

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
23. Jahrgang · Heft 8  
August 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  
Dipl.-Journ. 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 Altwain, 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  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusendorf  
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

Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**HIV-Infektion – das neue Gesicht einer Krankheit** 241

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Rainer Maag und Ralf Baron, Kiel  
**Pregabalin in der Therapie neuropathischer Schmerzen** 242

## Übersichten

Die Expertenkommission der Infektliga  
**Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen** 247  
Teil 2: Behandlung von Laryngitis/Pharyngitis, Bronchitiden und Pneumonien

## Consensus

**Perkutane Koronarinterventionen: Empfehlungen zu Indikation, medikamentöser Therapie und Stents** 256  
Zusammenfassung der Leitlinien zu perkutanen Koronarinterventionen, herausgegeben von der Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology (ESC)

## Referiert & kommentiert

**Klinische Studien** 261  
Multiple Sklerose: Intravenöse Immunglobuline bei der sekundär progredienten Form  
Schlaganfall: Faktor VII zur Behandlung akuter intrazerebraler Blutungen  
Schlaganfallprävention: Weniger Blutungen mit Acetylsalicylsäure plus Esomeprazol als mit Clopidogrel  
CSE-Hemmer: Senkung von LDL-Cholesterol und C-reaktivem Protein  
Perkutane Revaskularisierung: Sirolimus-Stents auch in kleinen Gefäßen wirksamer  
PTCA: Höhere Clopidogrel-Dosis verringert Komplikationsrisiko  
Nierentransplantation: Mycophenolatmofetil nicht wirksamer als Azathioprin  
**Nebenwirkungen** 267  
Nebenwirkungen: Rhabdomyolyse bei CSE-Hemmern und Fibraten

**Aus Forschung & Entwicklung** 268  
Diabetes mellitus: Inhalierbares Insulin  
Diabetische Mikroangiopathie: Proteinkinase-C-β-Inhibitor Ruboxistaurin  
Feuchte senile Makuladegeneration: Pegaptanib reduziert Gefäßbildung in der Aderhaut

**Therapiehinweise** 271  
Chirurgie/Anästhesie: Nichtopioid-Analgetika bei der postoperativen Schmerztherapie  
Positionspapier: Nicotinsäure bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom  
Thorakale Tumoren: Neue Möglichkeiten durch Pemetrexed  
Endoprothetik: Direkter Thrombin-Hemmer vier bis acht Stunden nach Operation  
Fortgeschrittene Parkinson-Krankheit: Weniger motorische Fluktuationen durch kontinuierliche intestinale Levodopa-Gabe  
Non-Hodgkin-Lymphome: Bessere Behandlungsergebnisse mit Rituximab plus zytostatische Chemotherapie

**Impressum** 278

# HIV-Infektion – das neue Gesicht einer Krankheit

Bei kaum einem anderen Krankheitsbild konnten in den letzten Jahren so große therapeutische Fortschritte erzielt werden wie bei der HIV-Infektion und Aids-Erkrankung. Die Geschwindigkeit des therapeutischen Fortschritts ist in der Tat Schwindel erregend und vieles, insbesondere die Entwicklung neuer Substanzgruppen wie CCR5- oder CXCR4-Korezeptor-Antagonisten, spricht dafür, dass es so weitergeht. Dies jedenfalls ist der Eindruck, den die Teilnehmer des zweiten Deutsch-Österreichischen Aids-Kongresses in Wien (1. bis 4. Juni 2005) gewinnen konnten.

Dank der Entwicklung zahlreicher neuer Medikamente ist aus einer fast immer tödlichen Bedrohung eine gut behandelbare chronische Erkrankung geworden; denn die überwiegende Mehrzahl der Patienten stirbt heute nicht mehr *an*, sondern *mit* Aids. Das Kaposi-Sarkom, die CMV-Retinitis und opportunistische Infektionen treten immer seltener auf. Dagegen steigt die Zahl derjenigen Patienten, die an einer schweren *Tuberkulose* oder an einem *Non-Hodgkin-Lymphom* erkranken. Auch unter den Todesursachen stehen Non-Hodgkin-Lymphome, andere Tumorerkrankungen, die Leberzirrhose und kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund. Der Anteil der Patienten, die vor Erreichen des Aids-Stadiums an konkurrierenden Todesursachen sterben, ist von anfänglich 10% auf 34% gestiegen. Nicht eindeutig geklärt ist allerdings, inwieweit die Verschiebung des Erkrankungs- und Todesursachenspektrums lediglich eine Folge verlängerter Überlebenszeiten bei diesen Patienten mit überdurchschnittlich hohem Lebensstil-bedingtem Risiko ist, oder ob die Erkrankung und ihre Therapie selbst einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung von Malignomen, Leber- und anderen Organerkrankungen darstellen.

Doch wo viel Licht ist, gibt es auch Schatten, spricht Nebenwirkungen. Es gilt zwischenzeitlich als gesichert, dass die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), insbesondere mit Protease-Inhibitoren, durch ihre ungünstigen Begleitwirkungen auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel das *kardiovaskuläre Risiko* deutlich erhöht, und zwar in gleichem Maße wie Alter und Zigarettenrauchen. Deshalb gilt es, neue Substanzen zu entwickeln, die diese metabolischen Nebenwirkungen nicht zeigen.

Eine andere große Herausforderung ist die *zunehmende Resistenzentwicklung*. Etwa 14% der noch nicht behandelten HIV-Infizierten haben Viren, die gegen einzelne antiretrovirale Arzneistoffe oder sogar Arzneistoffgruppen resistent sind. Allerdings sind die antiretroviralen Medikamente trotz Resistenz weiterhin wirk-

sam, wenn auch nicht so gut. Resistenzen bei HI-Viren können sogar als Therapiestrategien eingesetzt werden, da virale Mutationen häufig mit einer Reduktion der viralen Fitness einhergehen oder sogar eine Hypersensibilität gegenüber anderen Substanzen bedingen können. Deshalb fordern Experten, mit der Resistenz kreativ umzugehen. Die sicherste Methode zur Resistenzverhinderung ist eine ausgezeichnete *Compliance*. Ob darüber hinaus bestimmte Kombinationen oder sogar eine Monotherapie mit einem geboosterten Protease-Inhibitor eine Resistenz verzögern oder verhindern können, wird intensiv diskutiert.

Doch wenn die Compliance entscheidend für den dauerhaften Therapieerfolg ist, müssen die *Therapieschemata* vereinfacht werden. Es gilt deshalb, Medikamente zu entwickeln, die nur einmal oder maximal zweimal täglich, und zwar unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden können. Bei einigen Substanzen ist dies bereits gelungen.

In einer Reihe von Studien wurde zweifelsfrei belegt, dass die Arzneistoffexposition pro Jahr ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten vaskulärer Komplikationen ist. Deshalb werden jetzt neue Therapiestrategien diskutiert mit dem Ziel, mit einer möglichst geringen Arzneistoffexposition die gleichen Therapieergebnisse zu erreichen, also mit *Therapiepausen* oder *Monotherapie*. Bei Letzterer geht es darum, ob die Therapie nur mit einem Protease-Inhibitor begonnen werden sollte. Diese Substanzgruppe hat sich als sehr wirksam erwiesen, erst recht in Kombination („Boosting“) mit niedrig dosiertem Ritonavir. Protease-Inhibitoren zeigen eine hohe genetische Barriere für eine Resistenzentwicklung, das heißt, es müssen einige virale Punktmutationen zusammenkommen, um eine Unwirksamkeit zu erreichen.

Die Ergebnisse erster Pilotstudien zur Monotherapie mit Lopinavir sind viel versprechend, doch müssen diese Ergebnisse durch größere kontrollierte Studien noch bestätigt werden. Dann ist es durchaus möglich, dass das bisher gültige Dogma der HIV-Therapie „If you hit, hit hard!“ ins Wanken gerät. Doch bis dahin muss eine Monotherapie bei bisher nicht behandelten Patienten als ethisch bedenklicher Therapieversuch angesehen werden. Bei Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung mit virologischem Versagen und Resistenz gegenüber allen verfügbaren Substanzklassen kann jedoch eine Monotherapie zum Beispiel mit Lamivudin aufgrund fehlender effektiver Therapiealternativen durchaus sinnvoll und gerechtfertigt sein.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

# Pregabalin in der Therapie neuropathischer Schmerzen

Rainer Maag und Ralf Baron, Kiel

**Pregabalin (Lyrica®) war in kontrollierten Studien mit großen Fallzahlen bei der diabetischen schmerzhaften Polyneuropathie und bei der postzosterischen Neuralgie wirksam. Neben der analgetischen Potenz hatte Pregabalin eine breite Wirkung auf verschiedene Komorbiditäten, insbesondere auf die Schmerz-assoziierten Schlafstörungen. Dieses führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Die Wirkung von Pregabalin trat bereits innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn ein und hielt ohne Toleranzentwicklung über die gesamte Studiendauer an. Lange Titrationsphasen scheinen damit nicht notwendig zu sein. Pregabalin bindet an die  $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit der spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle und vermindert damit die zentrale Sensibilisierung im Hinterhorn des Rückenmarks. Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Berichte über periphere Ödeme wird die Substanz gut vertragen. Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht bekannt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance angepasst werden.**

*Arzneimitteltherapie 2005;23:242–6.*

Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung nozizeptiver Systeme in der Peripherie oder im zentralen Nervensystem. Hierzu gehören mechanische, metabolische, toxische und entzündliche Verletzungen. Typische Beispiele sind die postzosterische Neuralgie, Schmerzen bei Polyneuropathien, insbesondere bei der diabetischen Polyneuropathie, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie), komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS, früher: sympathische Reflexdystrophie, Kausalgie) und zentrale Schmerzen, zum Beispiel nach ischämischen Hirninfarkten, Rückenmarksverletzungen oder bei der multiplen Sklerose. Auch andere Schmerzsyndrome sind häufig durch eine neuropathische Schmerzkomponente charakterisiert (z. B. chronische Lumboischialgien, [1]). Klinisch beschreiben die Patienten häufig Spontanschmerzen von brennendem Charakter, einschließende Schmerzattacken und typischerweise äußerst unangenehme evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie) [2].

Die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen schmerzhaften Neuropathien unterscheidet sich nicht grundsätzlich. Bei neuropathischen Schmerzen sind nichtopioide Analgetika (NSAR, Paracetamol und Metamizol) nur wenig wirksam. Demgegenüber sind neuropathische Schmerzen bei über 50% der Betroffenen *opioidsensibel* [6]. Eine Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzsyndromen konnte in zahlreichen Studien auch für *Antikonvulsiva* (z. B. Pregabalin) und *trizyklische Antidepressiva* nachgewiesen werden [3–5]. Diese so genannten *Koanalgetika* haben bei Gesunden keine unmittelbare analgetische Potenz. Nur bei durch die Verletzung veränderten Neuronen (z. B. infolge einer Expression von Ionenkanälen) entwickeln sie ihre Wirkung. Die meisten Koanalgetika haben einen verzögerten Wirkungseintritt; nicht so Pregabalin, bei dem die Wirkung bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche eintritt.

Einige allgemeine Regeln sollten in der Therapie neuropathischer Schmerzen beachtet werden. Unverzichtbar

ist die *Information an die Patienten*, dass mit den Antidepressiva oder Antikonvulsiva keine Depression oder Epilepsie behandelt werden soll, sondern dass diese Substanzen eigene analgetische Wirkungen besitzen. Beim Einsatz von Opioiden ist eine eingehende Aufklärung über den Mythos Morphin mit all seinen positiven und negativen Seiten für den Erhalt der Compliance wertvoll und notwendig. Für die jeweilige pharmakologische Option sollte eine adäquate Therapiedauer von mindestens 2 bis 4 Wochen beachtet werden.

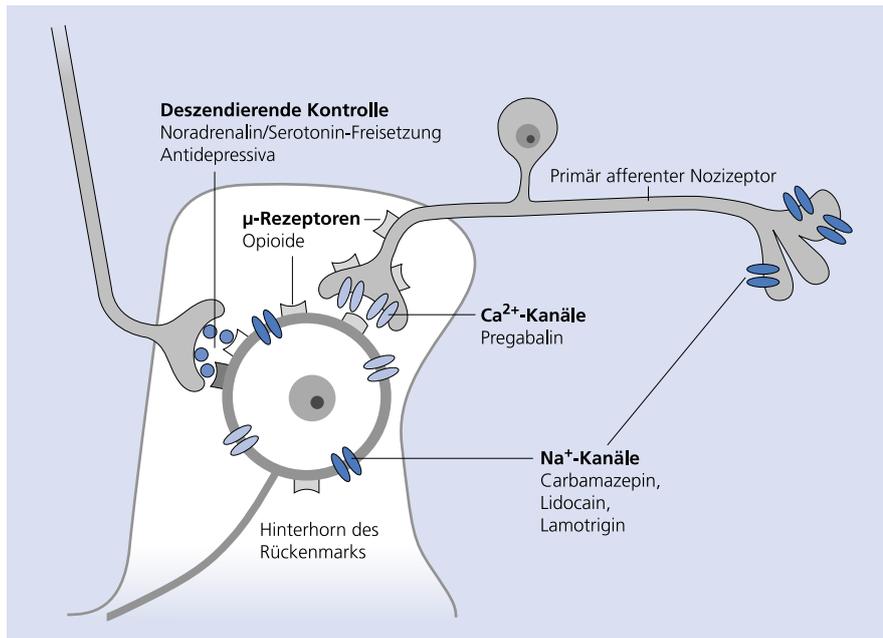
Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

- Schmerzreduktion um > 30 bis 50%
- Verbesserung der Schlafqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit

Die Eckpunkte müssen mit den Patienten eindeutig erörtert werden, um zu

---

*Prof. Dr. Ralf Baron, Leiter der Sektion Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel*



**Abb. 1. Mechanismen der Schmerzentstehung bei peripheren Neuropathien und deren pharmakologische Beeinflussung**

*Periphere Sensibilisierung und zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems.* Eine Nervenschädigung an peripheren Nerven induziert eine pathologische Expression verschiedener Kanal- und Rezeptorproteine (z. B. Na<sup>+</sup>-Kanäle, Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, Opioid-Rezeptoren) an primär afferenten Nozizeptoren und an sekundär nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks. Durch diese phänotypischen Veränderungen der Neuronen beginnen geschädigte primär afferente Nozizeptoren ektope Nervenimpulse zu generieren oder sie werden chronisch sensibilisiert. Diese pathologische Ruheaktivität in afferenten Nozizeptoren führt ebenfalls zu einer zentralen Sensibilisierung (Übererregbarkeit) der sekundären afferenten Hinterhornneuronen.

*Erschöpfung der deszendierenden Kontrolle.* Das nozizeptive System im Rückenmark steht physiologisch unter einer ständigen inhibitorischen Kontrolle, um eine nozizeptive Überaktivität zu vermeiden. Absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm (z. B. aus dem periaquäduktalen Grau) hemmen mit den Transmittoren Noradrenalin und Serotonin die Aktivität in nozizeptiven Hinterhornneuronen. Chronische nozizeptive Aktivität kann einen Funktionsverlust und sogar eine Degeneration dieser inhibitorischen Systeme bewirken, was zu einer unbeeinträchtigten Transmission nozizeptiver Impulse führt und so die Schmerzchronifizierung fördert.

*Pharmakologische Therapieoptionen.* Zurzeit werden hauptsächlich vier Substanzgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungsprinzipien eingesetzt. Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker (z. B. Carbamazepin, Lidocain, Lamotrigin) wirken auf neu exprimierte Na<sup>+</sup>-Kanäle am primär afferenten Neuron und an zentralen Neuronen. Pregabalin moduliert zentrale Ca<sup>2+</sup>-Kanäle hauptsächlich präsynaptisch. Opiode aktivieren μ-Rezeptoren, die hauptsächlich präsynaptisch, weniger auch postsynaptisch im Rückenmark vorkommen. Antidepressiva (AD) blockieren die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin an den deszendierenden hemmenden Bahnen.

hoch gesteckte Ziele und damit Enttäuschungen schon im Vorfeld zu vermeiden.

## Pregabalin – ein neues Schmerzmittel mit Wirkung auf neuronale Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

### Wirkungsmechanismus

Pregabalin entfaltet seine Wirkung nicht, wie zunächst vermutet, im GABA-ergen System. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass es auf neuronale Ca<sup>2+</sup>-Kanäle wirkt [7, 8]. Es bin-

det selektiv und mit hoher Affinität an die α<sub>2</sub>-δ-Untereinheit der spannungsabhängigen Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, hauptsächlich an den Endigungen der primär afferenten Nozizeptoren im Rückenmark, und moduliert so den Calciumionen-Einstrom in die Nervenzellendigung (Abb. 1). Bei einer pathologischen Sensibilisierung der primär afferenten Nozizeptoren, wie es bei neuropathischen Schmerzsyndromen typisch ist, führt der verminderte Calciumionen-Einstrom zu einer reduzierten Freisetzung exzitatorischer Transmitter (z. B. der erregenden Aminosäure Glutaminsäure

und von Substanz P) und damit zu einer Abschwächung der Übererregung. Pregabalin ist in verschiedenen tierexperimentellen Modellen des neuropathischen Schmerzes wirksam. Interessanterweise wird gerade das α<sub>2</sub>-δ-Protein im Spinalganglion und im Hinterhorn des Rückenmarks bei diesen Tieren nach der Nervenläsion hochreguliert. Darüber hinaus zeigen genetisch manipulierte Ratten, bei denen eine Bindung von Pregabalin an das α<sub>2</sub>-δ-Protein unmöglich ist, keine analgetische Wirkung nach Pregabalin-Gabe.

