen Studien als nützlich erwiesen, um das Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Da ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorenblocker an unterschiedlichen Stellen des Renin-Angiotensin-Systems angreifen, wurden die nephroprotektiven Effekte beider Substanzgruppen in einer Langzeitstudie miteinander verglichen.

Die DETAIL-Studie begann im August 1997 und endete im Frühjahr 2004. Beteiligt waren 39 Zentren in sechs Ländern. Untersucht wurde, wie sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie und Albuminurie eine über fünf Jahre dauernde Behandlung mit dem ACE-Hemmer Enalapril (10–20 mg/Tag) oder mit dem Angiotensin-Rezeptorenblocker Telmisartan (40–80 mg/Tag) auf die glomeruläre Filtrationsrate auswirkte. In die prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblind durchgeführte Parallelgruppen-Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 35 und 80 Jahren aufgenommen, die an Diabetes melli-

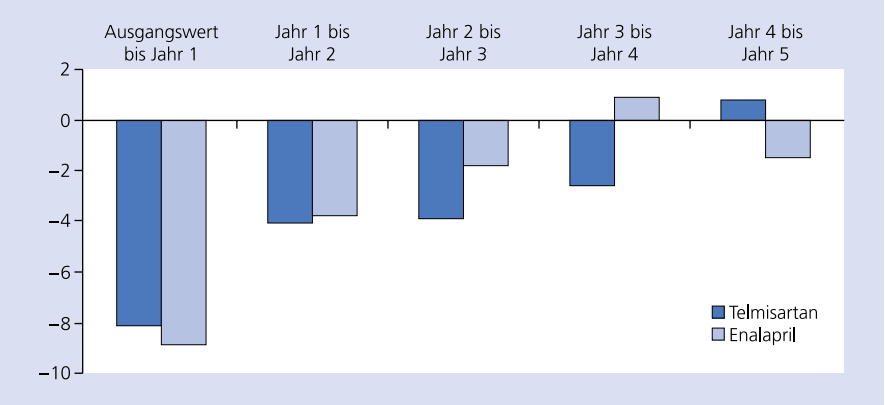

Abb. 1. Jährliche Senkung der glomerulären Filtrationsrate in der DETAIL-Studie

tus litten und einen ACE-Hemmer über mindestens drei Monate genommen hatten. Sie mussten unter einer leichten bis mäßig schweren Hypertonie (Blutdruck ≤ 180/95 mm Hg) leiden. Die Urin-Albumin-Ausscheidungsrate musste zwischen 11 und 999 µg/min, der Serumcreatinin-Wert unter 140 µmol/l und der HbA_{1c}-Wert unter 12 % liegen. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte höher als 70 ml/min/1,73 m² sein.

Primärer Endpunkt der Studie waren Änderungen der glomerulären Filtrationsrate nach fünf Jahren. *Sekundäre* Endpunkte waren Änderungen der glomerulären Filtrationsrate nach 1, 2, 3 und 4 Jahren, Änderungen in der Urin-Albumin-Ausscheidungsrate und im Serumcreatinin-Spiegel nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren, die Häufigkeit klinischer Ereignisse, die Gesamtmortalität sowie die Verträglichkeit. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheits-Studie angelegt. Randomisiert erhielten 120 Patienten Telmisartan und 130 Patienten Enalapril. Etwa 73 % waren Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Nach fünf Jahren Therapie standen von 62 Patienten in der Telmisartan-Gruppe (52 %) und 74 Patienten in der Enalapril-Gruppe (57 %) Daten zur Auswertung zur Verfügung.

Die glomeruläre Filtrationsrate war in der Telmisartan-Gruppe nach fünf Jahren um 17,9 ml/min/1,73 m² gesunken, in der Enalapril-Gruppe um 14,8 ml/min/1,73 m². Der Unterschied war nicht signifikant. Telmisartan war also Enalapril in der Wirkung auf den primären Endpunkt *nicht unterlegen*. Wie **Abbildung 1** zeigt, kam es insbesondere im ersten Jahr der Behandlung in beiden Gruppen zu einem relativ starken Abfall der glomerulären Filtrationsrate. Der Blutdruck sank in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar stark. Keine Unterschiede gab es ferner in der Wirkung auf den mittleren Serumcreatinin-Wert und die mediane Urin-Albumin-Ausscheidungsrate.

Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar häufig. Ernste Nebenwirkungen wurden bei 49,3 % der Patienten der Telmisartan- und bei 43,8 % der Patienten der Enalapril-Gruppe beobachtet. Wegen Nebenwirkungen wurde die Studie von 16,6 bzw. 23,1 % der Patienten abgebrochen. Kein Patient in der Studie wurde Dialyse-pflichtig.

Die DETAIL-Studie zeigt erstmals über einen langen Zeitraum den protektiven Nutzen eines Eingriffs in das Renin-Angiotensin-System. Positiv wird an der Studie bewertet, dass Patienten in *frühen Stadien* der diabetischen Nephropathie erfasst wurden. Eine Schwäche der Studie ist die *hohe Abbruchquote*, nach fünf Jahren Therapie waren knapp 50 % der Patienten ausgeschieden.

Das Ergebnis weist darauf hin, dass der Angiotensin-Rezeptorenblocker Telmisartan bei den untersuchten Patienten mindestens gleich gut nephroprotektiv wie der ACE-Hemmer Enalapril wirkt bei ebenfalls mindestens gleich guter Verträglichkeit. Offen ist beispielsweise, ob bei höherer Dosierung des Angiotensin-Rezeptorenblockers möglicherweise eine günstigere Wirkung gesehen werden könnte und unklar ist ferner noch, welche Effekte eine Kombination aus ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorenblocker haben könnte.

Quellen

Barnett AH. DETAIL: Diabetics exposed to telmisartan and enalapril. ESC Kongress 2004, München, 31. August 2004.

Barnett AH, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.

sh

Knochenbrüche

Homocystein-Konzentration als Risikofaktor

Bei älteren Frauen und Männern ist ein erhöhter Homocystein-Spiegel im Plasma ein aussagekräftiger und unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen.

Osteoporose ist charakterisiert durch eine niedrige Knochenmineraliendichte, eine Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur und ein erhöhtes Frakturrisiko. Osteoporotische Knochenbrüche gehen einher mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeit sowie mit erheblichen Kosten. Man vermutet, dass *Homocystein* am osteoporotischen Prozess beteiligt ist.

In der Bevölkerung kommen leicht erhöhte Plasmakonzentrationen an Homocystein (*Hyperhomozysteinämie)* häufig vor. Sie gelten als ein Hauptrisikofaktor für atherosklerotische und thromboembolische Erkrankungen sowie für kognitive Störungen, einschließlich Alzheimer-Krankheit. Obwohl eine Beteiligung erhöhter Plasmahomocystein-Spiegel am altersabhängigen Kno-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

chenverlust nahe liegt, ist die Rolle der leicht erhöhten Homocystein-Konzentrationen bei Erkrankungen des Skelettsystems, insbesondere der osteoporotischen Frakturen, noch nicht bekannt. Ziel zweier Studien war es deshalb, die Beziehung zwischen Homocystein-Konzentration und Häufigkeit osteoporotischer Knochenbrüche bei älteren Menschen zu untersuchen.

Eine niederländische Studie mit 2406 Personen im Alter von 55 Jahren oder älter umfasste drei unterschiedliche Kohorten:

- Kohorte 1 mit 562 Probanden, durchschnittliche Beobachtung: 8,1 Jahre
- Kohorte 2 mit 553 Probanden, durchschnittliche Beobachtung: 5,7 Jahre
- Kohorte 3 mit 1 291 Personen, durchschnittliche Beobachtung: 2,7 Jahre

In der 11 253 Personenjahre andauernden Nachbeobachtungszeit traten bei 191 Studienteilnehmern osteoporotische Frakturen auf. Dabei ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Spiegeln und dem Risiko für osteoporotische Knochenbrüche erkennen. So stieg das Frakturrisiko, angepasst an Alter und Geschlecht, bei jedem Anstieg von einer Standardabweichung des logarithmierten Homocystein-Spiegels um 30 %. Die Werte waren in allen drei Studienkohorten vergleichbar, signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden nicht festgestellt. Mit zunehmendem Alter wirkte sich ein Anstieg der Homocystein-Werte noch stärker auf das Frakturrisiko aus. Der Zusammenhang zwischen Homocystein-Spiegel und Frakturrisiko war unabhängig von der Knochenmineraliendichte und anderen möglichen Risiken für Frakturen.

In der zweiten Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Gesamt-Homocystein-Konzentration und dem Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen bei 825 Männern und 1 174 Frauen zwischen 59 und 91 Jahren aus der Framingham-Studie untersucht. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Gesamthomocystein betrug 13,4 ± 9,1 µmol/l bei Männern und 12,1 ± 5,3 µmol/l bei Frauen. Die Männer wurden im Schnitt 12,3 Jahre, die Frauen 15,0 Jahre beobachtet. In dieser Zeit wurden 41 Oberschenkelhalsfrakturen bei Männern und 146 bei Frauen registriert. Dabei wiesen Probanden im höchsten Quartil der Gesamt-Homocysteinwerte ein signifikant höheres Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen auf als im untersten Quartil: um einen Faktor von fast 4 bei Männern und um einen von 1,9 bei Frauen. Bei jedem Anstieg um eine Standardabweichung der logarithmierten Gesamt-Homocystein-Konzentration stieg das Risiko für eine Oberschenkelhalsfraktur um 59 % bei Männern und um 26 % bei Frauen.