### Pharmakokinetik

Der maximale Plasmaspiegel von Pregabalin wird innerhalb von 1 Stunde erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ≥ 90 % und ist dosisunabhängig. Die Halbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden.

Pregabalin wird beim Menschen nur sehr wenig metabolisiert, es wird zu 99 % unverändert ausgeschieden, überwiegend renal. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder während der Hämodialyse ist eine Reduktion der Pregabalin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist dagegen keine Dosisanpassung notwendig.

In vitro wird der Metabolismus anderer Medikamente nicht beeinflusst. Pregabalin bindet nicht an Plasmaproteine.

Die Pharmakokinetik von Pregabalin ist im empfohlenen Dosisbereich von 150 bis 600 mg/Tag linear. Die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität ist gering. Die Substanz ist damit gut steuerbar. Es besteht keine Notwendigkeit für routinemäßige Kontrollen des Pregabalin-Plasmaspiegels.

### Kontrollierte Studien

Kontrollierte Studien (feste und flexible Dosierung) mit großen Fallzahlen (insgesamt 2 750 Patienten) liegen für die diabetische schmerzhafte Polyneuropathie und die postzosterische Neuralgie vor. Zwei der insgesamt zehn durchgeführten Studien ergaben keine signifikanten Ergebnisse beim Endpunkt Schmerzreduktion, die übrigen acht Studien waren positiv. Fünf Studien sind zum jetzigen

Zeitpunkt in Peer-reviewed-Zeitschriften publiziert [9–13].

In zwei dieser Studien [9, 12] wurden Patienten mit diabetischer schmerzhafter Neuropathie, in zwei Studien [10, 11] Patienten mit postherpetischer Neuralgie und in einer Studie [13] Patienten mit beiden neuropathischen Schmerzsyndromen untersucht.

Im Fall der postherpetischen Neuralgie musste die Symptomatik für mindestens drei Monate bestehen, bei diabetischer schmerzhafter Neuropathie für mindestens ein Jahr, desweiteren musste die Durchschnitts-Schmerzintensität pro Woche mindestens vier Punkte auf der numerischen Analogskala betragen. Es waren Patienten-Fallzahlen von 146 bis 338 erreicht worden und die Studien dauerten fünf [12], acht [9–11] und zwölf [13] Wochen. Pregabalin wurde in Dosierungen von 150 mg/Tag, 300 mg/Tag, 450 mg/Tag und 600 mg/Tag appliziert. Primäre Zielsetzung in allen Studien war die Untersuchung der erreichten Schmerzreduktion unter Therapie mit Pregabalin versus Placebo. Des Weiteren wurde die Verträglichkeit von Pregabalin erfasst sowie der Einfluss auf Lebensqualität, Stimmung und Schmerz-assoziierte Schlafstörungen gemessen.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen im Mittel eine im Vergleich zu Placebo hochsignifikante Abnahme der Schmerzintensität von 3 Punkten auf der Schmerzskala von 0 bis 10 (Placebo-Gruppe Reduktion von 0,8 bis 1,4). Für 60% der Patienten war das Ergebnis als klinisch relevant anzusehen (>30% Schmerzreduktion vom Ausgangswert) [14].

Neben der analgetischen Potenz hat Pregabalin eine breite Wirkung auf verschiedene Komorbiditäten, insbesondere auf die *Schmerz-assoziierten Schlafstörungen*. Dieses führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Studien zur Schlafarchitektur bei Gesunden haben gezeigt, dass die erholenden Tiefschlafphasen III und IV signifikant verlängert werden. Wichtig ist, dass die Wirkung von Pregabalin bereits innerhalb der *ersten Woche nach Therapiebeginn* eintrat und ohne Tole-

ranzentwicklung über die gesamte Studiendauer anhielt.

In einer offenen Anschlussstudie bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und postherpetischer Neuralgie konnte eine anhaltende gleichbleibende analgetische Wirkung von Pregabalin über 1 Jahr dokumentiert werden, ohne dass die Dosierung erhöht werden musste.

## Klinischer Einsatz

### Indikation

Derzeit ist Pregabalin zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter sowie als Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter zugelassen.

### Dosierung

Die Dosis beträgt zwischen 150 mg/Tag und 600 mg/Tag, verabreicht in zwei oder drei Einzeldosen. Pregabalin kann während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosierungsangaben beziehen sich auf Erwachsene. Erfahrungen mit Pregabalin bei Kindern oder Jugendlichen liegen zurzeit noch nicht vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance angepasst werden.

Zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen wird die tägliche Dosis mit 150 mg begonnen. Nach 7 Tagen kann abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit auf 300 mg/Tag erhöht werden. Nach weiteren 7 Tagen kann auf die Höchstdosis von 600 mg/Tag gesteigert werden.

Diese Dosissteigerungen haben sich auch im bisherigen klinischen Einsatz bewährt; lediglich bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ist in Einzelfällen eine langsamere Aufdosierung mit einer initialen Tagesdosis von 75 mg und einer wöchentlichen Dosissteigerung um 75 mg/Tag zur Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Gangunsicherheit, notwendig gewesen.

## Nebenwirkungen und Kontraindikationen

In tierexperimentellen Studien verursachte Pregabalin in hohen Dosen eine Ataxie und in sehr hohen Dosen und bei Langzeitanwendung kam es bei Ratten zu einer erhöhten Inzidenz einer *retinalen Atrophie*. Neonataler Tod trat bei Ratten bei Dosen von > 250 mg/kg Körpergewicht auf.

Pregabalin zeigte bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogene Potenz. Durch zahlreiche Untersuchungen in vitro und in vivo wurde eine Genotoxizität widerlegt. Dennoch zeigte sich in zweijährigen Kanzerogenitätsstudien mit deutlich über dem therapeutischen Bereich liegenden Dosierungen eine erhöhte Inzidenz von Hämangiosarkomen bei Mäusen, für die eine entsprechende Prädisposition beschrieben ist. Grundsätzlich sind beim Auftreten von Hämangiosarkomen bei Mäusen ein pH-Anstieg, erhöhte Konzentrationen von endothelialen Wachstumsfaktoren intra- und extravasal und eine Aktivierung von Thrombozyten nachweisbar gewesen, aufgrund des zeitlichen Ablaufs liegt ein kausaler Zusammenhang dieser Veränderungen und der Entstehung von Hämangiosarkomen nahe. Pathophysiologisch ist dies am ehesten im Rahmen einer initialen respiratorischen Azidose bei medikamenteninduzierter Atemdepression und anschließender metabolischer Überkompensation zu erklären. Die daraus resultierende relative chronische metabolische Alkalose scheint für die Entstehung von Hämangiosarkomen ursächlich zu sein. Bei Affen und Ratten kam es unter ebenfalls kanzerogenen Dosierungen nicht zum Auftreten von Neoplasien; Veränderungen des pH-Werts oder eine Thrombozytenaktivierung waren ebenfalls nicht nachweisbar.

Auch anhand der klinischen Daten, die bisher beim Menschen in der Kurzzeittherapie und in gewissem Umfang auch in der Langzeittherapie vorliegen, wurden keine derartigen Veränderungen der Thrombozyten beobachtet. Es gibt keine Hinweise auf ein derartiges Risiko für den Menschen.

Bei gesunden Versuchspersonen wurde Pregabalin bis zu einer Tagesdosis von 900 mg gut vertragen.

Die in den klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Pregabalin waren Schwindel und Schläfrigkeit (30 % und 18 % bei einer Tagesdosis von 600 mg). Einige Patienten klagten über eine Gewichtszunahme. Der Schweregrad der Nebenwirkungen war in der Regel leicht bis mäßig. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in allen kontrollierten Studien bei 13 % bei Patienten der Pregabalin- und bei 7 % bei Patienten der Placebo-Gruppe.

Periphere Ödeme in den unteren Extremitäten werden mit einer Häufigkeit von 14 % (bei 600 mg/Tag) beobachtet. Die Ursache ist unbekannt. Es besteht keine Assoziation mit der Gewichtszunahme. Hinweise auf eine kardiovaskuläre Ursache, auf eine Hämodilution oder Leberfunktionsstörung fanden sich nicht. Seltener wurde über Ataxie, Mundtrockenheit, Dysarthrie, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen und erektile Dysfunktion berichtet.

Als *Kontraindikationen* gelten derzeit Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder und Jugendliche < 18 Jahren sowie Patienten mit seltener, hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption.

### Interaktionen

In In-vivo-Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pregabalin und Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin, Lorazepam, Oxycodon oder Ethanol beobachtet. Pharmakokinetische Populationsanalysen haben gezeigt, dass orale Antidiabetika, Diuretika, Insulin, Phenobarbital, Tiagabin und Topiramid keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Clearance von Pregabalin hatten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pregabalin und oralen Norethisteron- und/oder Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf den Steady State dieser Substanzen.

Orale Mehrfachdosen von Pregabalin, die gleichzeitig mit Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verabreicht wurden, hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Atmung. Eine durch Oxycodon hervorgerufene Beeinträchtigung der kognitiven und grobmotorischen Funktionen scheint durch Pregabalin noch verstärkt zu werden. Pregabalin kann die Wirkung von Ethanol und Lorazepam verstärken.

Für bestimmte Risikopatienten zum Beispiel mit Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen noch keine ausreichenden Daten zu Wechselwirkungen vor. Bei Diabetikern mit Gewichtszunahme während der medikamentösen Einstellung kann eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung notwendig werden.

### Kritische Würdigung

Basierend auf den zurzeit vorliegenden Studiendaten kann man im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen die folgenden Eigenschaften von Pregabalin zusammenfassen:

- Bekannter Wirkungsmechanismus
- Gute Studienlage (2750 Patienten, 10 randomisierte kontrollierte Studien, Wirksamkeitsnachweis)
- Breite Wirkung auf Komorbiditäten (Angst, Schlaf, Stimmung)
- Schneller Wirkungseintritt innerhalb der ersten Woche
- Kein langsames Auftreten notwendig
- Lang anhaltende Wirkung (> 650 Patienten > 60 Wochen in offenen Studien)
- Keine Interaktionen
- Wenig Nebenwirkungen

Analysiert man alle derzeit verfügbaren kontrollierten Studien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen kann folgende *pharmakologische Basistherapie* neuropathischer Schmerzsyndrome empfohlen werden [3–5, 15–18]:

- Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Ca<sup>2+</sup>-Kanäle
- Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Na<sup>+</sup>-Kanäle
- Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)

- Langwirksame Opiode
- Add on: topisches Lidocain

Bei den meisten Patienten liegt die optimale Therapie in der Kombination mehrerer Pharmaka mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Die Wahl der geeigneten Kombination resultiert aus dem Komorbiditätsspektrum des individuellen Patienten (z. B. Antidepressive mit anticholinergischer Wirkung sind bei älteren Patienten mit einer kardialen Vorgeschichte, Prostatahyperplasie oder Glaukom nicht oder nur eingeschränkt geeignet). Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums und der fehlenden Interaktion erscheint Pregabalin damit insbesondere bei älteren multimorbiden Patienten mit einer Polypharmakotherapie geeignet zu sein.

Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (BA 1921/1-3), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Deutscher Forschungsvorhaben Neuropathischer Schmerz, BMBF, 01EM01/04) und Pfizer Deutschland (unrestricted educational grant)

### Literatur

1. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopäde* 2004;33:568–75.
2. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16:S12–20.
3. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524–34.
4. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389–400.
5. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur J Neurol* 2004;11 Suppl 1:3–11.
6. Baron R, Maier C. Opioids in neuropathic pain. *Akt Neurologie* 2000;27:332–9.
7. Pregabalin (Pfizer). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:82–9.
8. Selak I. Pregabalin (Pfizer). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:828–34.
9. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628–38.
10. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.

11. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26–35.
12. Lesser H, Sharma U, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
13. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.
14. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149–58.
15. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959–65.
16. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029–52.
17. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:212–6.
17. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med* 2004;5(Suppl 1):S28–47.

## AMT – Bücherforum

### Notfallmedikamente von A – Z

Von Rolf Kretschmer. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 5., aktualisierte Auflage. 324 Seiten, zahlreiche Tabellen. Kunststoff € 24,-.

Gerade in der Notfallmedizin entscheidet nicht selten die adäquate medikamentöse Therapie über Leben und Tod. Andererseits gehören viele Substanzen, die in solchen Notfällen indiziert sind, nicht zum täglichen Repertoire des Arztes. Daher kann man von Ärzten, die nicht ständig mit Notfällen konfrontiert werden, nicht erwarten, dass sie die notwendigen Informationen zu diesen Medikamenten immer parat haben.

Deshalb ist ein Büchlein über Notfallmedikamente, das in jede Kitteltasche passt, höchst willkommen. Im vorliegenden Buch, das alle Wirkstoffe alphabetisch geordnet enthält, sind die Ausführungen auf das Wesentlichste beschränkt. Der Text ist klar gegliedert in entsprechende Kapitel, nämlich Zusammensetzung, Indikation, Wirkung und Dosierung. Besonders erwähnenswert ist, dass Angaben zur Dosierung nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern gemacht werden. Durch die besondere farbliche Kennzeichnung ist das Thema „Dosierung“ auf den ersten Blick erkennbar. Somit ermöglicht dieses Taschenbuch einen schnellen und sicheren Einsatz aller Medikamente für entsprechende Notfallsituationen. Es kann deshalb allen Ärzten in Klinik und Praxis, aber auch Mitarbeitern im Rettungsdienst und im Notarztwagen uneingeschränkt empfohlen werden. *Peter Stiefelhagen*

### Notfälle im Kindesalter

Von Herwig Stopfkuchen. 4., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 198 Seiten, 17 Abbildungen, 11 Tabellen. Kunststoff € 14,80.

Die Behandlung von pädiatrischen Notfallpatienten liegt außerklinisch häufig in der Hand von Notärzten, die nicht in ausreichendem Maß mit den Besonderheiten des Kindesalters vertraut sind. Für den pädiatrisch wenig erfahrenen Notarzt oder den Einsteiger in die pädiatrische Intensivmedizin ist das vorliegende Büchlein, das in jede Jackentasche passt, äußerst hilfreich. Vom Autor, der über eine mehr als 30-jährige Erfahrung in der pädiatrischen Intensivmedizin verfügt, wurden in kurzer übersichtlicher Form Symptome und Therapie der wichtigsten pädiatrischen Notfälle zusammengefasst. In sieben Abschnitten werden Symptome, Krankheitsbilder, Traumata, Reanimation, Vitalparameter und Richtgrößen, Notfall-Arztkoffer und Index der Notfallmedikamente überwiegend stichpunktartig besprochen. Angefügt sind Literaturangaben und Stichwortregister.

Die jetzt vorliegende 4. Auflage ist um das Kapitel „Symptome“, das Krankheitsbild Hypoglykämie und einen alphabetischen Arzneimittelindex erweitert worden. Der Teil „Symptome“ zeigt Ursachen und Differenzialdiagnosen der vier Symptome Luftnot, Krampfanfall, Bewusstseinsstörung und Hypoperfusion auf. Im folgenden Teil „Krankheitsbilder“ werden in knapper, übersichtlicher Form klinisches Bild und

ärztliches Vorgehen bei den wichtigsten akuten Erkrankungen und Traumata beschrieben.

Die Übersicht wird erleichtert durch farbliche Unterlegung der Überschriften, wichtige Hinweise sind markiert und hervorgehoben. Zur raschen Orientierung sind Flussdiagramme eingefügt, im Teil „Symptome“ für Stridor, Krampfanfall, Bewusstseinsstörung und Schock, im Teil „Reanimation“ für die Reanimationsmaßnahmen.

Die Therapieempfehlungen sind kurz, stichwortartig und auf das Wichtigste beschränkt. Die Kenntnis der Pathophysiologie wird vorausgesetzt.

Es wurde genügend Platz gelassen, um eigene Notizen einzufügen. Wünschenswert wäre gewesen, die Notfallmedikamente nicht nur in einem Index mit Seitenverweis aufzuführen, sondern dafür einen eigenen Teil mit Dosierung einzufügen, damit der eilige Leser nicht hin- und herblättern muss. Sinnvoll wäre es auch, die wichtige Adressenliste für brandverletzte Kinder und Giftnotrufnummern in einem eigenen Abschnitt zusammenzufassen.

Insgesamt ein gut gelungenes Büchlein, das seinem Zweck gerecht wird. Nicht-pädiatrische Notärzte, intensivmedizinische Einsteiger oder Erfahrene, die nur kurz etwas auffrischen wollen, werden von der raschen Orientierungsmöglichkeit auf der Fahrt zum außerklinischen Einsatz profitieren. Das Ziel des Autors, zur Verbesserung der präklinischen Erstversorgung akut kranker und vital bedrohter Kinder beizutragen, wird erreicht.