Beide Studien belegen bei älteren Menschen mit einem erhöhten Homocystein-Spiegel ein größeres Risiko für osteoporotische Knochenbrüche. Diese Befunde dürften von großer Bedeutung für die Entwicklung von Präventivmaßnahmen sein, da die Gesamt-Homocystein-Konzentration wirksam über die Zufuhr von Folsäure, Vitamin B_6 und B_{12} beeinflusst werden kann.

Quellen

Van Meurs JBJ, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med 2004;350:2033-41,

McLean RR, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med 2004;350:2042-9.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Nebenwirkungen

Schlaganfall

Risiko durch Serotonin-Agonisten in der Migränetherapie nicht erhöht

Eine große epidemiologische Studie in England zeigt, dass Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und in geringerem Maß auch für eine koronare Herzerkrankung haben. Dieses Risiko wird durch eine Behandlung der Migräneattacken mit Serotonin-Agonisten („Triptane“) nicht beeinflusst.

Es gibt eine ganze Reihe von Komorbiditäten bei Migräne. Belegt sind neben Depressionen und Angsterkrankungen eine erhöhte Schlaganfallrate und in kleineren Fall-Kontroll-Serien eine erhöhte Rate an Angina pectoris. Da Serotonin-Agonisten („Triptane“) *vasokonstriktive Eigenschaften* haben, könnte eine entsprechende Therapie theoretisch das Schlaganfall- oder Herzinfarktrisiko erhöhen.

Um dies zu untersuchen, haben Forscher auf die General Practice Research Database von 321 Allgemeinpraxen in England zugegriffen. In dieser Datenbank wurden zwischen 1992 und 1999 Patienten mit Migräne identifiziert und nach Alter und Geschlecht passende Kontrollen gefunden. Auf diese Weise wurden 63 199 Migränepatienten mit 76 936 Kontrollen verglichen. Von den Migränepatienten hatten 13 602 Serotonin-Agonisten verschrieben bekommen und 49 597 eine Migränetherapie ohne Serotonin-Agonisten erhalten. Innerhalb der Datenbasis wurden dann Ereignisse wie Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken (TIA), Herzinfarkt, koronare Herzerkrankung und Tod sowie Herzrhythmusstörungen und andere vaskuläre Risikofaktoren identifiziert. Die Gesamtgruppe der Migränepatienten hatte ein *erhöhtes Schlaganfallrisi-*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ko (Hazard-Ratio 1,51) und ein *erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung* (Hazard-Ratio 1,35). Innerhalb der Schlaganfälle war das Risiko nur für *zerebrale Ischämien,* nicht aber für zerebrale Blutungen erhöht. Patienten, die einen Serotonin-Agonisten verschrieben bekommen hatten, wiesen im Vergleich zu anderen Migränepatienten weder eine erhöhte Rate an Schlaganfällen noch an Herzinfarkten auf.

Diese sehr große retrospektive Studie auf der Basis einer Datenbank in England, die Diagnosen, Risikofaktoren und Verschreibungen zusammenführt (in Deutschland aus Datenschutzgründen nicht möglich), belegt den bereits bekannten Zusammenhang zwischen ischämischem Schlaganfall und Migräne. Schwer zu verstehen ist die Assoziation mit koronarer Herzerkrankung, da die Zahl der Herzinfarkte bei den Migränepatienten nicht erhöht war.

Für den klinischen Alltag wichtig ist die Beobachtung, dass Patienten, denen Serotonin-Agonisten zur Behandlung ihrer Migräneattacken verschrieben wurden, kein erhöhtes Schlaganfallrisiko oder Herzinfarktrisiko gegenüber den Patienten hatten, die mit anderen Migräne-Therapeutika behandelt wurden. Angesichts der Größe der hier untersuchten Population und der Zahl der Zielereignisse (360 Schlaganfälle in der Migränegruppe, 258 in der Kontrollgruppe) sind diese Aussagen als valide anzusehen.

Quelle

Hall GC, et al. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology 2004;62:563-8.

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

Chronische Nierenerkrankungen

Erythrozyten-Aplasie durch Erythropoetin

Als Nebenwirkung der Behandlung einer chronischen Nierenerkrankung mit Erythropoetin trat in einigen Fällen eine Aplasie der roten Blutkörperchen auf. Sie ließ sich durch eine immunsuppressive Therapie erfolgreich behandeln.