*Andrea Zimmermann,  
München*

# Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen

Die Expertenkommission der Infektliga: D. Adam, K.-F. Bodmann, W. Elies, C. Lebert, K. Naber, F. Sörgel, A. Rodloff, F. Vogel, H. Wacha  
Beratende Experten: H. Lode, W. Graninger, B. Wiedemann  
Moderation: F. Vogel, K.-F. Bodmann  
Manuskript: C. Lebert

**Die Expertenkommission der Infektliga hat praxisorientierte Empfehlungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs Erwachsener erarbeitet, die in Buchform\* veröffentlicht wurden. Aus diesen Empfehlungen haben wir im Juli-Heft das Kapitel zur Charakterisierung der Antibiotika veröffentlicht. Nachfolgend das Kapitel zur Behandlung von Laryngitis/Pharyngitis, Bronchitiden und Pneumonien. Arzneimitteltherapie 2005;23:247–55.**

Infektionen der oberen Luftwege sind meist viral bedingt. Der Einsatz von Antibiotika ist nur dann notwendig, wenn eine bakterielle Ursache vorliegt oder eine bakterielle Superinfektion aufgetreten ist. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Befunde können differenzierende Hinweise geben.

## Laryngitis/Pharyngitis

Eine Infektion der Larynx- oder Pharynxschleimhäute ist eine häufige Erkrankung. Sie ist meist viral bedingt.

Erreger sind Parainfluenza-, Influenza-, Adeno- und Rhinoviren, sowie das „Respiratory Syncytical Virus“ (RSV). Bakterielle Sekundärinfektionen werden durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* verursacht. Eine Laryngitis/Pharyngitis ist meist selbstlimitierend. Eine antibiotische Therapie kann die Symptombdauer nur geringfügig verkürzen (<24 Stunden). Daher wird die Behandlung nur im Ausnahmefall notwendig. Zur Wahl stehen Amoxicillin, Cephalosporine der Gruppe 1 oder 2

wie Cefaclor, Cefuroxim-Axetil oder Loracarbef, Makrolide und Ketolide (**Tab. 2**).

## Akute Bronchitis

Die Erreger der akuten Bronchitis werden meist inhalativ aufgenommen. In der Mehrzahl handelt es sich um Influenza-, Parainfluenza-, Corona- oder Rhinoviren. Wesentlich seltener werden bakterielle Erreger wie Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Mykoplasmen, Chlamydien, *Moraxella catarrhalis* oder hämolysierende Streptokokken gefunden. Pilze sind ätiologisch irrelevant. Akute Infektionen der Atemwege treten saisonal gehäuft in den Wintermonaten auf. Im allgemeinen tritt die Infektion nicht isoliert als Bronchitis

**Tab. 1. Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Erkrankung der Atemwege**

	Bakterielle Erkrankung	Virale Erkrankung
Allgemeine Symptome	Mittel bis schwer	Leicht bis mittelschwer
Fieber	> 38,5 °C	< 38,5 °C
Husten	Muko-purulenten Sputum	Trocken
Sonstiges	Schleimhäute eitrig belegt Eitrige Tonsillitis Regionäre Lymphknotenschwellung – schmerzhaft Typisches Krankheitsbild (z. B. Scharlach, Streptokokken-Angina, Lobärpneumonie)	Seröse Rhinitis Pharyngitis, ohne Beläge Blasenbildung Generalisierte Lymphknotenschwellung Herpangina Exanthem Gelenk- und Muskelschmerzen
Laborbefunde	Leukozytose, Leukopenie CRP deutlich erhöht	Keine Leukozytose, CRP leicht erhöht

\*Edition *Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005*

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com  
Dr. med. Klaus-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, E-Mail: bodmanns\_world@t-online.de

**Tab. 2. Kalkulierte Initialtherapie der Laryngitis, Pharyngitis und akuten oder schweren akut exazerbierten Bronchitis (EG = Empfehlungsgrad, BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)**

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapie-dauer	EG
Laryngitis Pharyngitis	Meist viral Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus	Meist selbstlimitierend Nur in Ausnahmefällen Cefaclor Cefuroxim-Axetil, Loracarbef Amoxicillin Clarithromycin, Azithromycin Telithromycin	3 bis 5 Tage	A
Akute Bronchitis	Meist viral Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Streptococcus pyogenes Chlamydien Mykoplasmen	Meist selbstlimitierend Nur in Ausnahmefällen Clarithromycin, Azithromycin Cefaclor Cefuroxim-Axetil, Loracarbef Cefpodoxim-Proxetil Amoxicillin ± BLI Telithromycin Bei Risikopatienten Levofloxacin, Moxifloxacin	3 bis 5 Tage	A
AECB Schweregrad I	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Chlamydien	Clarithromycin, Azithromycin Cefuroxim-Axetil, Loracarbef Cefpodoxim-Proxetil, Ceftributen Amoxicillin ± BLI Telithromycin Levofloxacin, Moxifloxacin	5 bis 7 Tage Oral	A A A A
AECB Schweregrad IIa	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Klebsiella pneumoniae Moraxella catarrhalis (Chlamydien) Staphylococcus aureus	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef Cefpodoxim-Proxetil Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam Levofloxacin, Moxifloxacin Clarithromycin, Azithromycin, Telithromycin	5 bis 7 (10) Tage Oral	A A A A A
AECB Schweregrad IIb	Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Klebsiella pneumoniae Proteus spp.	Cefotaxim, Ceftriaxon Levofloxacin, Moxifloxacin Ertapenem	7 bis 10 Tage Parenteral/oral	A A B
AECB Schweregrad III	Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Proteus spp.	Cefotaxim, Ceftriaxon Ceftazidim Cefepim Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin Imipenem/Cilastatin, Meropenem Ertapenem	10 Tage Parenteral	A A A A A A
Bronchiektasen	Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Proteus spp. Weitere Enterobacteriaceae Staphylococcus aureus	Cefepim Ceftazidim Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin, Levofloxacin Imipenem/Cilastatin, Meropenem Kombinationstherapie bei Nachweis von Pseudomonaden und bei schwerer Symptomatik	10 bis 14 Tage Parenteral	A A B A A

auf, sondern betrifft oft den gesamten Respirationstrakt.

Die Bronchitis ist bei sonst gesunden Erwachsenen meist selbstlimitierend und bedarf keiner antimikrobiellen Therapie. Bei Patienten mit Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, maligne

Grunderkrankung, Immuninkompetenz) oder bei älteren Patienten und Patienten mit mehr als einer Woche andauernden Symptomen sollte jedoch der Einsatz eines Antibiotikums erwogen werden, um den Heilungsverlauf zu unterstützen und zu beschleunigen. Das Auftre-

ten von eitrigem Sputum ist ein Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion, bei der eine antibiotische Therapie gerechtfertigt ist. In diesem Fall kann empirisch eine orale Therapie mit Makroliden (Clarithromycin, Azithromycin), Ketoliden, Cephalosporinen (Cefaclor, Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil) oder Amoxicillin, das in Ausnahmefällen mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert werden kann, durchgeführt werden. Alternativ ist die Gabe von Doxycyclin möglich, wenn die Resistenzlage dies zulässt. Fluorchinolone wie Levofloxacin oder Moxifloxacin bieten sich bei Patienten mit Grunderkrankungen an.

### Akut exazerbierte chronische Bronchitis/Bronchiektasen

Die chronische Bronchitis wird getriggert durch exogene Faktoren (vornehmlich Zigarettenrauchen, Umweltfaktoren, rezidivierende sinubronchiale Infekte) und endogene Faktoren (Antikörpermangelsyndrom, Alpha<sub>1</sub>-Protease-Inhibitor-mangel, primäre ziliäre Dyskinesie).

Der Stellenwert bakterieller Infektionen in der Pathogenese der chronischen Bronchitis wird immer wieder diskutiert. Verschiedene Bakterienspezies sind in der Lage, durch die Bildung von Enzymen (IgA-inaktivierende Proteasen, Pneumolysine, Neuramidase) lokale Abwehrmechanismen aufzuheben und in der Bronchialschleimhaut zu persistieren. Bei einer Exazerbation der chronischen Bronchitis werden in über 50 bis 80 % der Fälle pathogene Bakterien nachgewiesen.

Basierend auf mehreren Publikationen der letzten zehn Jahre wurden in der GOLD-Publikation Patienten mit akut exazerbierter chronischer Bronchitis (AECB) sinnvollerweise nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung differenziert. Ein Stadiensystem unterscheidet vier Schweregrade, wobei sowohl die Symptome wie auch mindestens zwei spirometrische Messungen in der stabilen Phase der Erkrankung als Parameter herangezogen werden (**Tab. 3**). Diese Messungen bestehen aus der forcierten

Expiration in einer Sekunde ( $FEV_1$ ) und aus dem Quotienten  $FEV_1/FVC$ , wobei FVC die forcierte Vitalkapazität darstellt. Auf der Basis dieser Einteilung haben Patienten mit einem AECB-Stadium 0 noch normale spirometrische Werte, aber schon chronische Symptome mit Husten und Sputumproduktion. Im Stadium I haben die Patienten eine verminderte  $FEV_1$  und zusätzlich typische bronchitische Symptome. Patienten im Stadium II haben eine deutlich reduzierte Lungenfunktion, insbesondere der  $FEV_1$ , und entsprechende bronchitische Symptome, jedoch können diese durchaus noch fehlen. Im Stadium III besteht eine schwere AECB häufig mit Befunden der respiratorischen Insuffizienz oder klinischen Zeichen einer vermehrten Rechtsherzbelastung oder Rechtsherzinsuffizienz.

Bei der akuten exazerbierten Bronchitis wird mit fortschreitender Erkrankung vom Schweregrad I bis Schweregrad III ein zunehmend gramnegatives Erregerspektrum nachgewiesen. Dabei handelt es sich um eine Selektion als Folge multipler Antibiotika-Therapien. Die Übergänge der Schweregrade sind fließend, und im Zweifelsfall stellt die Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) das entscheidende Kriterium dar. Die antimikrobielle Therapie wird nur bei schwerer Erkrankung (Grad IIb und III) parenteral oder in Form einer Sequenztherapie durchgeführt. Alle anderen Formen können bei intakten Magen-Darm-Funktionen und sichergestellter Compliance bei den meisten Patienten oral durchgeführt werden.

**Akute Exazerbationen bei leichter AECB**

Die exazerbierte Bronchitis vom Schweregrad 0 ist selbstlimitierend und wird in der Regel nicht therapiert. In Ausnahmefällen kann eine Antibiotika-Therapie wie bei der akuten Bronchitis erfolgen.

Eine Bronchitis vom Schweregrad I ist gekennzeichnet durch keine oder eine leichte Obstruktion bei sonst normalen Lungenfunktionsparametern mit einem  $FEV_1 > 80\%$ . Meist liegen eine kurze Anamnese (<3 Jahre), weniger als 3 Ex-

azerbationen pro Jahr und keine weitere Komorbidität vor. Ätiologisch finden sich bei dieser akut exazerbierten Bronchitis Pneumokokken oder Haemophilus influenzae. Chlamydien spielen eine untergeordnete Rolle. Eine antimikrobielle Therapie kann zu einer symptomatischen Besserung führen, allerdings ist ein Effekt auf den Langzeitverlauf nicht gesichert. Falls eine Indikation besteht, sollte die antimikrobielle Behandlung möglichst oral über 5 bis 7 Tage durchgeführt werden. Dazu eignen sich Cephalosporine (Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil, Cef-tibuten), Amoxicillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI), und Makrolide wie Clarithromycin oder Azithromycin, das Ketolid Telithromycin oder Levofloxacin bzw. Moxifloxacin (Tab. 2).

**Akute Exazerbation bei mittelgradiger AECB**

Beim Schweregrad II der AECB mit mittelgradiger Obstruktion zeigt sich ein  $FEV_1 > 50\%$  (IIb) oder  $< 80\%$  (IIa). In der Regel besteht eine längere Anamnese (>3 Jahre) mit weniger als 3 Exazerbationen pro Jahr und teilweise Komorbidität. Meist ist eine ambulante orale Antibiotika-Therapie über 5 bis 7 (10) Tage möglich.

Leitkeime der akuten exazerbierten Bronchitis vom Schweregrad II sind Haemophilus influenzae, Pneumokokken, Moraxella catarrhalis und Staphylokokken. Seltener werden, insbesondere bei antibiotisch vorbehandelten

Patienten, Enterobakterien (Klebsiellen) nachgewiesen. Wie auch beim Schweregrad I muss gegebenenfalls Chlamydia pneumoniae berücksichtigt werden. Eine kalkulierte antiinfektive Behandlung kann mit Cephalosporinen der Gruppe 2 oder 3 (Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil, Cef-tibuten), Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam (80% der Moraxella-Stämme bilden Beta-Lactamasen), Levofloxacin bzw. Moxifloxacin oder auch Clarithromycin, Azithromycin oder Telithromycin durchgeführt werden. Zur ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT) insbesondere beim Schweregrad IIb sind Substanzen mit einem breiten Wirkungsspektrum und langen Dosierungsintervallen (HWZ!) wie Ceftriaxon, Levofloxacin, Moxifloxacin oder Ertapenem geeignet. Alternativ kann auch Cefotaxim eingesetzt werden (Tab. 2).

**Akute Exazerbation bei schwerer AECB**

Die chronisch deformierende Bronchitis mit dem Schweregrad III besteht bei einer mehr als 6 Jahre währenden Anamnese, häufigen Krankenhausaufenthalten und mehr als 3 Exazerbationen pro Jahr, schwerer Obstruktion, einem  $FEV_1 < 30\%$ /Soll, mittlerem bis schwerem Emphysem und Komorbidität. Sie erfordert meist eine stationäre Behandlung. Häufigste Erreger sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonaden und Enterobacteriaceae

Tab. 3. Einteilung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) nach der Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD)

Stadium	Parameter
Risiko (0):	Normale Spirometrie Chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)
I. Leichte COPD	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$ Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)
II. Mittelgradige COPD	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion, Dyspnoe)
III. Schwere COPD	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion, Dyspnoe)
IV. Sehr schwere COPD	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ oder $FEV_1 < 50\%$ plus respiratorisches Versagen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

wie *Escherichia coli*, *Proteus spp.* oder *Klebsiella pneumoniae* (**Tab. 2**).

Bei Bronchiektasen führt eine Sekretretention mit irreversibler Erweiterung von Bronchialästen zu häufig (>3/Jahr) rezidivierenden Infektionen und morgendlichem purulentem Sputum mit häufigen Blutbeimengungen und verstärkter Luftnot.

Für die Therapie steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. Die Auswahl erfolgt patientenorientiert in Abhängigkeit besonderer Risikofaktoren und unter Berücksichtigung einer antibiotischen Vorbehandlung. Die Therapie sollte zumindest initial parenteral je nach Schweregrad der Symptomatik mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 oder 4 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim) oder Piperacillin/Tazobactam begonnen werden. Eine weitere Therapieoption ist der Einsatz von Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin oder einem Carbapenem der Gruppe 1 oder 2 (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem).

Bei Bronchiektasen werden vorzugsweise Substanzen mit Pseudomonas-Wirksamkeit eingesetzt, z.B. Piperacillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem. Bei Verdacht auf und Nachweis von Pseudomonaden sollte eine Kombinationstherapie mit Pseudomonas-wirksamen Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden eingeleitet werden. Eine Sequenztherapie ist bei raschem klinischen Ansprechen möglich. Die empfohlene Therapiedauer beträgt 10 Tage. Patienten mit infizierten Bronchiektasen sollten stationär über 10 bis 14 Tage parenteral behandelt werden (**Tab. 2**).

## Pneumonien

Eine Pneumonie liegt vor, wenn neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgenthorax nachgewiesen werden und folgende klinische Zeichen bestehen:

- Körpertemperatur >38 °C (oder selten <36 °C) und/oder
- Leukozytose (>10/µl) und/oder
- Linksverschiebung (>5%) und/oder
- CRP >5 mg/dl und
- Mindestens 2 Kriterien

- Produktiver Husten
- Purulenter Auswurf
- Dyspnoe, Tachypnoe
- Schüttelfrost
- Feinblasige Rasselgeräusche
- Atemabhängige Thoraxschmerzen

Eine Einteilung der Pneumonien erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter Berücksichtigung des ambulanten oder nosokomialen Auftretens.

Je nach Alter, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Schweregrad und Verlauf der Erkrankung können bei der ambulant erworbenen Pneumonie vier Patientenkollektive charakterisiert werden, deren Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die für diese Gruppe typischen Erreger zurückgeführt werden kann. Derzeit werden von der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und anderen Fachgesellschaften neue Empfehlungen zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie erarbeitet.

Bei der nosokomialen Pneumonie erfolgt die Einteilung nach den Empfehlungen der PEG und DGP aus dem Jahre 2003 in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien anhand einer Risikobeurteilung durch ein Punktesystem. Bewertet wird der Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie nach stationärer Aufnahme, die Notwendigkeit einer Beatmung, das Alter des Patienten, dessen Begleiterkrankungen und eine antiinfektive Vorbehandlung.

Adjuvante Maßnahmen in der Behandlung einer Pneumonie sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (>2 l/Tag), gegebenenfalls Maßnahmen zur Fiebersenkung, Sauerstoffgabe bei Hypoxie, Behandlung der bronchialen Obstruktion und im Einzelfall systemische Applikation von Glucocorticoiden. Eine Thromboseprophylaxe sollte bei allen Patienten erwogen werden.

### Ambulant erworbene Pneumonien

Nach Angaben des Statistischen Bundesamts wurden 1998 in Deutschland 240 000 Patienten mit der Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie

stationär behandelt. Damit führt diese Krankheit die Liste der häufigsten Volkskrankheiten an vor dem Herzinfarkt (132 000 Aufnahmen) und dem Schlaganfall (162 000 Aufnahmen). Die Zahl nicht stationär behandelter Patienten wird auf etwa 0,5 Mio. pro Jahr geschätzt, mit einem saisonalen Gipfel im Winter durch Infektionen mit Influenzaviren.