Die Anämie gehört zu den bekannten Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung, die sich meist auf eine verminderte Produktion von *Erythropoetin* zurückführen lässt. Seit Mitte der 80er Jahre gilt *rekombinantes menschliches Erythropoetin* als Standardtherapie für eine solche Anämie. Weltweit wurden inzwischen mehr als vier Millionen Menschen damit behandelt.

Vor zwei Jahren erschien erstmals ein Bericht über 13 französische und britische Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Erythropoetin behandelt wurden, und die wegen neutralisierender Antikörper gegen dieses Medikament eine *Aplasie der roten Blutkörperchen* (pure red cell aplasia) entwickelten. Weitere Untersuchungen ergaben, dass mehr als 200 Patienten in den letzten Jahren diese Komplikation entwickelten. Die meisten erhielten Epoetin alfa (Eprex®, Erypo®), das außerhalb der USA vermarktet wurde. Vermutet wird, dass die Nebenwirkung möglicherweise aufgrund der galenischen Formulierung ausgelöst wird. Die Häufigkeit einer Erythrozyten-Aplasie durch diese Präparate wird auf 19 pro 100 000 Patientenjahre geschätzt.

In einer retrospektiven Studie wurden Daten von einigen britischen sowie allen deutschen und französischen Patienten ausgewertet, die wegen einer Anämie aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung mit Erythropoetin behandelt wurden und vor Januar 2003 eine Aplasie der roten Blutkörperchen mit Antikörper gegen Erythropoetin entwickelt hatten. Von den 33 französischen, 8 deutschen und 6 britischen Patienten wurden die Behandlung der Aplasie und das Ergebnis bewertet. Eine Besserung der Erythrozyten-Aplasie wurde definiert als Anstieg der Retikulozytenzahl auf mehr als 20 000 pro µl ohne Transfusion.

Die Patienten waren im Durchschnitt 67 Jahre alt (20 bis 87), 70 % waren Männer und 30 % Frauen. Zum Zeitpunkt der Aplasie wurden alle subkutan mit Erythropoetin behandelt, am häufigsten mit Epoetin alfa. Durchschnittlich entwickelte sich die Aplasie nach 11 Behandlungsmonaten (7,5 bis 14).

Bei 9 der betroffenen Patienten wurde nur das Erythropoetin-Präparat abgesetzt, ansonsten wurde die Aplasie nicht behandelt. Keiner dieser Patienten erholte sich ganz. 37 Patienten wurden nach dem Abbruch der Erythropoetin-Behandlung *immunsuppressiv* therapiert mit intravenösen Immunglobulinen allein oder in Kombination mit Glucocorticoiden. Bei 78 % (29) dieser Patienten ging die Aplasie zurück. Von den 6 Patienten, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde, erholten sich alle innerhalb eines Monats.

Die Heilungsraten bei Behandlung mit Glucocorticoiden, allein und kombiniert mit Cyclophosphamid (Endoxan®) oder Ciclosporin (z. B. Sandimmun®), betrugen zwischen 56 und 88 %. Nach Ende der immunsuppressiven Therapie wurde kein Rückfall beobachtet, aber es wurde auch bei keinem Patienten erneut Erythropoetin eingesetzt.

Quelle

Verhelst D, et al. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. Lancet 2004;363:1768-71.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Pulmonale arterielle Hypertonie

Studienlage erlaubt Evidenz-basierte Therapie

Patienten mit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie in den NYHA-Stadien III und IV können seit der Markteinführung von Prostacyclin-Analoga und Endothelin-Rezeptorantagonisten besser versorgt werden. Eine größere Anzahl von randomisierten klinischen Studien erlaubt nun auch bei dieser Erkrankung ein Evidenz-basiertes klinisches Vorgehen.

Etwa 100 000 Patienten leiden in den USA und in Europa an einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) – entweder an der idiopathischen Form (iPAH) oder einer PAH im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung wie der Sklerodermie. Therapeutisch standen in den 80er Jahren lediglich Calciumantagonisten zur Verfügung, auf die aber nur Patienten mit einem positiven Vasoreaktivitätstest ansprechen. Orale Antikoagulanzien wurden empirisch mit gutem Erfolg eingesetzt. In retrospektiven Untersuchungen ergab sich ein Überlebensvorteil gegenüber nichtkoagulierten Patienten.

Prostacyclin und -Analoga

Ein erster therapeutischer Durchbruch gelang in den 90er Jahren mit der i. v. Applikation von *Epoprostenol,* einem synthetischen Prostacyclin, das in drei kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht wurde. Klinische Symptome wie Dyspnoe als auch die Hämodynamik verbesserten sich, die körperliche Belastbarkeit stieg.

Das subkutan applizierbare Prostacyclin-Analogon *Treprostinil* zeigte in einer großen randomisierten Studie positive Effekte auf Symptomatik, körperliche Belastbarkeit und klinische Ereignisse. In einer Pilotstudie ergab sich eine Verbesserung der Sechs-Minuten-Gehstrecke sowie eine Verbesserung des pulmonalen Gefäßwiderstands.

Das oral verfügbare Prostacyclin-Analogon *Beraprost* wurde in zwei kontrollierten klinischen Studien an PAH-Patienten untersucht. Hier fielen die Ergebnisse nicht so positiv aus, in einer Studie stellte sich kein überzeugender Langzeiteffekt nach sechs Monaten ein. Inhalierbares *Iloprost* (Ventavis®) erwies sich bei Patienten mit iPAH als wirksam, nicht aber bei Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie.

Endothelin-1-Rezeptorantagonisten

Bisher liegen drei randomisierte, kontrollierte Studien für die Endothelin-1-Rezeptorantagonisten (ERA) vor, zwei davon zu dem oral applizierbaren dualen ERA *Bosentan* (Tracleer®). Belegt sind darin übereinstimmend die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, die Verbesserung des funktionellen Status nach NYHA, der Hämodynamik sowie von Befunden der Echokardiographie und Dopplervariablen und einer Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Sixtasentan, ein selektiver, oral aktiver Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist (ET_A-Antagonist) wurde in einer kontrollierten Studie mit einem positiven Effekt auf körperliche Aktivität, Hämodynamik und klinische Ereignisse untersucht.

Für den ET_A-Antagonisten *Ambrisentan* liegen bisher nur Daten einer Pilotstudie vor – die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von anderen ERA.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

In einigen unkontrollierten Studien erwies sich der Phosphodiesterase-5-Hemmer *Sildenafil* (Viagra®) bei Patienten mit einer PAH als wirksam. Eine kontrollierte Studie im Cross-over-Design ergab mit einer Dosierung von 25 bis 100 mg zweimal täglich bei Patienten in den NYHA-Klassen II und III nach sechs Wochen eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik.

Therapeutisches Vorgehen

Aufgrund der Studienlage kann für Patienten mit einer PAH in den NYHA-Stadien III und IV mittlerweile ein Evidenz-basiertes Vorgehen empfohlen werden. Als Basistherapie ist für alle Patienten eine *orale Antikoagulation* obligat. Ist der Vasoreaktivitätstest positiv, können *Calciumantagonisten* gegeben werden. Bei den übrigen Patienten stehen im Stadium III zur Verfügung:

- der Endothelin-Rezeptorantagonist *Bosentan* (Evidenzgrad A = Daten aus mehreren randomisierten klinischen Prüfungen oder Metaanalysen liegen vor),
- *Prostacyclin-Analoga* wie Iloprost, Treprostinil oder Beraprost (Evidenzgrad B = Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie oder aus mehreren klinischen Prüfungen mit uneinheitlichen Ergebnissen liegen vor) oder
- *Epoprostenol* (Evidenzgrad A)

Bei Patienten im NYHA-Stadium IV können diese Substanzen ebenfalls gegeben werden. Gute Erfolge wurden auch mit Kombinationstherapien erzielt. Mittel der Wahl bei den chirurgischen Maßnahmen bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien ist die Lungentransplantation. Die Atrioseptostomie, also die operative Eröffnung der Vorhofscheidewand, wird eher zur Überbrückung der Wartezeit für die Transplantation eingesetzt.

Quelle

Galiè N, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:81–8.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Renale Anämie

Neue Leitlinien für die Erythropoetin-Therapie

Nach den neuen europäischen Leitlinien sollten alle chronisch nierenkranken Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 11 g/dl unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate mit Erythrotpoetin behandelt werden. Nach der EFIXNES-Studie ist bei Gabe von Darbepoetin alfa (Aranesp®) im Vergleich zu rekombinantem Erythropoetin eine signifikant geringere Erhaltungsdosis erforderlich, wie auf einem Satellitensymposium der Firma Amgen im Rahmen des Nephrologen-Kongresses im Septemer 2004 in Basel berichtet wurde.