Trotz dieser Bedeutung fehlen für Deutschland valide Daten zu Epidemiologie, Häufigkeit der Krankheitserreger und aktuellen Resistenzraten sowie eine Prüfung der Effizienz diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Aus diesem Grund wurde das CAPNET-Projekt ([www.capnet.com](http://www.capnet.com)) ins Leben gerufen, in dem durch interdisziplinäre Vernetzung in verschiedenen Zentren landesweit in den nächsten 3 Jahren bei etwa 6 000 Patienten diese Angaben ermittelt werden.

Aus verschiedenen anderen Ländern liegen hierzu bereits Erhebungen vor. Untersuchungen zur Inzidenz einer Pneumokokken-Pneumonie in westlichen Ländern weisen auf eine Rate von 9 bis 14,5 Fälle pro 1 000 Einwohnern hin (Kalifornien, Israel).

Neuere Untersuchungen zeigen eine erhöhte Rate an Pneumokokken-Pneumonien bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion.

Eine Legionellen-Pneumonie (Legionärskrankheit) tritt vorwiegend bei im Ausland erworbener Atemwegsinfektion auf. Weitere Risikofaktoren sind kontaminierte Klimaanlage oder Trinkwasserquellen, besonders gefährdet sind vorwiegend Männer mit hämatologischer oder onkologischer Grunderkrankung, terminaler Niereninsuffizienz oder Transplantation sowie Raucher und Diabetiker.

Disponierende Faktoren für Patienten über 65 Jahre sind das Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen als Frauen), Begleiterkrankungen, Alkoholkrankheit, Immunsuppression, Gemeinschaftsunterkünfte (Alten- und Pflegeheime) und unabhängig vom Alter Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankungen und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen. Weitere Risiko-

Tab. 4. Risikoklassifizierung der Pneumonie (nach Fine)

Charakteristika	Punkte
<b>Demographische Faktoren</b>	
Alter	
Männer	Anzahl der Jahre
Frauen	Anzahl der Jahre – 10
Unterkunft in Pflegeeinrichtung	10
<b>Komorbidität</b>	
Neoplastische Grunderkrankung	30
Leberinsuffizienz	20
Herzinsuffizienz	10
ZNS-Erkrankung	10
Niereninsuffizienz	10
<b>Ergebnisse körperlicher Untersuchung</b>	
Verwirrtheit	20
Atemfrequenz > 30/min	20
Systolischer RR < 90 mm Hg	20
Temperatur < 35 °C oder > 40 °C	15
Puls > 125/min	10
<b>Laborparameter</b>	
pH < 7,35	30
BUN > 10,7 mmol/l	20
Natrium < 130 mmol/l	20
Glucose > 13,9 mmol/l	10
Hämatokrit < 30 %	10
PO <sub>2</sub> < 60 mm Hg oder O <sub>2</sub> sat < 90 %	10
Pleuraerguss	10

faktoren sind Organinsuffizienzen, neoplastische und pleurale Erkrankungen. Nach Fine kann eine Risikoklassifizierung unter Einbeziehung der genannten Faktoren und von der Norm abweichender Laborparameter anhand eines Punktescores durchgeführt werden (Tab. 4). Patienten mit einem Punktwert unter 90 haben danach ein niedriges Risiko, Patienten mit einem Punktwert zwischen 91 und 130 ein moderates und Patienten mit einem Wert > 130 ein hohes Risiko, an einer Pneumonie zu versterben (Tab. 5). Einige der genannten Risikofaktoren (z. B. ZNS-Vorerkrankung) disponieren vermehrt zur Aspiration, die in der Pathogenese der Infektion eine erhebliche Rolle spielt. Häufigste Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie sind Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae,

Tab. 5. Risikoklassifizierung nach Fine

Klasse	Punktzahl	Risiko	Letalität	Behandlung
I/II	< 70	Niedrig	0,1–0,7 %	Ambulant
III	71–90	Niedrig	0,9–2,8 %	Stationär/ambulant
IV	91–130	Moderat	8,2 %	Stationär
V	> 130	Hoch	31 %	Stationär/intensiv

Haemophilus influenzae, Legionella pneumoniae und Influenza-Virus A. Daneben kommen Staphylococcus aureus, Enterobakterien, Pseudomonas spp. und Anaerobier vor.

Nach Aufenthalt im Ausland oder in Endemiegebieten müssen bei Patienten ätiologisch Legionellen, Penicillinresistente Pneumokokken und Mycobacterium tuberculosis berücksichtigt werden. Die Information über Kontakt mit Tieren (Coxiellen, Chlamydia psittaci, Francisella tularensis, Hantaviren) oder über eine beruflich bedingte Exposition gibt weitere wertvolle Hinweise auf weitere mögliche Infektionserreger.

Abhängig vom Alter, der Verlaufsform einer Pneumonie und möglicher Begleiterkrankungen kann die kalkulierte antimikrobielle Behandlung ambulant erworbener Pneumonien auf der Basis vermuteter Erreger der folgenden vier Patienten-Gruppen erfolgen (Tab. 6).

Bei leichten bis mittelschweren Verlaufsformen einer Pneumonie jüngerer Patienten (< 65 Jahre) ohne Grunderkrankung werden als Leitkeime Pneumokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Haemophilus influenzae nachgewiesen. Gramnegative Erreger sind seltener. Eine initiale empirische Therapie kann oral mit Clarithromycin, Azithromycin, Telithromycin oder Levofloxacin eingeleitet werden. Eine günstige Datenlage bei Pneumokokken-Pneumonien liegt für die Kombination eines Makrolids mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum vor. Die frühzeitige Gabe der Kombinationspartner korrespondiert mit einer verkürzten Verweildauer.

Alternativ können die oralen Cephalosporine Cefuroxim-Axetil, Loracarbef und Cefpodoxim-Proxetil oder Ampicillin + BLI, Amoxicillin + BLI verwendet werden. Sie haben jedoch keine Wirksamkeit bei den so genannten aty-

pischen Erregern. Falls die Resistenzlage dies zulässt, steht in besonderen Fällen Doxycyclin (allerdings nur bakteriostatisch wirkend) zur Verfügung. Die Therapiedauer sollte 7 bis 10 Tage nicht überschreiten.

Häufigste Erreger einer leichten bis mittelschweren Pneumonie bei älteren Patienten (> 65 Jahre) oder Patienten mit Begleiterkrankungen sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, gramnegative Bakterien und Staphylococcus aureus. Die antimikrobielle Therapie kann mit einem oralen Cephalosporin (Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil) Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam oder Levofloxacin bzw. Moxifloxacin erfolgen. Alternativ kommt auch Ertapenem in Frage, das aber wegen seiner ausschließlich parenteralen Verfügbarkeit nur begrenzt einsetzbar ist, da möglichst oral therapiert werden sollte. Die Therapiedauer beträgt 7 bis 10 Tage.

Bei den stationär zu behandelnden schweren Pneumonien erfolgt zumindest initial eine parenterale Antibiotikagabe, die nach positivem Ansprechen auf eine orale Therapie (Sequenztherapie) umgestellt werden kann. Bei der Wahl des oralen Antibiotikums ist vor allem neben dem vergleichbaren Wirkungsspektrum auf eine ausreichende Bioverfügbarkeit des oralen Folgepräparats zu achten. Bei Vorliegen relevanter Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik ist eine gezielte Therapie durchzuführen. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt bis auf Ausnahmen 5 bis 10 Tage.

Bei Patienten mit schwerer Pneumonie muss bei dem erwarteten Erregerspektrum eine effiziente initiale Antibiotika-Therapie in ausreichend hoher Dosierung eingeleitet werden. Eine Monotherapie kann nur mit Substanzen durchgeführt werden, deren

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. Kalkulierte Antibiotika-Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (EG = Empfehlungsgrad)

Patienten-Gruppe	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	EG
Leichte bis mittelschwere Pneumonie Patienten < 65 Jahre Ohne Begleiterkrankungen	Streptococcus pneumoniae	Clarithromycin, Azithromycin	A
	Haemophilus influenzae	Levofloxacin, Moxifloxacin	A
	Mycoplasma pneumoniae	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef	A
	Chlamydia pneumoniae	Cefpodoxim-Proxetil	A
		Amoxicillin /Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam Telithromycin	A A A
Leichte bis mittelschwere Pneumonie Patienten > 65 Jahre Ohne Begleiterkrankungen	Streptococcus pneumoniae	Cefuroxim-Axetil	A
	Haemophilus influenzae	Cefpodoxim-Proxetil	A
	Enterobacteriaceae	Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam	A A
	Staphylococcus aureus	Levofloxacin, Moxifloxacin	A
		Ertapenem	A
Mittelschwere bis schwere Pneumonie Patienten > 65 Jahre Mit Begleiterkrankungen Patienten aus Alten- und Pflegeheimen	Streptococcus pneumoniae	Cefotaxim, Ceftriaxon oder	A
	Haemophilus influenzae	Piperacillin/Tazobactam oder	A
	Staphylococcus aureus	Ertapenem jeweils	A
	Enterobacteriaceae	+ Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin	C
	Legionella spp. Anaerobier	Levofloxacin, Moxifloxacin	A
Patienten unabhängig vom Alter mit dem klinischen Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks, innerhalb 24 Stunden intensivpflichtig ohne Risiko für eine Pseudomonas-Mitbe- teiligung	Streptococcus pneumoniae	Cefepim +	B
	Haemophilus influenzae	Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin + Clindamycin	
	Staphylococcus aureus	Piperacillin/Tazobactam oder	B
	Enterobakterien	Imipenem/Cilastatin oder	B
	Legionella spp.	Meropenem jeweils	B
	Anaerobier	+ Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin	
	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin oder	B*
		Levofloxacin jeweils	B*
		+ Clindamycin	

\* wegen Kombination

Wirkungsspektrum möglichst die häufigsten Erreger Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterobakterien, Legionellen, Anaerobier und Mischinfektionen bei den intensivpflichtigen Patienten umfasst. Dies ist nur mit wenigen Substanzen möglich. In der Regel werden daher Antibiotika-Kombinationen empfohlen, um ein breites Wirkungsspektrum zu garantieren. Die Nutzung möglicher synergistischer Effekte ist in diesem Fall nicht vorrangig. Im folgenden werden Therapieoptionen genannt, die Expertenmeinung sind oder durch klinische Studien belegt werden konnten. Eine schwere Pneumonie wird definiert nach folgenden Kriterien:

- Vorliegen schwerer Grunderkrankungen mit respiratorischer Insuffizienz (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg)
  - Erhöhte Atemfrequenz
  - Temperatur > 38,5 °C
  - Tachykardie
  - Hypotonie
  - Verwirrtheit
  - Hohe Entzündungsparameter (z. B. CRP > 10 mg/dl)
  - Azidose
- Bei Patienten älter als 65 Jahre mit Begleiterkrankungen und Patienten aus Alten- und Pflegeheimen und schwerer bis mittelschwerer Pneumonie wird eine initiale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) einem Acylaminopenicillin/BLI

(Piperacillin/Tazobactam) oder Ertapenem jeweils in Kombination mit einem Makrolid/Azolid empfohlen, um auch Infektionen durch intrazelluläre Erreger zu erfassen. Zur Verfügung stehen Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin. Alternativ können für diese Patienten Fluorchinolone wie Levofloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt werden. Die Effizienz einer Monotherapie mit diesen Substanzen ist durch mindestens zwei randomisierte, doppelblinde Studien belegt. Meist ist bei diesen Patienten eine stationäre Therapie erforderlich.

Bei Patienten aus Alten- und Pflegeheimen sind die klinischen Zeichen oft weniger deutlich ausgeprägt, die Patienten sind häufig verwirrt und adynam.

Unabhängig vom Alter können Pneumonien mit dem klinischen Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks auftreten, die im Verlauf von 24 Stunden intensivpflichtig werden. Besteht kein Risiko einer Pseudomonas-Infektion, liegt ein Erregerspektrum vor, das im wesentlichen dem der >65-jährigen Patienten mit Begleiterkrankungen entspricht. Die Therapie erfolgt daher mit den dort genannten Substanzgruppen. Des Weiteren können ebenfalls unabhängig vom Alter schwere Pneumonien mit dem klinischen Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks auftreten, die innerhalb von 24 Stunden intensivpflichtig werden. In der Regel müssen diese Patienten beatmet werden. Ein mögliches Pseudomonas-Risiko erfordert eine besondere Berücksichtigung. Zur Initialtherapie werden Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Cefepim jeweils in Kombination mit einem parenteralen Makrolid empfohlen. Cephalosporine sollten bei Verdacht auf Staphylokokken oder Anaerobier gegebenenfalls mit Clindamycin kombiniert werden. Eine weitere Option ist der Einsatz der Fluorchinolone Ciprofloxacin oder Levofloxacin, bei Verdacht auf Aspirationsinfektion mit einer möglichen Anaerobier-Infektion jeweils auch in Kombination mit Clindamycin. Beim Vorliegen der regional sehr unterschiedlich häufigen Methicillin-resistenten Staphylokokken

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ist keines der empfohlenen Antibiotika wirksam. In diesem Fall ist eine Therapie mit Linezolid durchzuführen oder zu ergänzen.

## Nosokomiale Pneumonien

Die nosokomiale Pneumonie ist eine Hospitalinfektion, die sich ab dem dritten Tag nach der Aufnahme und bis zu sieben Tage nach der Entlassung des Patienten manifestieren kann. In den USA und Europa ist die Pneumonie die zweit- bzw. dritthäufigste nosokomiale Infektion, in der Intensivmedizin nimmt sie die Spitzenposition ein. Mit einer Letalität zwischen 30 bis 50 % ist sie die häufigste tödlich verlaufende Krankenhausinfektion. Insbesondere Infektionen mit multiresistenten Bakterien zeigen eine ungünstige Prognose. Eine frühzeitige und effektive Therapie der nosokomialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen und die Verweildauer im Krankenhaus erheblich verkürzen. Gefährdet sind vor allem Patienten mit folgenden Charakteristika:

- Höheres Lebensalter (>65 Jahre)
- Vorbehandlung mit Antibiotika
- Immunsuppression
- Koma
- Längere Dauer von Intubation und maschineller Beatmung
- Organversagen und septischer Schock
- Vorerkrankung des Respirationstrakts
- Thorakale oder abdominale operative Eingriffe
- Schweres Trauma
- Nicotinabusus
- Alkoholabusus
- Drogenmissbrauch

Alle Patienten haben eine oropharyngeale Besiedelung durch pathogene Erreger bei reduzierter Abwehrlage und eine potenzielle Aspiration durch verminderte laryngeale Schutzreflexe.

Zur Prävention einer nosokomialen Pneumonie können die Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts herangezogen werden. Danach besitzt insbesondere die Einhaltung hygienischer Maßnahmen einen hohen Stellenwert. Es liegen

Hinweise vor, dass durch eine Antibiotika-Prophylaxe die Rate postoperativer Pneumonien bei bestimmten Eingriffen möglicherweise günstig beeinflusst werden kann. Dennoch sind die bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend genug, diese Maßnahme zu empfehlen. Dagegen sind alle Interventionen sinnvoll, die patienteneigene oder intensivmedizinische Risikofaktoren minimieren. Hierzu zählt auch eine adäquate, möglichst nicht sedierende Schmerztherapie, die eine schmerzbedingte Einschränkung oder Depression der Atemfunktion verhindert.

Bei einer frühzeitigen enteralen jejunalen Ernährung kann die Rate an Pneumonien gegenüber einer parenteralen Ernährung signifikant gesenkt werden. Endotracheale Ernährungs sonden sollten möglichst frühzeitig entfernt werden, um eine Aspiration oder einen Reflux zu vermeiden. Hierzu trägt auch eine Oberkörperhochlagerung von 30° bis 45° bei. Auf eine Stress-Ulkus-Prophylaxe sollte verzichtet werden, falls dies vertretbar ist, da Patienten ohne diese Maßnahme die niedrigsten Pneumonieraten aufweisen.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration (1997) konnte für einzelne Patientenkollektive eine erfolgreiche Anwendung einer selektiven Darmdekontamination (SDD) festgestellt werden. Ein Einfluss auf die Letalität durch die topische Anwendung von Antibiotika wurde nicht nachgewiesen. Daher kann eine routinemäßige SDD nicht empfohlen werden.

Die initiale antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie erfolgt kalkuliert anhand der Zuordnung zu definierten Gruppen mit charakteristischem Erregerspektrum und darauf basierenden Therapieempfehlungen. Jede dieser insgesamt 3 Gruppen besitzt ein eigenes Risikoprofil, das sich als Summe einzelner Risikofaktoren in einem Punktwert ausdrücken lässt. Dabei unterliegen einzelne Faktoren einer unterschiedlichen Gewichtung mit 1 bis 4 Punkten (**Tab. 7, Tab. 8**). Berücksichtigt werden Spontanatmung und Beatmung bzw. schwere respiratorische Insuffizienz, der frühe (bis zum 4. Tag) bzw. spätere (ab dem

5. Tag) Zeitpunkt des Auftretens einer Pneumonie, das Alter des Patienten und weitere Risikofaktoren wie eine antiinfektive Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankungen oder extrapulmonales Organversagen. Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum.

Einige dieser Substanzen sind nicht für die genannten Indikationen zugelassen, werden aber aufgrund der Evidenz empfohlen. In der Gruppe 3 gilt der Evidenzgrad C für die Kombination mit einem Fluorchinolon.

Das Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonien ist breit. Häufigste Erreger sind endogene grampositive Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, Oxacillin-sensibler *Staphylococcus aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* gefolgt von *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.) sowie potenziell multiresistente nosokomiale Erreger wie Oxacillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp.

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) spielt in der Regel nur bei spät auftretenden Pneumonien eine Rolle. Bei Nachweis von MRSA sollte den Oxazolidinonen (Linezolid) der Vorzug gegeben werden, Alternativen sind die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin oder die Streptogramin-Kombination Quinupristin/Dalfopristin.

Die wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlungen ist unterschiedlich Evidenz-basiert und spiegelt häufig die Meinung von Experten wider. Monotherapien sind unabhängig vom Schweregrad dann indiziert, wenn eine Pneumonie nach dem 3. Tag des stationären Aufenthalts beginnt und keine Risikofaktoren vorliegen. Bei spontan atmenden Patienten ist ätiologisch seltener mit multiresistenten Erregern zu rechnen.

Die Ziele einer Kombinationstherapie sind die Erweiterung des Wirkungsspektrums und die Ausnutzung eines potenziellen Synergismus. Nach zwei bis drei

Tab. 7. Punktebewertung von Risikofaktoren

Risikofaktoren	Punkte-wert
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antiinfektive Vorbehandlung	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	4

Therapietagen sollte die initiale Kombinationstherapie überprüft werden. Entscheidend für den Therapieerfolg ist ein rascher Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie in ausreichend hoher Dosierung. Die Behandlungsdauer beträgt 6 bis 10 Tage, sie ist bei der spät einsetzenden Beatmungspneumonie manchmal auch länger (14 Tage).

**Initiale kalkulierte Therapie Gruppe I: spontan atmende Patienten mit ≤ 2 Risikopunkten (Tab. 8)**

Das Erregerspektrum bei dieser Patientengruppe entspricht weitestgehend dem der endogenen Flora der oberen Luftwege, die der Patient aus seinem Lebensumfeld mitgebracht hat. Hierzu zählen Streptococcus pneumoniae, Oxacillin-sensibler Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae sowie gramnegative Erreger. Multiresistente Bakterien kommen seltener vor. Bei der ab dem 5. stationären Tag einsetzenden Pneumonie überwiegen Enterobakterien. Zur Therapie der vor dem 5. stationären Tag erkennbaren Pneumonie können Cephalosporine der Gruppe 2 wie Cefuroxim oder Cefotiam oder die Aminopenicilline Ampicillin bzw. Amoxicillin in Kombination mit einem BLI in leichten Fällen ausreichend sein. In schweren Fällen sind Cephalosporine mit einem breiteren Wirkungsspektrum wie Ceftriaxon oder Cefotaxim zu bevorzugen. Weiterhin können die Atemwegschiolone Levofloxacin und Moxifloxacin oder Ertapenem, ein

Tab. 8. Kalkulierte Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (EG = Empfehlungsgrad)

Gruppe I: bis 2 Punkte	EG	Gruppe II: 3 bis 5 Punkte	EG	Gruppe III: 6 Punkte und mehr	EG
Ampicillin/Sulbactam,	A	Piperacillin/Tazobactam	A	Piperacillin/Tazobactam	oder A
Amoxicillin/Clavulansäure		Cefepim	A	Cefepim	oder A
Cefuroxim, Cefotiam	A	Imipenem/Cilastatin,	A	Imipenem/Cilastatin,	oder A
Cefotaxim, Ceftriaxon	A	Meropenem		Meropenem	jeweils A
Levofloxacin, Moxifloxacin	A	Ciprofloxacin	A	+ Ciprofloxacin*	oder C
Ertapenem	A	Levofloxacin	A	+ Levofloxacin*, Moxifloxacin*	oder C C

\* = Hohe Dosis

Carbapenem der Gruppe 2, eingesetzt werden, die in Deutschland noch keine Zulassung für die Behandlung nosokomialer Pneumonien haben, in klinischen Studien jedoch geprüft wurden. Die Initialtherapie sollte parenteral erfolgen und kann nach klinischer Besserung auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei den Atemwegschiolonen kann auch initial bei intaktem Gastrointestinaltrakt mit einer oralen Therapie begonnen werden, wenn die Kooperation des Patienten sichergestellt ist.

**Initiale kalkulierte Therapie Gruppe II: nicht beatmete Patienten mit Risikofaktoren oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren (Patienten mit 3 bis 5 Risikopunkten) (Tab. 8)**

In dieser Patientengruppe muss neben den bisher genannten häufigsten Erregern verstärkt mit dem Vorkommen von Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp. sowie Pseudomonaden, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas spp. und Anaerobiern gerechnet werden. Zur Behandlung sollten daher Antibiotika eingesetzt werden, die diese Erreger in ihrem Spektrum mit einschließen. Zur Wahl stehen Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Me-

ropenem, Ciprofloxacin oder Levofloxacin.

**Initiale kalkulierte Therapie Gruppe III: Patienten mit einem hohen Risikoprofil, in der Regel beatmet (Tab. 8)**

Patienten mit einem Risikopunktwert von >6 Punkten werden in der Regel beatmet. Die Pneumonie wird sehr häufig durch multiresistente Erreger verursacht. Entsprechend breit sind die Empfehlungen für eine Initialtherapie und Kombinationstherapien sind daher grundsätzlich indiziert. Es werden die Beta-Lactam-Antibiotika Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem empfohlen, die mit einem Pseudomonas-wirksamen Atemwegschiolon (Levofloxacin) in hoher Dosierung kombiniert werden sollten.

**Lungenabszess**

Lungenabszesse können primär als Folge einer nekrotisierenden Pneumonie bei hoher Virulenz des Erregers und verminderter Abwehrlage des Patienten entstehen. Sie traten in den vergangenen Jahren häufiger auf. Gelegentlich kommt es zur spontanen Drainage über

Tab. 9. Kalkulierte Initialtherapie des Lungenabszesses

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EG
Lungenabszess	Anaerobier	Piperacillin/Tazobactam	10 bis 21	C
	Staphylococcus aureus	Imipenem/Cilastatin, Meropenem	Tage	C
	Streptokokken	Ertapenem		C
	Klebsiellen	Ciprofloxacin oder		C
	Escherichia coli	Levofloxacin oder		C
		Cefotaxim, Ceftriaxon jeweils		C
		+ Clindamycin		C
	Moxifloxacin		C	

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

einen Bronchus und zur Entleerung bei therapieresistenter Stabilisierung des Abszesses. Das Erregerspektrum umfasst in erster Linie Anaerobier, aber auch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Klebsiellen, *Escherichia coli* und häufig aerobe/anaerobe Mischinfektionen. Bei immungestörten Patienten kommen vorzugsweise *Bacteroides fragilis*, Fusobakterien und Legionellen vor. Zur notwendigen mikrobiologischen Diagnostik sollte Material mit einer Bronchoskopie oder einem Fein-

nadelpunktat gewonnen werden, um eine gezielte antimikrobielle Therapie durchführen zu können. Nur sehr wenige Antibiotika penetrieren die Abszesshöhle. Dies muss bei der Substanzauswahl für eine kalkulierte Therapie berücksichtigt werden. In Frage kommen Piperacillin/Tazobactam oder Carbapeneme.

Alternativ können Cefotaxim, Ceftriaxon oder Fluorchinolone wie Ciprofloxacin oder Levofloxacin jeweils in Kombination mit Clindamycin einge-

setzt werden. Wegen der sehr guten Gewebegängigkeit und des breiten Wirkungsspektrums auch im anaeroben Bereich kommt auch Moxifloxacin in Frage (Tab. 9).

#### Literatur

In der Originalpublikation: Edition Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005.

## AMT – Bücherforum

### Onkologie

**Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien.** Von Clemens Unger und Joachim Weis (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. XVI, 196 Seiten, 5 Abbildungen, 29 Tabellen. Kart. € 24,-.

Trotz der immer effektiver werdenden schulmedizinischen Tumorthherapie fühlt sich der Patient mit seiner Krebserkrankung im Medizinbetrieb häufig nicht umfassend genug betreut. Verbesserte Informationsmöglichkeiten und ein wachsender Wille der Patienten zur „Mitarbeit“ an ihrer Heilung oder der Krankheitsbewältigung stellen den Arzt-Patienten-Kontakt gerade in der Onkologie vor neue Herausforderungen. Lebensqualität erhält heute vielfach einen höheren Stellenwert als

möglichst langes Überleben, so dass auch die Schulmedizin zunehmend auf alternative oder komplementäre Heilverfahren zurückgreift, die vorwiegend auf eine Verbesserung der Befindlichkeit der Patienten zielen. Auf diesen Gebieten den aktuellen Wissensstand aufzuzeigen, ist das Anliegen des Buchs.

Sachkundig besprochen werden Immuntherapie (auch die neuen Antikörper wie beispielsweise Rituximab, Trastuzumab oder auch Interferone), Sport- und Bewegungstherapie sowie Fragen zu Ernährung und Lebensstil. Auch das noch recht neue Forschungsgebiet der Psychoonkologie wird kurz gestreift und die wichtigsten Konzepte psychoonkologischer Interventionen werden aufgezeigt. Breiten Raum nehmen zusätzlich „unkonventionelle“ Therapien wie die Misteltherapie sowie die Supplementation mit Antioxidanzien, Zink, Folsäure oder Selen ein. Auch umstrittene Mittel wie Indischer Weihrauch,

Aloe vera oder Melatonin werden wissenschaftlich-kritisch gewürdigt, verbunden mit einer Sichtung der klinischen Studienlage. Details zu einzelnen Verfahren oder den von den Patienten mit den Verfahren verknüpften (emotionalen) Erwartungen finden sich in diesem Buch nicht und sind auch nicht gewollt.

Damit versetzt das Buch den in die Behandlung von Krebspatienten einbezogenen Therapeuten in die Lage, die Möglichkeiten supportiver Behandlungsoptionen als auch die derzeit häufig nachgefragten alternativen und unkonventionellen Therapiestrategien kennen zu lernen und fachlich auf der Basis wissenschaftlicher Argumente zu bewerten. Vielen verunsicherten Patienten kann so eine Orientierung aus wissenschaftlicher Sicht geboten werden.

*Dr. rer. nat. Barbara Kreutzkamp,  
München*

# Perkutane Koronarinterventionen: Empfehlungen zu Indikation, medikamentöser Therapie und Stents

## Zusammenfassung der Leitlinien zu perkutanen Koronarinterventionen, herausgegeben von der Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology (ESC)

Perkutane koronare Interventionen bei Myokardinfarkt gehören heute zum Standard. Nun präsentiert die European Society of Cardiology erstmalig Leitlinien rund um diesen Eingriff. Evidenzbasiert werden Empfehlungen zur Indikation, zusätzlich applizierten Medikamenten und zum Einsatz verschiedener „Devices“ und von beschichteten Stents gegeben. Veröffentlicht wurde die Leitlinie im *European Heart Journal* 2005 [Version e-pub 15. März 2005].

Die European Society of Cardiology (ESC) veröffentlicht seit 1992 regelmäßig Analysen zu wichtigen Themen der interventionellen Kardiologie. Richtlinien für perkutane Koronarinterventionen (PCI) waren bisher nicht darunter. Die in diesem Jahr veröffentlichten Richtlinien schließen damit eine Lücke. Die Empfehlungen sind an den Gegebenheiten der klinischen Praxis orientiert. Deshalb wurde von dem Expertengremium unter Vorsitz von Sigmund Silber vor allem auf solche methodisch wenig angreifbaren Originalpublikationen zurück gegriffen, die als primären Endpunkt Verbesserungen im klinischen Ergebnis des Patienten enthielten. Die Empfehlungsklassen der ESC sowie die Evidenzebenen sind in **Tabelle 1** und **2**

aufgeführt. Die folgende Zusammenfassung konzentriert sich vorwiegend auf die Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie.

### Indikationen

Die PCI ist eine wertvolle Initialmaßnahme zur Revaskularisation bei allen Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) und einem objektivierbaren großen Infarktareal mit fast allen Läsionsarten. Einzige Ausnahme: eine chronische Totalokklusion (CTO), die nicht überbrückt werden kann. Die zusätzliche Gabe von Medikamenten oder die Einlage von Stents verbesserte das klinische Ergebnis der PCI. Ob eher eine PCI oder eine Bypass-Opera-

tion durchgeführt werden sollte, hängt von den technischen Fortschritten bei diesen interventionellen Methoden, der Erfahrung am jeweiligen Zentrum und den Wünschen des Patienten ab. Zurückhaltend wird derzeit die PCI bei Diabetikern mit einer Mehrgefäßerkrankung oder bei Patienten mit einer ungeschützten Stenose der linken Hauptkoronararterie beurteilt. Möglicherweise kann die Indikation bei diesen Patienten durch den Einsatz von medikamentenfreisetzungsfähigen Stents großzügiger gestellt werden.

Patienten mit einer *instabilen Angina pectoris* (ACS) oder einem *Myokardinfarkt ohne ST-Hebung* (NSTEMI) sollten nach ihrem Risiko für akute thrombotische Ereignisse stratifiziert werden. Von einer frühen Angiographie (< 48 Stunden) und, falls erforderlich, einer Bypass-Operation oder einer PCI profitieren nur Hochrisikopatienten. Stents sollten routinemäßig nur bei relativ sicher zu erwartendem gutem Ergebnis eingesetzt werden.

Bei *Myokardinfarkt mit ST-Hebung* (STEMI) ist die PCI Mittel der Wahl. Patienten mit einer Kontraindikation für eine Fibrinolyse sollte sofort einer PCI zugewiesen werden, da nur so die

Tab. 1. Empfehlungsklassen der ESC-Leitlinien

Klasse I	Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass die empfohlene Maßnahme vorteilhaft, nützlich und effektiv ist
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz oder divergierende Meinungen über die Nützlichkeit oder Effektivität der Maßnahme
> Klasse IIa	Der Trend der divergierenden Evidenzen bzw. Meinungen geht in Richtung Nützlichkeit/Effektivität
> Klasse IIb	Die Eignung der Methode ist nicht sehr stark durch Evidenz oder übereinstimmende Meinungen abgedeckt

Tab. 2. Evidenzebenen der ESC-Leitlinien

Evidenzebene A	Daten stammen aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
Evidenzebene B	Daten stammen aus einer einzelnen randomisierten klinischen Studie oder einer großen nicht-randomisierten Studie
Evidenzebene C	Konsensus unter Experten und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Registraturen

### Bericht:

Dr. rer. nat. Barbara Kreutzkamp, Stefan-George-Ring 57, 81929 München

verschlossene Koronararterie wieder geöffnet werden kann. Bei kardiogenem Schock kann die PCI zur kompletten Revaskularisierung lebensrettend sein und muss deshalb als Intervention schon in einem sehr frühen Stadium in Erwägung gezogen werden. Die PCI scheint einer Fibrinolyse im klinischen Ergebnis insgesamt etwas überlegen zu sein, vor allem im Zeitraum von 3 bis 12 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome.

In den ersten 3 Stunden nach Symptomerstmanifestation sind beide Perfusionsstrategien in der Reduktion von Infarktgröße und Letalität vergleichbar. Die Rate von Schlaganfällen ist aber unter der PCI gegenüber der Fibrinolyse signifikant niedriger.

Eine notfallmäßige PCI wird für solche Patienten empfohlen, bei denen die Fibrinolyse innerhalb von 45 bis 60 Minuten nicht anspricht. War die Fibrinolyse erfolgreich, wird die Routine-Angiographie innerhalb von 24 Stunden und die PCI auch für symptomatische Patienten ohne Ischämiezeichen zur Verbesserung des klinischen Ergebnisses empfohlen.

### Antithrombotische medikamentöse Therapie

Vor der PCI sollte ein intrakoronarer *Glyceroltrinitrat*-Bolus gegeben werden, um Vasospasmen zu lösen und um die Gefahr von vasospastischen Reaktionen während des Eingriffs zu vermindern und zusätzlich die tatsächliche Gefäßgröße feststellen zu können (Empfehlungsgrad IC). Eventuell muss die Bolusgabe im Verlauf des Eingriffs wiederholt werden, bei Nicht-Ansprechen kann auf *Verapamil* ausgewichen werden. *Verapamil* hat sich außerdem als hilfreich in der Behandlung eines erniedrigten Blutflusses erwiesen, auch die Kombination von *Adenosin plus Nitroprussidnatrium* verbessert den koronaren Blutfluss.

#### Acetylsalicylsäure

Plättchenhemmende Substanzen waren von Anfang an eine wichtige Säule in der begleitenden medikamentösen Behandlung einer PCI, da durch den Ein-

griff Gefäße verletzt und damit Plättchen aktiviert werden können.

Bei Patienten mit *stabiler Angina pectoris* reduziert die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) vaskuläre Letalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei allen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko um 22 % im Vergleich zu Placebo (Metaanalyse). Die ASS-Gabe spielt weiterhin eine wichtige Rolle in der Minimierung von ischämischen Komplikationen, die durch die PCI hervorgerufen werden können. Bei ASS-naiven Patienten sollten 500 mg oral mehr als drei Stunden vor dem Eingriff gegeben werden oder mindestens 300 mg intravenös direkt vor dem Eingriff. Kontraindikation ist eine ASS-Unverträglichkeit.