Seit etwa 20 Jahren ist die Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoetin etabliert. In entsprechenden klinischen Studien konnte eindeutig belegt werden, dass bei urämischen Patienten der Grad der Anämie in direkter Beziehung zu Letalität und Hospitalisationshäufigkeit steht. Durch die Gabe von Erythropoetin wird die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität betroffener Patienten deutlich verbessert, jedoch sind kardiovaskuläre Endorganschäden wie die linksventrikuläre Hypertrophie nur bedingt rückbildungsfähig. Deshalb wird zurzeit diskutiert, ob es sinnvoll ist, bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz, also bevor eine ausgeprägte renale Anämie vorliegt, mit der Erythropoetin-Behandlung zu beginnen.

Nach den neuen europäischen Leitlinien sollten alle chronisch nierenkranken Patienten mit einem Hb-Wert < 11,0 g/dl mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren behandelt werden, und zwar unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate. Damit unterscheidet sich die Empfehlung von früheren, bei denen als Indikation für Erythropoetin eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min gefordert wurde. Entsprechend diesen neuen Empfehlungen sollten Dialysepatienten entweder Epoetin beta s. c. oder Darbepoetin alfa i. v. erhalten, bei allen anderen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz können beide Substanzen s. c. gegeben werden.

In der EFIXNES-Studie (Efficacy of fixed doses of Aranesp) wurden 101 Dialysepatienten mit einem stabilen Hämoglobin-Wert unter einer konstanten Epoetin alfa/beta-Dosis auf Darbepoetin alfa i. v. einmal pro Woche oder alle 2 Wochen umgestellt, und zwar bei äquivalenter Dosis der eingesetzten Substanzen (200 I. U. Epoetin entsprechen 1 µg Darbepoetin alfa). Dabei wurde die notwendige Darbepoetin-alfa-Erhaltungsdosis ermittelt, die eine Stabilisierung des Hämoglobinwerts garantiert. Es zeigte sich, dass durch die Umstellung auf Darbepoetin alfa die Gesamtdosis um 25 % gesenkt werden konnte. In einer anderen Studie konnte bei Patienten in der Prädialysephase gezeigt werden, dass eine Therapie mit 46 µg alle 2 Wochen bei Stabilität des Hämoglobinwerts genauso wirksam ist wie die Gabe von 92 µg alle 4 Wochen.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Bedeutung von Erythropoetin über die Anhebung des Hämoglobinwerts hinausgeht. Vielmehr muss man davon ausgehen, dass viele Organe Erythropoetin-Rezeptoren und lokale Erythropoetin-Systeme aufweisen, zum Beispiel im zentralen und peripheren Nervensystem und im Herzen. Speziell für das zentrale Nervensystem wurde bereits in einer klinischen Pilotstudie bei Patienten mit Hirninfarkt gezeigt, dass durch die Gabe hoher Erythropoetin-Dosen die Infarktgröße vermindert werden kann.

Bei Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz entwickelt sich die renale Anämie früher und ausgeprägter als bei Stoffwechselgesunden. Hier korrelieren auch der Erythropoetin-Spiegel und der Hb-Wert mit dem Risiko des Nierenfunktionsverlusts.

In laufenden klinischen Studien wird geprüft, ob durch frühzeitige Korrektur der Anämie mikrovaskuläre Diabetesspätschäden auch beim Menschen günstig beeinflusst werden können, wie dies in tierexperimentellen Studien gezeigt wurde.

Quelle

Prof. Dr. Kai Uwe Eckardt Erlangen, Prof. Dr. Eberhard Ritz, Heidelberg, Prof. Dr. Andreas Bock, Aarau, Prof. Dr. Johannes Mann, München, Satellitensymposium „Neue Entwicklungen bei Erythropoetin", veranstaltet von der Fa. Amgen im Rahmen des 35. Kongresses der Gesellschaft für Nephrologie, Basel, 19. September 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Schmerzbehandlung

Etoricoxib – ein neuer selektiver COX-2-Hemmer

Etoricoxib (Arcoxia®) ist in Deutschland zugelassen bei Gicht, Arthrose und rheumatoider Arthritis. Im Vergleich zu den bisher bekannten selektiven COX-2-Hemmern flutet Etoricoxib schneller an und wird langsamer eliminiert. Etoricoxib wurde bei einem von der Firma MSD unterstützten Symposium im Rahmen des Deutschen Orthopädenkongress 2004 in Berlin vorgestellt.

Etoricoxib (**Abb. 1**) unterscheidet sich von den derzeit zugelassenen COX-2-Hemmern Celecoxib (Celebrex®), Valdecoxib (Bextra®) und Parecoxib (Dynastat®) durch die noch selektivere Hemmung der Cyclooxygenase 2 (**Tab. 1**). Außerdem flutet die neue Substanz schnell an, die maximalen Plasmaspiegel werden bereits nach einer Stunde erreicht (**Tab. 1**). Die Elimination erfolgt vorwiegend durch Metabolisierung in der Leber über CYP-Enzyme, beteiligt ist unter anderem CYP3A4. Die Halbwertszeit ist mit etwa 22 h die längste unter den COX-2-Hemmern, die Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentration ist am kürzesten (**Tab. 1**). Die Wirkung tritt demnach schnell ein

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

und hält lange an, eine einmal tägliche Gabe ist ausreichend.
Seit Mitte letzten Jahres ist Etoricoxib zugelassen zur Schmerztherapie bei Gicht (1 x tgl. 120 mg), Arthrose (1 x tgl. 60 mg) und rheumatoider Arthritis (1 x tgl. 90 mg).

Gicht: In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie bekamen 189 Patienten mit einer akuten Gichtattacke (≤ 48 Stunden) 8 Tage lang entweder einmal täglich 120 mg Etoricoxib oder dreimal täglich 50 mg Indometacin. Primärer Studienendpunkt war das Schmerzempfinden der Patienten, bestimmt mit einer 5-Punkte-Skala an den Tagen 2 bis 5. Die Schmerzreduktion war mit beiden Substanzen gleich erfolgreich.

Arthrose: Zur Behandlung von Schmerzen durch Arthrose wurden mehrere Studien durchgeführt. In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurden 60 mg Etoricoxib einmal täglich mit Naproxen 500 mg zweimal täglich und mit Plazebo verglichen. 496 Patienten mit Arthrose-Schmerzen erhielten nach einer etwa 2-wöchigen „Wash-out-Phase" über 12-Wochen die Studienmedikation. Primäre Endpunkte waren die WOMAC-Schmerz- und die WOMAC-Funktionsskala (WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) sowie eine Selbstbeurteilung der Patienten über ihr Befinden (Patient global assessment of disease status). Alle drei primären Endpunkte besserten sich im Vergleich zur Plazebo-Gabe mit Etoricoxib und Naproxen signifikant ($p < 0{,}001$). Zwischen den beiden aktiven Vergleichsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.
In einer weiteren Studie zur Schmerztherapie bei Arthrose wurden 60 mg Etoricoxib täglich (n = 256) mit Diclofenac 50 mg dreimal täglich (n = 260) verglichen. Nach einer anfänglichen „NSAR-Wash-out-Phase" dauerte die Behandlung 6 Wochen. Primärer Endpunkt war auch hier die WOMAC-Schmerz-Skala, dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Diclofenac und Etoricoxib. Vier Stunden nach der ersten Einnahme wurde der subjektive Eindruck der Patienten, wie sie auf die Therapie ansprechen, erfasst (Patient global assessment of response to therapy, PGART). Dabei zeigten sich Vorteile für Etoricoxib. 32 % in der Etoricoxib-Gruppe gaben bereits nach 4 Stunden an, gut oder exzellent anzusprechen, gegenüber 19 % in der Diclofenac-Gruppe.

Rheumatoide Arthritis: Aufgrund von Dosisfindungsstudien wurde die optimale Dosis von Etoricoxib bei rheumatoider Arthritis auf 90 mg einmal täglich festgelegt. An zwei Studien mit ähnlichem Design nahmen insgesamt etwa 1 700 Patienten nit rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten bekamen randomisiert und doppelblind entweder Plazebo, Naproxen (500 mg zweimal täglich) oder Etoricoxib 90 mg über 12 Wochen. Primäre Endpunkte waren die Anzahl der druckschmerzhaften und der geschwollenen Gelenke sowie die Globalbeurteilung durch Prüfarzt und Patient. Etoricoxib und Naproxen waren in allen primären Endpunkten in beiden Studien signifikant wirksamer als Plazebo, in einer der beiden Studien (n = 805) war Etoricoxib außerdem im Vergleich zu Naproxen signifikant wirksamer.
Die Studien belegen die schmerzlindernde Wirkung des neuen COX-2-Hemmers bei Gicht, Arthrose und rheumatoider Arthritis, weitere Studien gibt es zur Anwendung bei postoperativen Zahnschmerzen, bei Rückenschmerzen (chronischer Lumbalgie) und bei Regelschmerzen, allerdings ist Etoricoxib in diesen Indikationen nicht zugelassen.