Bei Patienten mit einer *instabilen Angina pectoris* oder einem *Myokardinfarkt ohne ST-Hebung* (NSTEMI) reduzierte die ASS-Gabe die Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle, von Myokardinfarkt oder Schlaganfall von 13,3 % auf 8,0 % (Metaanalyse). Diese Daten wurden allerdings vor der breiten Einführung der PCI gewonnen. Heute gilt daher die Empfehlung von ASS bei diesen Patienten mit oder ohne der Durchführung einer PCI (Empfehlungsgrad IC).

Die Gabe von ASS bei STEMI-Patienten erwies sich in der ISIS-2-Studie als ungefähr gleichwertig einer Streptokinase-Behandlung. Deshalb sollte ASS allen STEMI-Patienten so *schnell wie möglich nach der Diagnosestellung* gegeben werden (Empfehlungsgrad IB).

#### Thienopyridine

Die Thienopyridine *Ticlopidin* und *Clopidogrel* sind wirksame Plättchenfunktionshemmer. Akute und subakute Stentthrombosen nach PCI mit Stent-Implantation können durch die Kombination von Thienopyridinen plus ASS besser verhindert werden als durch ASS allein oder durch ASS plus Antikoagulans. In mehreren Studien und Metaanalysen erwies sich *Clopidogrel* als mindestens ebenbürtig zu *Ticlopidin*. *Clopidogrel* hat weniger Nebenwirkungen als *Ticlopidin* und wird besser vertragen (Empfehlungsgrad für eine drei- bis vierwöchige *Ticlopidin*- oder

*Clopidogrel*-Gabe zusätzlich zu ASS nach Stentimplantation bei Patienten mit einer stabilen Angina: IA).

Für die Routine-Prämedikation – unabhängig, ob eine Stent-Implantation geplant ist oder nicht – sollten initial 300 mg *Clopidogrel* mindestens sechs Stunden vor dem Eingriff gegeben werden (nur dann wird die maximale Wirkungsstärke erreicht, Empfehlungsgrad IC). Als Alternative gilt die Gabe von 600 mg zwei Stunden vor dem Eingriff. Nach der Stentimplantation besteht bei Patienten mit *stabiler Angina pectoris* keine Notwendigkeit, die Therapie über vier Wochen hinaus auszudehnen. Bei Brachytherapie kann *Clopidogrel* über zwölf Monate gegeben werden (IC).

Bei Patienten mit *instabiler Angina pectoris* oder einem *Non-STEMI-Infarkt* steht der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer *Clopidogrel*-Behandlung noch nicht fest. Zwar kann eine frühzeitige Gabe unerwünschte Ereignisse nach dem Infarkt verhindern, allerdings sollte an den perioperativen Blutverlust bei akut unter *Clopidogrel* stehenden Patienten bei einer eventuell erforderlichen Operation gedacht werden. Insgesamt wird heute aber der Nutzen einer *Clopidogrel*-Behandlung gleich zu Beginn der Krankenhausaufnahme als hoch im Vergleich zu den Risiken eingestuft, selbst wenn die Patienten sich später einer Bypass-Operation unterziehen. Die ASS-Dosis liegt bei dieser Behandlung optimalerweise zwischen 75 und 100 mg.

Entsprechend den Leitlinien der ACC/AHA zum Management von Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Non-STEMI wird in der Regel innerhalb von 24 bis 36 Stunden eine diagnostische Katheterisierung durchgeführt. Daher wird empfohlen, mit der *Clopidogrel*-Therapie nicht eher zu beginnen, bis feststeht, dass keine Bypass-Operation für die nächsten Tage geplant ist. Da dies aber in der Regel durch den raschen Einsatz von Stents plus Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten für die meisten dieser Hochrisikopatienten ausgeschlossen werden kann, plädieren die Autoren der Leitlinien für einen *möglichst frühzeitigen Ein-*

satz von Clopidogrel (Empfehlung für die unmittelbare Gabe von Clopidogrel für Patienten mit instabiler Angina oder Non-STEMI: IB). Eine Erhaltungstherapie von ASS plus Clopidogrel sollte bei diesen Patienten über 9 bis 12 Monate fortgesetzt werden (IB).

Bei *STEMI*-Patienten ergaben Studien (allerdings ohne PCI) eine Überlegenheit von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein. Bei primärer PCI und Stenting sollte Clopidogrel zusätzlich mit einer Initialdosierung von 600 mg gegeben werden. Über die Dauer der Therapie besteht noch Unklarheit. Eine Interaktion zwischen Clopidogrel und von hepatisch metabolisierten CSE-Hemmern scheint klinisch keine Rolle zu spielen.

**Empfehlungen zu ASS und Thienopyridinen (Tab. 3)**

Die „doppelte“ Plättchenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel ist der Standard für die Primärmedikation von Patienten mit einer *stabilen Angina pectoris* in der Vorbereitung auf eine PCI. Nach Implantation eines Stents ohne Beschichtung sollte Clopidogrel über 3 bis 4 Wochen und ASS lebenslang gegeben werden.

Bei Patienten mit *instabiler Angina pectoris* und *Non-STEMI-Infarkt* ist Clopidogrel in der Regel als Basis-Standardmedikation sofort zu geben. Nach der Akutphase wirken sich 100 mg/Tag ASS plus 75 mg/Tag Clopidogrel über 9 bis 12 Monate günstig aus.

Patienten mit *STEMI* sollten ASS unmittelbar nach Diagnosestellung intravenös erhalten. Falls primäre PCI und Stenting bereits bei den *STEMI*-Patienten routinemäßig durchgeführt wird, kann Clopidogrel zusätzlich gegeben werden.

**Unfraktioniertes Heparin**

Seit Einführung der PCI wurde unfraktioniertes Heparin (UFH) zur Thromboseprophylaxe gegeben. Allerdings gibt es aus ethischen Gründen keine Placebo-kontrollierten Studien bei diesen Eingriffen. UFH wird bei Patienten mit stabiler Angina pectoris als i. v. Bolus unter Kontrolle der aktivierten Blutgerinnungszeit oder gewichtsadjustiert ge-

**Tab. 3. Empfehlungen zum Einsatz von Clopidogrel bei PCI (KHK = koronare Herzkrankheit)**

Indikation	Beginn und Dauer	Empfehlungs- und Evidenzgrad	Studien für Evidenzgrad A oder B
Vorbehandlung bei geplanter PCI und stabiler KHK	Initialdosis 300 mg mindestens 6 h vor der PCI, idealerweise einen Tag davor	IC	–
Vorbehandlung bei primärer PCI bei STEMI oder sofortiger PCI bei NSTEMI-ACS oder bei Ad-hoc-PCI bei stabiler KHK	Initialdosis von 600 mg sofort nach erstem Kontakt, wenn klinisch gerechtfertigt	IC	–
Nach allen metallischen Stents	3 bis 4 Wochen	IA	CLASSICS, TOPPS, Bad Krozingen
Nach vaskulärer Brachytherapie	12 Monate	IC	–
Nach Arzneimittel-freisetzenden Stents	6 bis 12 Monate	IC	–
Nach NSTEMI-ACS	Sofort (wenn klinisch gerechtfertigt), dann für 9 bis 12 Monate	IB	CURE

geben. Das therapeutische Ansprechen ist schwer vorherzusagen. Eine über den Eingriff hinausgehende Heparinisierung wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit *instabiler Angina pectoris* reduziert einer Metaanalyse zufolge die zusätzliche Gabe von UFH zu ASS die Rate von Letalität und wiederholtem Herzinfarkt von 10,3 % auf 7,9%.

Bei Patienten mit *STEMI* gilt UFH als Standardtherapie, vor allem bei primärer PCI (Empfehlungsgrad für UFH bei allen PCI-Eingriffen: IC).

**Niedermolekulare Heparine**

Wie unfraktioniertes Heparin wirken auch die niedermolekularen Heparine (NMH) durch Bindung an Antithrombin-III (AT-III) und verstärken dadurch die AT-III-Inhibition von Thrombin. Gegenüber unfraktioniertem Heparin zeigen die NMH neben einer ausgeprägten Faktor-Xa-Hemmung reproduzierbare Plasmaspiegel, wodurch sich diese Substanzen als zuverlässigere Antikoagulanzen empfehlen, bei denen keine Laborkontrolle erforderlich ist.

Die Datenlage für den Einsatz von NMH unter PCI-Eingriffen bei Patienten mit *stabiler Angina pectoris* ist noch begrenzt. Sicherheitshalber sollten diese Substanzen in der Prämedikation zusätzlich zu UFH gegeben werden.

In Vergleichsstudien zwischen UFH und NMH bei Patienten mit *instabiler Angina pectoris* und *Non-STEMI* waren PCI-Eingriffe allerdings ausgeschlossen oder ihr Einsatz stand im Ermessen des Arztes. Bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris erwies sich das NMH Dalteparin UFH als überlegen – allerdings nur bei Patienten ohne invasive Eingriffe, bei früher Revaskularisation ging die Überlegenheit von Dalteparin verloren. Bei konservativem Vorgehen bei Hochrisikopatienten mit *instabiler Angina pectoris* oder *Non-STEMI* war das NMH Enoxaparin besser klinisch wirksam als UFH – allerdings um den Preis einer erhöhten Rate von kleineren Blutungen. In einer Studie mit frühen invasiven Eingriffen wurde UFH mit Enoxaparin (plus ASS) verglichen. Im kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen ergaben sich Raten von 14,5 % versus 14,0 %. Große Blutungen traten unter Enoxaparin signifikant häufiger auf (7,6 % versus 9,1 %).

Eine Umstellung von UFH auf NMH und von NMH auf UFH sollte vermieden werden.

Insgesamt sollte bei diesen Patienten bei geplantem invasivem Eingriff eher UFH bevorzugt werden. Hierbei gilt auch zu bedenken, dass die Wirkungen von UFH einfacher als bei den NMH durch die Gabe von *Protamin* antagonisiert wer-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Empfehlungen für GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und Bivalirudin bei PCI

Medikation	Indikation	Empfehlungs- und Evidenzgrad	Studien für Evidenzgrad A oder B
Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban bei stabiler KHK	Komplexe Läsionen, bedrohlicher Gefäßverschluss, sichtbarer Thrombus, kein/langsamer Wiederdurchfluss	IIaC	–
Abciximab, Eptifibatid bei NSTEMI-ACS	Sofort vor der PCI bei Hochrisikopatienten	IC	–
Tirofiban, Eptifibatid bei NSTEMI-ACS	Vorbehandlung vor diagnostischer Angiographie und möglicher PCI innerhalb von 48 h bei Hochrisikopatienten (Upstream)	IC	–
Abciximab bei NSTEMI-ACS	Bei Hochrisikopatienten mit bekannter Koronaranatomie innerhalb von 24 h vor geplanter PCI	IC	–
Abciximab bei STEMI	Alle Patienten mit primärer PCI, vor allem solche mit hohem Risiko	IIaA	ADMIRAL, ACE
Bivalirudin	Ersatz von UFH oder NHM (± GP-IIb/IIIa-RA) zur Reduktion von Blutungskomplikationen	IIaC	–
Bivalirudin	Ersatz von UFH bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie	IC	–

den können. Sollte ein invasiver Eingriff nicht geplant sein, ist Enoxaparin zur Reduktion ischämischer Komplikationen vorzuziehen (IC).

NMH bei *STEMI-Patienten* sind ebenfalls gut untersucht. Beim sofortigen Einsatz von Enoxaparin zusammen mit Alteplase im Vergleich zu UFH war die Koronariendurchgängigkeit unter Enoxaparin nach 90 Minuten wesentlich besser und die Reokklusionsrate an den Tagen 5 bis 7 geringer, die Rate an großen Blutungen stieg nicht. In anderen Studien zeigte sich aber keine Überlegenheit der niedermolekularen Heparine gegenüber unfraktioniertem Heparin, so dass sich bisher keine Evidenz zur Überlegenheit der NMH über UFH bei diesem Indikationsgebiet ergibt.

**Empfehlung zu unfraktioniertem Heparin und niedermolekularen Heparinen**

UFH sollte als i. v. Bolus unter Kontrolle der aktivierten Blutgerinnungszeit gegeben werden. Der Einsatz der besser kontrollierbaren NMH bei Patienten mit *stabiler Angina pectoris* bei einer PCI ist ungenügend untersucht.

Bei *Hochrisiko-Non-STEMI-Patienten* oder Patienten mit *instabiler Angina pectoris* und geplantem invasivem Eingriff sollte UFH bevorzugt werden. Das gleiche gilt für Patienten mit einem niedrigeren Risiko, bei denen ei-

ne konservative Strategie geplant ist. Bei Hochrisikopatienten ohne geplanten invasiven Eingriff ist Enoxaparin eher geeignet, bei Patienten mit STEMI und primärer PCI ist UFH die Standardtherapie.

**Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten**

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten) sind die derzeit wirksamsten plättchenfunktionshemmenden Medikamente am Fibrinogen-Rezeptor. Bei Patienten mit einer *stabilen Angina pectoris* und PCI erwies sich der Einsatz der Substanzen vor allem angesichts der niedrigen Risiken bei einer PCI bei diesen Patienten nicht generell als sinnvoll, auch wegen der erhöhten Blutungsgefahr und den relativ hohen Kosten. Der Einsatz sollte *von Fall zu Fall* entschieden werden. Bei Vorliegen von Risiken wie zum Beispiel instabile Läsionen oder bei komplizierten Interventionen können sich vergleichbar als nützlich erweisen (Empfehlung für GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris unter PCI bei komplexen Läsionen, drohendem oder akutem Gefäßverschluss, sichtbarem Thrombus, keinem oder nur langsamem Reflow: IIaC).

Für Patienten mit *instabiler Angina pectoris* oder *Non-STEMI* wurde der

Einsatz von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bereits in den ESC-NSTEMI-ACS-Richtlinien besprochen. Die Studien zusammenfassend kann folgendes Vorgehen empfohlen werden. Beim Upstream-Management (z. B. Beginn der Therapie bei der ersten Vorstellung der Patienten im Krankenhaus noch bevor die diagnostische Katheterisierung beginnt) hat der Einsatz von *Tirofiban* und *Eptifibatid* einen deutlichen Nutzen. *Abciximab* erwies sich als wirksam bei Patienten, die keinen Stent erhielten und wenn die Substanz innerhalb von 24 Stunden zwischen der diagnostischen Katheterisierung und der geplanten PCI gegeben wurde. War eine PCI bei Non-STEMI-Patienten nicht geplant, hatte *Abciximab* bei einem unselektierten Patientenkollektiv keinen Nutzen. *Abciximab* ist auch überflüssig bei den Patienten, wenn diese lediglich eine nicht-invasive Behandlung erhalten.

Ist eine Herzkatheterisierung bei Hochrisiko-Patienten mit Non-STEMI und instabiler Angina pectoris in den nächsten 2,5 Stunden nicht vorgesehen, sollte eine Behandlung mit *Tirofiban* oder *Eptifibatid* begonnen werden. Erfolgt der Eingriff wahrscheinlich in den nächsten 2,5 Stunden, kann der Einsatz von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten verschoben werden und die Behandlung mit *Abciximab* oder *Eptifibatid* im Katheterlabor begonnen werden. Normalerweise wird *Abciximab* 12 Stunden und *Eptifibatid* 16 Stunden nach der PCI weitergeführt. (Empfehlung für GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in Hochrisiko-Patienten mit instabiler Angina pectoris und Non-STEMI-Infarkt mit geplanter oder durchgeführter PCI: IC).

Im Vergleich zur vorherigen Patientengruppe ist der Einsatz von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei *STEMI-Patienten* nicht so gut untersucht. Eine Metaanalyse bescheinigte *Abciximab*, adjuvant zur PCI gegeben, ein verbessertes klinisches Ergebnis. Der Langzeitnutzen von *Abciximab*, gegeben während des Einlegen eines Stents, muss noch näher untersucht werden. (Empfehlung für *Abciximab* bei primärer PCI bei diesen Patienten: IIaA).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

### Direkte Thrombininhibitoren

Im Gegensatz zu den Hirudin-Analoga *Desirudin* und *Lepirudin* ist die Thrombininhibition durch das Polypeptid *Bivalirudin* reversibel, die Wirkung dauert rund 25 Minuten. Während in Studien mit Patienten mit *stabiler Angina pectoris* unter der Gabe von Hirudinderivaten bei der PCI ein Anstieg der Blutungsrisiken gezeigt wurde, waren die Ergebnisse für Bivalirudin bei der PCI ermutigend. In einer randomisierten Studie mit stabilen Patienten hatte die Gabe von Abciximab zusammen mit Bivalirudin einen mindestens gleichwertigen klinischen Nutzen wie die kombinierte Gabe von Abciximab und Heparin bei allen Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Derzeit wird Bivalirudin als Ersatz für unfraktioniertes Heparin empfohlen, da signifikant weniger Blutungen im Vergleich zu einer alleinigen UFH-Gabe auftreten. (Empfehlung für Bivalirudin für den Ersatz von UFH oder NMH zur Reduktion von Blutungskomplikationen bei Patienten mit einer Bypass-Operation: IIaC).

Bivalirudin wird heute auch uneingeschränkt als Ersatz für UFH oder NMH für Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie empfohlen, die Substanz ermöglicht eine wirksame Antikoagulation während der PCI bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT). (Empfehlung für Bivalirudin zum Ersatz von UFH oder NMH bei Patienten mit einer HIT: IC).