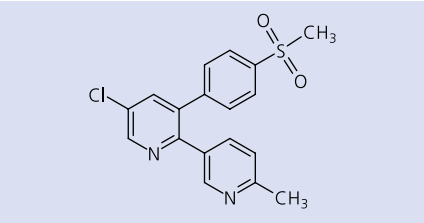

Abb. 1. Etoricoxib

Kardiovaskuläre Sicherheit: Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) wegen des erhöhten kardiovaskulären Risikos stellt sich die Frage nach der kardiovaskulären Sicherheit der anderen COX-2-Hemmer. Aus pharmakodynamischer Sicht spricht alles für einen Gruppeneffekt, der bei längerfristiger, täglicher Gabe bedeutungsvoll werden kann. Die Experten auf diesem Symposium bemerkten, dass die Zulassung der Substanzen eigentlich für die akute Schmerztherapie gelten sollte, und rieten für die dauerhafte Anwendung zu Einnahmepausen. Die Industrie ist nun aufgefordert, eine Datenbasis zum Einsatz von COX-2-Hemmern bei akuten Schmerzen und mit Einnahmepausen zu schaffen.

Tab. 1. Pharmakokinetische Eigenschaften und Selektivitätsquotient von COX-2-Hemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (F = Bioverfügbarkeit, t_{max} = Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration, $t_{1/2}$ = Plasmahalbwertszeit, V = Verteilungsvolumen, K. A. = keine Angabe)

INN	F [%]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	V [l/kg]	Selektivitäts-quotient*
Naproxen	> 90	1–6	10–15	~ 0,13	K. A.
Ibuprofen	> 90	1–6	1–2	~ 0,13	0,2
Indometacin	> 90	1–3	4–6	~ 0,13	0,4
Diclofenac	> 50	1–6	1–2	~ 0,13	3
Celecoxib	20–40	3–6	4–15	>> 1	7,6
Valdecoxib	> 90	2–4	8–12	≥1	30
Rofecoxib	> 90	2–4	12–20	>1	35
Etoricoxib	> 90	0,5–1	20–30	> 1	106

*Quotient der halbinhibitorischen Konzentration (IC_{50}) für COX-1- und COX-2-spezifische Reaktionen im Blut

Quelle

Prof. Dr. med. Josef Zacher, Berlin, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune, Erlangen, Symposium „Moderne Therapieoption zur symptomatischen Behandlung von Gelenkerkrankungen", veranstaltet von der Firma MSD im Rahmen des Deutschen Orthopädenkongresses, Berlin, 23. Oktober 2004.

Bettina Polk, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Glosse

Wer schreibt, der bleibt!

Haben Sie schon einmal etwas von KVI gehört? Keine Angst, es handelt sich nicht um eine neue von Gesundheitspolitikern geprägte bürokratische Formel wie DMP oder DRG. Auch mit der Kassenärztlichen Vereinigung hat dieses Kürzel ausnahmsweise einmal nichts zu tun.

Nein, KVI steht für „ *Kleinste veröffentlichungsfähige Informationseinheit*“. In unserer Zeit der „High-Speed“- und „Fast-track“-Publikationen war es ja auch wirklich höchste Zeit, eine solche neue Maßeinheit zu normieren, quasi als Elementarteilchen des wissenschaftlichen Outputs. Schon unser Altbundeskanzler Kohl hatte dies in der ihm eigenen bildhaften Sprache angemahnt: „Entscheidend ist, was hinten dabei rauskommt.“ Und was für die Gasteroenterologie – sorry, die Politik gilt, kann für die Wissenschaft allgemein nicht falsch sein. Auch wenn beim Forschen hinten eben nicht immer hinten ist.

Nun kann man der neuen Informationseinheit KVI nur wünschen, dass sie möglichst schnell breite Anwendung findet. Sinnvoll ist es allemal, auch Fachzeitschriften mit dieser Maßeinheit zu qualifizieren. Seien Sie also bitte nicht überrascht, wenn Sie in Zukunft auf der Titelseite renommierter Fachzeitschriften folgende Angabe finden: *Diese Ausgabe enthält 52 KVIs*. Damit wäre auch ein objektiver Vergleich der wissenschaftlichen Bedeutung zwischen verschiedenen Zeitschriften möglich.

Doch Vorsicht, die Angabe in KVIs ist keinesfalls eine absolute Größe, sondern nur eine relative. Auch unterliegt sie einer gewissen Dynamik; denn sie treibt zwar nicht mit Lichtgeschwindigkeit, aber doch unaufhaltsam der absoluten Größe „Null“ zu. Mit anderen Worten, es wird immer mehr über immer weniger geschrieben. Aber wer schreibt, der bleibt. Doch die Bibel verspricht anderes: Selig sind die, die nichts zu sagen haben und trotzdem schweigen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie
Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen
Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-252

Anzeigenvertretung
Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-0, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

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

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

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

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

Hinweis
Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenfalls 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.

© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

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