Zur Behandlung von Patienten mit einer *instabilen Angina pectoris* oder *Non-STEMI* liegen zwei Vergleichsstudien vor, in denen UFH mit den direkten Thrombininhibitoren im Einsatz bei einer PCI verglichen werden. In der HELVETICA-Studie zeigte sich in der Intention-to-treat-Analyse eine therapeutische Gleichwertigkeit bei der Reduktion von ischämischen Komplikationen und Blutungen nach PCI zwischen Bivalirudin und UFH. In der REPLACE-1-Studie wurde Bivalirudin und Heparin randomisiert bei Patienten verglichen, die sich einer raschen Revaskularisierungsmaßnahme unterziehen mussten, es ergab sich kein Un-

terschied in der Wirksamkeit. Für eine endgültige Bewertung von Bivalirudin in dieser Patientengruppe läuft derzeit noch die ACUITY-Studie.

Bei STEMI-Patienten sollten keine direkten Thrombininhibitoren für die PCI eingesetzt werden.

### Empfehlungen zu GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und direkten Thrombininhibitoren (Tab. 4)

Bei Patienten mit einer *stabilen Angina pectoris* sind GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten kein Bestandteil der adjuvanten Medikation. Nur beispielsweise bei komplexen Interventionen, instabilen Läsionen und bei drohendem Gefäßverschluss können die Substanzen hilfreich sein.

Patienten mit *instabiler Angina pectoris* oder *Non-STEMI* sollten GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ebenfalls nicht routinemäßig erhalten, sondern lediglich bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren. Im „Upstream-Management“ haben Tirofiban und Eptifibatid einen Nutzen gezeigt. Ist eine Katheterisierung in den nächsten 2,5 Stunden absehbar, kann die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auch verschoben werden und Abciximab oder Eptifibatid im Katheterlabor appliziert werden. Bei STEMI-Patienten sind Tirofiban und Eptifibatid weniger gut untersucht. Bivalirudin wird heute als Ersatz für unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulare Heparine empfohlen, da es signifikant weniger Blutungen hervorruft. Ein Ersatz von UFH durch Bivalirudin ist vor allem bei Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie indiziert.

### Ergänzende interventionelle Verfahren

Die *intrakoronare Brachytherapie* ist die einzige evidenzbasierte Maßnahme einer nicht-operativen Behandlung von Stent-Restenosen. Um nach der Behandlung Gefäßthrombosen zu vermeiden, sollten die Patienten bis zu einem Jahr nach der Bestrahlung Clopidogrel erhalten.

Die *Rotablation*, bei der Atherome abgefräst und „pulverisiert“ werden,

wird bei stark kalzifizierten Läsionen empfohlen, die vor dem Stenting nicht adäquat dilatiert werden können. Allerdings sollte auch Wissen um das Management von Komplikationen bei dieser Methode vorhanden sein.

Bei der PCI eines Vena-saphena-Bypass besteht ein hohes Risiko für eine Koronarien-Embolie. Zwei distale *Embolieschutz-Devices* (GuardWire and FilterWire) haben sich in diesen Fällen als sicher erwiesen. Bei Patienten mit STEMI können noch keine Empfehlungen gegeben werden.

### Medikamentenbeschichtete Stents

Beschichtete Stents setzen zur Verhinderung von Restenosen kontinuierlich antiproliferativ oder antiinflammatorisch wirksame Substanzen frei. Verfügbar sind zum Beispiel Stents mit *Sirolimus*, *Paclitaxel*, *Tacrolimus* und *Everolimus* sowie auch mit *Dexamethason*, *17-Beta-Estradiol*, *Actinomycin D*, *Methotrexat*, *Tyrosinkinasehemmern*, *Vincristin* oder *Ciclosporin*. Es gibt zahlreiche Studien zu dieser neuen Technik, wobei für die Leitlinien vor allem prospektive, randomisierte Studien mit einem klinisch relevanten Endpunkt in einer akzeptablen Zeit herangezogen wurden. In diesen Studien haben sich lediglich der Cypher-Stent (Sirolimus) und der Taxus-Stent (Paclitaxel) als positiv wirksam erwiesen. Weitere Studien müssen folgen, um nun auch den Nutzen bei bestimmten Subgruppen (z. B. Diabetikern) zu erkennen.

Zum momentanen Zeitpunkt wird zur *Prophylaxe von Stentthrombosen* die kombinierte Gabe von ASS plus Clopidogrel empfohlen. Deshalb sollte bei Patienten, bei denen in absehbarer Zeit eine andere, nicht-kardiale Operation ansteht, auf den Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents verzichtet und besser „blanke“ Stents implantiert werden. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen sollte Clopidogrel aber nicht abgesetzt werden. Auch wird insgesamt vor einem zu frühen Absetzen von Clopidogrel gewarnt.

# Klinische Studien

## Multiple Sklerose

### Intravenöse Immunglobuline bei der sekundär progredienten Form nicht wirksam

**Eine Behandlung mit hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen ist bei der sekundär progredienten multiplen Sklerose nicht wirksam. Das ergab eine multizentrische randomisierte Doppelblindstudie.**

Einige kleinere doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von hoch dosiertem intravenösem Immunglobulin (IVIG) bei der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) belegt. Der Nutzen bei der sekundär progredienten MS ist allerdings bisher nicht untersucht worden. Die Studien zum Einsatz von Beta-Interferon bei der sekundär progredienten MS sind überwiegend negativ ausgefallen.

An der hier referierten Studie nahmen 318 Patienten mit einer sicheren sekundär progredienten multiplen Sklerose in einem mittleren Alter von 44 Jahren teil. Über 27 Monate erhielten die Patienten monatlich 1 g/kg Körpergewicht Immunglobulin (n=159) oder Place-

bo (n=159). Die Patienten wurden alle 3 Monate nachuntersucht, Kernspintomogramme wurden nach 12 und 24 Monaten angefertigt. Der primäre Endpunkt war eine Verschlechterung des klinischen Befunds, definiert als der Zeitpunkt bis zur erstmaligen Verschlechterung auf der EDSS-Skala.

19 Patienten in der IVIG-Gruppe und 39 Patienten in der Placebo-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Die Intention-to-treat-Analyse ergab zwischen IVIG und Placebo keinen Unterschied im Fortschreiten der Erkrankung. Die jährliche Schubrate betrug 0,46 und war in beiden Behandlungsgruppen identisch. Auch in Bezug auf sekundäre Endpunkte und die T2-Läsionslast im

Kernspintomogramm ergab sich kein Unterschied. Als Nebenwirkung kam es unter IVIG signifikant häufiger zu tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien als unter Placebo.

#### Kommentar

Immunglobuline sind bisher zur Behandlung der multiplen Sklerose nicht zugelassen. Die jetzt durchgeführte europäische Studie zeigt auch eindeutig, dass sie in der Therapie der sekundär-progredienten MS nicht wirksam sind. Damit ist auch ein lange schwebender Streit um die Gabe von Immunglobulinen bei Patienten mit progredienter MS und Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Mitoxantron beendet.

#### Quelle

Hommes OR, et al., for the European Study on Immunoglobulin on Multiple Sclerosis Trialists. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1149–56.

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

## Schlaganfall

### Faktor VII zur Behandlung akuter intrazerebraler Blutungen

**Eine Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa innerhalb von 4 Stunden nach Beginn einer intrazerebralen Blutung reduziert das Wachstum des Hämatoms und führt zu einer Abnahme der Sterblichkeit sowie zu einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses.**

Etwa 20% aller Schlaganfälle sind durch intrazerebrale Blutungen bedingt. Intrazerebrale Blutungen haben in Bezug auf die Sterblichkeit eine deutlich schlechtere Prognose als zerebrale Ischämien. Die klinische Verschlechterung bei Patienten mit einer Blutung kommt entweder durch den Raumforderungseffekt der initialen Blutungen

zustande oder durch eine Zunahme des Blutungsvolumens, das so genannte Wachsen des Hämatoms.

Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa, Eptacog alfa [aktiviert], NovoSeven®) ist zugelassen für Patienten mit einer Hämophilie und Antikörpern gegen Faktor VIII und Faktor IX. Es gibt verschiedene Berichte darüber,

dass rFVIIa bei Patienten ohne Blutgerinnungsstörungen ebenfalls Blutungen verringern kann. In zwei Dosisfindungsstudien zeigte sich, dass rFVIIa von Patienten mit akuten intrazerebralen Blutungen in Dosierungen zwischen 5 bis 160 µg/kg Körpergewicht (KG) vertragen wird und nicht zu einer erhöhten Rate von thromboembolischen Komplikationen führt. Der therapeutische Einsatz von rFVIIa wurde zwischen August 2002 und März 2004 in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 73 Krankenhäusern in 20 Ländern untersucht. In die Studie wurden 399 Patienten mit computer-tomographisch nachgewiesener intrazerebraler Blutung aufgenommen. Sie erhielten innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn als intravenöse Ein-

Tab. 1. Effekte von rekombinatem aktiviertem Faktor II (rFVIIa) bei Patienten mit akuten intrazerebralen Blutungen (p-Werte versus Placebo)

Endpunkt	Placebo (n=96)	Rekombinanter aktivierter Faktor VII			
		40 µg/kg (n=108)	80 µg/kg (n=92)	160 µg/kg (n=103)	Kombiniert (n=303)
Zunahme des Hämatomvolumens in 24 h					
– Absolut	8,7 ml	5,4 ml	4,2 ml	2,9 ml	4,2 ml (p=0,01)
– Relativ	29 %	16 %	14 %	11 %	14 % (p=0,01)
Schwere Behinderung oder Tod innerhalb 90 Tagen	69 %	55 %	49 %	54 %	53 % (p=0,004)
Tod innerhalb 90 Tagen	29 %	18 %	18 %	19 %	18 % (p=0,02)

malgabe Placebo oder rFVIIa in einer Dosis von 40, 80, oder 160 µg/kg KG. Der rekombinante aktivierte Faktor VII musste innerhalb 1 Stunde nach Anfertigung des Computertomogramms (CT) gegeben werden.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung des Blutungsvolumens nach 24 Stunden im CT. Das klinische Ergebnis wurde nach 90 Tagen beurteilt.

Bei den Patienten in der Placebo-Gruppe nahm das Blutungsvolumen innerhalb der ersten 24 Stunden um 8,7 ml beziehungsweise 29 % zu. Bei den mit rFVIIa behandelten Patienten fiel die Zunahme des Blutungsvolumens deutlich geringer aus (Tab. 1). Der Unterschied war statistisch signifikant. Die

klinischen Endpunkte schwere Behinderung oder Tod traten bei Behandlung mit rFVIIa signifikant seltener ein. Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse wie Herzinfarkt oder zerebrale Ischämie traten bei 7 % der Patienten auf, die mit rFVIIa behandelt wurden, und bei 2 % der Placebo-Behandelten.

**Kommentar**

Bisher ist die Behandlung intrazerebraler Blutungen frustan. Eine medikamentöse Therapie stand bisher nicht zur Verfügung. Einer großen randomisierten Studie (STICH) zufolge ist die operative Behandlung des Hämatoms der konservativen Therapie nicht überlegen, so dass in

Zukunft der Schwerpunkt der Behandlung in der konservativen Therapie liegt. Die hier vorliegende Studie ist die erste, die ein wirksames Therapiekonzept bei zerebraler Blutung belegt hat. Die zu befürchtenden thromboembolischen Komplikationen wurden zwar beobachtet, waren aber deutlich weniger als der eigentliche Behandlungserfolg. Rekombinierter aktivierter Faktor VII wäre im Moment allerdings viel zu teuer, um routinemäßig bei Patienten mit zerebralen Blutungen eingesetzt zu werden. Darüber hinaus muss das hier gewonnene Ergebnis in einer zweiten Phase-III-Studie reproduziert werden.

**Quellen**

Mayer SA, et al., for the Recombinant Activated Factor VII intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777–85.  
 Mendelow A, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387–97.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

**Schlaganfallprävention**

**Weniger Blutungen mit Acetylsalicylsäure plus Esomeprazol als mit Clopidogrel**

Die Prophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankungen mit Acetylsalicylsäure (ASS) kann zu oberen gastrointestinalen Blutungen führen. Mit der Kombination von ASS plus Esomeprazol kam es in einer randomisierten Doppelblindstudie seltener zu Rezidivblutungen als bei einer Monotherapie mit Clopidogrel.

In Deutschland ist Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) für die Behandlung von Patienten mit vaskulären Ereignissen zugelassen, und es wird als Alternative zu Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten eingesetzt, die unter ASS gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere eine Blutung, erleiden.

Bisher wurde allerdings nicht untersucht, inwieweit sich das Risiko von

gastrointestinalen Blutungen durch die Kombination von Acetylsalicylsäure mit einem Protonenpumpenhemmer verringern lässt.

An der Studie, die in Hongkong durchgeführt wurde, nahmen Patienten teil, die unter einer Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt erlitten hatten. Alle Patienten wurden innerhalb von

24 Stunden endoskopiert. Patienten mit einer Helicobacter-pylori-Infektion wurden zunächst einer einwöchigen Eradikationsbehandlung unterzogen. Alle Patienten erhielten einen Protonenpumpenhemmer. Acht Wochen später wurde eine Kontroll-Endoskopie durchgeführt. Die Patienten konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn das zuvor blutende Ulkus abgeheilt war, wenn eine Infektion mit Helicobacter pylori ausgeschlossen war oder wenn der Erreger eradiziert war.

Ausschlusskriterien waren die gleichzeitige Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika, Cyclooxygenase-2-Hemmern oder Glucocorticoiden.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten für 12 Monate täglich

- 80 mg Acetylsalicylsäure plus zweimal 20 mg Esomeprazol (Nexium®) (n=159) oder

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- 75 mg Clopidogrel plus zweimal Plazebo (n=161).

Die Patienten wurden nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten nachuntersucht. Der primäre Endpunkt war eine *erneute obere gastrointestinale Blutung*, gesichert durch eine klinisch offensichtliche Blutung oder Abfall des Hämoglobin-Werts um mindestens 2 g/dl und einen endoskopischen Nachweis. Erneute obere gastrointestinale Blutungen traten bei 13 Patienten unter Clopidogrel und bei einem Patienten unter ASS plus Esomeprazol auf. Die kumulative Inzidenz in dem 12-Monats-Zeitraum betrug 8,6% für Clopidogrel und 0,7% für ASS plus Esomeprazol. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,001). Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt wurden in beiden Gruppen bei 4,6% der Patienten festgestellt. Gravierende *extragastrointestinale* Blutungen traten bei 3 Patienten unter Clopidogrel auf (2-mal intrakranielle Blutung, 1-mal Hämaturie). Unter ASS traten keine Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts auf. Erneute *isch-*

*ämische Ereignisse* wurden bei 9 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und 11 in der ASS-plus-Esomeprazol-Gruppe beobachtet. In der Mortalität ergab sich kein Unterschied.

#### Kommentar

Diese relativ kleine Studie legt nahe, dass Patienten, die unter Acetylsalicylsäure einen Ulcus ventriculi oder duodeni entwickeln, nach Abheilen des Ulkus durchaus mit ASS weiterbehandelt werden können, wenn dies in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer geschieht. Zunächst ist schwer zu verstehen, warum in dieser Studie unter ASS weniger gastrointestinale Blutungen auftraten als unter Clopidogrel. Auf den ersten Blick ist dies ein Widerspruch zur CAPRIE-Studie, in der gastrointestinale Blutungen unter Clopidogrel signifikant seltener waren als unter Acetylsalicylsäure. Es muss aber berücksichtigt werden, dass es sich hier um Hochrisikopatienten für eine gastrointestinale

Blutung handelte und dass die ASS-Dosis mit 80 mg deutlich niedriger war als in der CAPRIE-Studie mit 325 mg. Leider wurde keine Kosten-Nutzen-Analyse berechnet, in der die Kosten einer Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer mit den Kosten von Clopidogrel verglichen wurden. Wenn die Ergebnisse dieser Studie reproduziert werden, müssen aber definitiv die derzeitigen Leitlinien zum Vorgehen bei gastrointestinalen Blutungen unter ASS-Prophylaxe geändert werden.

#### Quelle

Chan FKL, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med 2005;352:238–44.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,  
Essen

#### CSE-Hemmer

### Senkung von LDL-Cholesterolem und C-reaktivem Protein

**Zwei neue prospektive Studien belegen erneut: CSE-Hemmer senken nicht nur die LDL-Cholesterolem-Spiegel, sondern reduzieren auch das C-reaktive Protein und damit die Entzündungsreaktion. Beide Wirkkomponenten führen zu einer Verlangsamung der Atherosklerose-Progression und einer Risikominimierung für kardiovaskuläre Zwischenfälle.**

CSE-Hemmer haben sich als ausgesprochen erfolgreich in der Behandlung und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen erwiesen. Die Effekte beruhen zum Teil auf der Senkung von erhöhten LDL-Cholesterolem-Spiegeln unter Werte von 100 oder sogar 70 mg/dl. Anteil an der Gesamtwirkung hat auch eine zusätzliche antientzündliche Wirkung, die sich in einer Senkung der Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP-Spiegel) zeigt. In zwei großen prospektiven Studien wurde der Einfluss einer moderaten so-

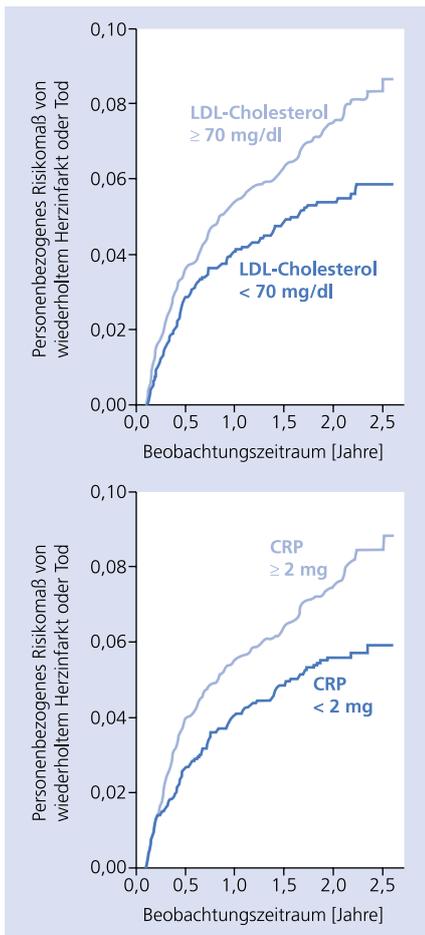
wie einer forcierten CSE-Hemmer-Therapie auf diese beiden Parameter untersucht – einmal bei Hochrisikopatienten und zum anderen anhand der Atherosklerose-Progression bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

#### Klinische Effekte

In die Studie von Ridker et al. wurden die Daten von 3 745 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom einbezogen: Rund zwei Drittel der Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten und bei einem Drittel der Patien-

ten wurde eine instabile Angina pectoris diagnostiziert. Die Patienten hatten im Rahmen der PROVE-IT-TIMI-22-Studie (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy thrombolysis in myocardial infarction 22) entweder 80 mg/Tag Atorvastatin (Sortis®) oder 40 mg/Tag Pravastatin (z. B. Pravasin®protect) erhalten. Nach 30 Tagen wurden erneute Koronareignisse oder Tod infolge kardiovaskulärer Ereignisse erfasst. Das Studienprotokoll sah außerdem die Überwachung von Serum-LDL-Cholesterolem- und CRP-Spiegeln vor:

- Patienten, bei denen die CSE-Hemmer-Behandlung zu einer Senkung der LDL-Cholesterolem-Spiegel auf weniger als 70 mg/dl geführt hatte, wiesen eine niedrigere Rate an erneuten Koronareignissen oder Tod auf als die Patienten mit höheren LDL-Cholesterolem-Werten (2,7 versus 4,0 Ereignisse pro 100 Personen, p=0,008) (**Abb. 1**, kumulative Inzidenz).



**Abb. 1. Kumulative Inzidenz von wiederholtem Herzinfarkt und Tod unter der Therapie mit CSE-Hemmern – abhängig davon, dass LDL-Cholesteroll- oder CRP-Werte oberhalb oder unterhalb des Medians liegen (Median: LDL-Cholesteroll 70 mg/dl, CRP 2 mg/l) [nach Ridker PM, et al.]**

- Ein Unterschied ergab sich auch bei den Patienten mit CRP-Spiegeln unter 2 mg/l unter der CSE-Hemmer-Behandlung im Vergleich zu Patienten mit höheren CRP-Spiegeln (2,8 versus 3,9 Ereignisse pro 100 Personen,  $p=0,006$ ). Dieser Effekt wurde bei allen LDL-Cholesteroll-Spiegeln gesehen, war also *unabhängig* von der CSE-Hemmer-induzierten *LDL-Cholesteroll-Senkung* (Abb. 1, kumulative Inzidenz).

Die forcierte CSE-Hemmer-Therapie mit 80 mg Atorvastatin führte zwar häufiger als die moderate CSE-Hemmer-Therapie mit 40 mg Pravastatin zu niedrigen LDL-Cholesteroll- und CRP-Werten, doch schien in erster Linie das Erreichen der niedrigen Zielwerte das klinische Ergebnis zu beeinflussen und

nicht so sehr der Einsatz einer bestimmten Substanz. Die *geringste Rate* an wiederholten Koronarereignissen oder Tod hatten die Patienten, die LDL-Cholesteroll-Werte unter 70 mg/dl und CRP-Werte von 1 mg/l erreicht hatten.

**Effekte auf die Atherosklerose**

In die Studie von Nissen et al. wurden 502 Patienten mit koronarer Herzkrankheit einbezogen, die im Gegensatz zu Patienten der Ridker-Studie kein besonders hohes Risiko für ein Koronarereignis hatten. Bei ihnen wurde per intravaskulärer Ultraschalluntersuchung die *Gefäßwand* vor und nach Abschluss einer 18-monatigen Behandlung mit 40 mg/Tag Pravastatin oder 80 mg/Tag Atorvastatin untersucht. Auch in dieser Studie wurden LDL-Cholesteroll- und CRP-Spiegel gemessen.

Der LDL-Cholesteroll-Spiegel wurde von ursprünglich durchschnittlich 150 mg/dl unter der CSE-Hemmer-Therapie auf durchschnittlich 94,5 mg/dl nach 18 Monaten ( $p<0,001$ ) und die CRP-Spiegel wurden von 2,9 mg/l auf 2,3 mg/l ( $p<0,001$ ) gesenkt.

Es war eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen den LDL-Cholesteroll- und CRP-Werten zu erkennen.

In den univariaten Analysen ergab sich ein Zusammenhang zwischen der prozentualen Änderung der LDL-Cholesteroll-, Apolipoprotein-B-100- und non-HDL-Cholesteroll-Spiegel auf das *Fortschreiten der Atherosklerose*. Nach Adjustierung auf die Reduktion dieser Lipidparameter erwies sich der CRP-Spiegel als unabhängiger Einflussparameter auf die Progressionsrate der Atherosklerose.

In beiden Studien konnte damit belegt werden, dass CSE-Hemmer nicht nur den LDL-Cholesteroll-Wert senken, sondern auch signifikant und unabhängig davon den Entzündungsmarker CRP. Diese antiinflammatorische Wirkung beeinflusst den Fortgang der Atherosklerose und wirkt sich klinisch in Form einer Risikominimierung bei Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom aus.

**Immunerkrankungen als Indikationsgebiet?**

Damit ergeben sich aber auch neue Fragen – zunächst einmal für die Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Problemen. Unter anderem sollte nun geklärt werden, ob CSE-Hemmer in der Behandlung von Patienten mit normalem Lipidprofil, aber erhöhten CRP-Werten eingesetzt werden sollten. Auch die Frage nach dem *antiinflammatorischen Potenzial* der einzelnen CSE-Hemmer ist noch nicht abschließend geklärt. Und zum Dritten sollte überprüft werden, ob die regelmäßige Erhebung der CRP-Werte mit dem Ziel einer Therapieoptimierung sinnvoll ist, oder ob die Bestimmung der LDL-Cholesteroll-Werte auch indirekt Hinweise auf die Senkung der CRP-Werte gibt.

Doch nicht nur bei kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch bei anderen *entzündlichen Erkrankungen* bietet sich die CSE-Hemmer-Therapie an – und wurde in kleinen Pilotprojekten bereits erfolgreich getestet. Dies betrifft beispielsweise Patienten mit rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose oder neurodegenerativen Erkrankungen.

**Quellen**

Ridker PM, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8.  
 Nissen SE, et al.: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.  
 Ehrenstein MR, et al.: Statins for atherosclerosis – as good as it gets? *N Engl J Med* 2005;352: 73–5.

*Dr. rer. nat. Barbara Kreutzkamp, München*

Perkutane Revaskularisierung

## Sirolimus-Stents auch in kleinen Gefäßen wirksamer gegen Restenosen

**Auch in kleinen Koronararterien verhindern Sirolimus-freisetzende Stents deutlich wirksamer den erneuten Verschluss, wie eine offene Studie ergab.**

Die Verhinderung von Restenosen durch Sirolimus-freisetzende Stents nach der Revaskularisierung großer Koronararterien bei vorher unbehandelten einfachen Läsionen ist belegt. Je kleiner das Gefäß ist, desto häufiger sind Restenosen. Möglicherweise sind auch besonders Hochrisiko-Patienten von Stenosen in kleineren Gefäßen betroffen. Ob Sirolimus-Stents auch in kleinen Koronararterien die Restenosierung wirksam verhindern, wurde in einer einfach blinden Studie mit 257 Patienten untersucht. Dem Operateur war bekannt, welche Art von Stent er einsetzte, die angiographische Auswertung war verblindet.

Die Patienten unterzogen sich einer perkutanen koronaren Revaskularisierung wegen einer ischämischen Herzkrankung (stabile Angina pectoris oder Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung) und hatten eine vorher unbehandelte atherosklerotische Läsion in einem Arterienteil mit weniger als 2,75 mm Durchmesser. Bei der Vergleichsgruppe wurde ein unbeschichteter Stent von ansonsten gleicher Bauart eingesetzt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Restenoserate nach 8 Monaten. Zu den sekundären Endpunkten zählte die Rate größerer kardiovaskulärer Ereignisse.

Die versorgten Arterien hatten im Durchschnitt in beiden Gruppen einen Durchmesser von 2,2 mm. 8 Monate nach dem Eingriff war bei knapp 10 % der Patienten mit einem Sirolimus-Stent, aber bei mehr als der Hälfte mit einem herkömmlichen unbeschichteten Stent eine erneute Stenose aufgetreten (**Tab. 1**). Waren die Patienten mit einem Sirolimus-beschichteten Stent versorgt worden, so war auch das Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis signifikant geringer. Vor allem waren eine erneute Revaskularisierung seltener notwendig (31,3 % versus 8,3 %) und Herzinfarkte seltener (7,8 % versus 1,6 %).

Stent-Thrombosen, die besonders bei Stents in kleinen Gefäßen auftreten können, waren mit den beschichteten Stents nicht häufiger.

Die Studie belegt damit eine deutliche Verringerung der Restenose-Rate. Weshalb die Implantierung eines Sirolimus-Stents Herzinfarkte verhinderte, ist noch unklar. Interessant wären außerdem der Langzeiterfolg in kleinen Koronararterien und eine Kosten-Nutzen-Analyse der Verfahren.

**Tab. 1. Restenosierung und kardiovaskuläre Ereignisse mit Sirolimus-freisetzenden und einfachen Stents**

	Sirolimus-freisetzende Stents (n=129)	Nicht beschichtete Stents (n=128)	Relatives Risiko	p-Wert
Restenosierung	9,8 %	53,1 %	0,18	< 0,001
Größere kardiovaskuläre Ereignisse	9,3 %	31,3 %	0,30	< 0,001
Davon:				
– Erneute Revaskularisierung	7,0 %	21,1 %	0,33	0,002
– Herzinfarkt	1,6 %	7,8 %	0,20	0,04

**Quelle**

Ardissino D, et al. Sirolimus-eluting vs. uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries. JAMA 2004;292:2727–34.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Thrombozytenfunktionshemmer bei PTCA

## Höhere Clopidogrel-Dosis verringert Komplikationsrisiko

**Um das kardiovaskuläre Risiko im Rahmen einer PTCA zu minimieren, ist eine Thrombozytenfunktionshemmung unverzichtbar. Im Rahmen der ARMYDA-2-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Dosis von 600 mg Clopidogrel das Komplikationsrisiko stärker senkt als die bisher empfohlene Dosis von 300 mg.**

Eine PTCA (perkutane transluminale Koronar-Angioplastie) birgt immer das Risiko, dass während des Eingriffs ein Herzinfarkt eintritt. Um das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren, ist eine

aggressive Thrombozytenfunktionshemmung unverzichtbar, das heißt die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel (Iscover®, Plavix®). Obwohl einige klinische Beobachtun-

gen bereits dafür sprachen, dass eine höhere Clopidogrel-Dosierung effektiver ist, galt bisher eine Loading-Dosis von 300 mg Clopidogrel als Standard. In der ARMYDA-2-Studie (Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) erhielten 255 Patienten im Rahmen einer PTCA randomisiert 300 oder 600 mg Clopidogrel 4 bis 8 Stunden vor dem Eingriff. Zu Beginn, 8 und 24 Stunden nach der Intervention wurden die Herzenzyme CK (Creatinkinase), CK-MB (Isoenzym der Creatinkinase, das vor allem im Herzmuskelgewebe vorkommt), Troponin I und Myoglobin bestimmt. Als primärer Endpunkt wurde die Kombination

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Tab. 1. Anstieg von Herzinfarktmarkern nach PTCA (Patienten [%]) bei Einsatz von 300 versus 600 mg Clopidogrel**

Marker	Clopidogrel		p-Wert
	600 mg	300 mg	
CK-MB > 1 x ULN	14	26	0,036
Troponin-I	26	44	0,004
Myoglobin	30	46	0,015

aus Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation definiert.

Diesen Endpunkt erreichten 12 % der Patienten, die mit 300 mg Clopidogrel behandelt wurden, dagegen nur 4 %, wenn 600 mg Clopidogrel eingesetzt wurden. Auch der Anstieg der Herzenzyme war in der höher dosierten Gruppe signifikant niedriger (**Tab. 1**). Das Infarktrisiko, definiert als CK-MB-Anstieg, konnte mit 600 mg Clopidogrel sogar um relativ 50 % im Vergleich zu 300 mg Clopidogrel gesenkt werden. Besonders vorteilhaft erwies sich die

höhere Clopidogrel-Dosierung bei Patienten, die zusätzlich mit einem CSE-Hemmer behandelt wurden.

**Quelle**

Sciascio GD. ARMYDA-2-Studie: Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 6. März 2005.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

**Nierentransplantation**

**Mycophenolatmofetil nicht wirksamer als Azathioprin**

**Mycophenolatmofetil verhindert eine akute Abstoßung von transplantierten Nieren nicht signifikant wirksamer als Azathioprin, wie eine prospektive Studie ergab. Eine Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil ist im Vergleich allerdings etwa 15-mal so teuer.**

Mycophenolatmofetil ist Teil der Standardtherapie nach Organtransplantationen. Bisherige Vergleiche der Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil (Cellcept®) und Azathioprin (z. B. Imurek®) zur Verhinderung der akuten Abstoßung eines Nierentransplantats stammen aus drei großen Studien. Die Substanzen wurden jeweils in Kombination mit Ciclosporin eingesetzt, jedoch mit einer älteren Ciclosporin-Formulierung (Sandimmun®).

In einer Studie mit 336 Transplantat-Patienten wurde nun die Kombinationstherapie von Mycophenolatmofetil oder Azathioprin mit *Ciclosporin-Mikroemulsion* (Neoral®) geprüft. Die Pa-

tienten erhielten über 6 Monate zweimal täglich 1 mg Mycophenolatmofetil oder alternativ 100 oder 150 mg Azathioprin je nach Körpergewicht, jeweils plus Glucocorticoide (Phase A). Die Ciclosporin-Mikroemulsion wurde an Tag 0 bis Tag 3 nach der Transplantation infundiert (5 mg/kg und Tag) und ab Tag 4 oral gegeben (10 mg/kg und Tag). Anschließend erhielten die Patienten für 15 Monate dieselbe Kombination ohne Glucocorticoide (Phase B).

Die *Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen* war der primäre Endpunkt der Studie. Von den 605 Patienten im Screening wurden 336 randomisiert, je 168 in beide Gruppen. 56 Patienten mit

Mycophenolatmofetil und 58 mit Azathioprin zeigten in Phase A eine akute Abstoßungsreaktion. In Phase B trat bei weiteren 14 mit Mycophenolatmofetil und bei 11 mit Azathioprin eine spätere Abstoßungsreaktion auf. Die Unterschiede waren in beiden Studienphasen nicht signifikant (**Tab. 1**).

Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse waren in beiden Phasen in jeder Gruppe ähnlich. *Leukopenien* traten jedoch mit Azathioprin häufiger auf. Eine Reaktivierung von Zytomegalie-Viren war vergleichbar häufig.

Die *Kosten* waren für eine Therapie mit Mycophenolatmofetil mit 7760 € deutlich höher als für Azathioprin mit 506 €.

Dieser Studie nach bietet Mycophenolatmofetil keinen Vorteil bei der Verhinderung von akuten Abstoßungen nach Nierentransplantation gegenüber Azathioprin. Die Ciclosporin-Spiegel wurden in der Studie sorgfältig eingestellt. Ob Azathioprin bei weniger genau eingestellten Ciclosporin-Zielkonzentrationen Vorteile bietet, konnte in dieser Studie nicht beurteilt werden.

**Quelle**

Remuzzi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004;364:503–11.

*Alexandra Hennemann,  
Stuttgart*

**Tab. 1. Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation bei Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil im Vergleich zu Azathioprin jeweils in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion**

	Mycophenolatmofetil-Gruppe (n= 168)	Azathioprin-Gruppe (n= 168)	p-Wert
Akute Abstoßungen [n (%)]	56 (34)	58 (35)	0,91
Teilnahme an Phase B	n=88	n=89	
Abstoßungen in Phase B [n (%)]	14 (16)	11 (12)	0,71

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Nebenwirkungen

## Nebenwirkungen

### Rhabdomyolyse bei CSE-Hemmern und Fibraten

**Das Risiko, unter der Therapie mit CSE-Hemmern eine Rhabdomyolyse zu erleiden, ist bei einer Monotherapie mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin gering. Dieses Risiko steigt, wenn CSE-Hemmer mit Fibraten kombiniert werden und weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise Diabetes mellitus bei älteren Patienten, hinzukommen.**

In den letzten Jahren wurde eindeutig belegt, dass CSE-Hemmer das Risiko vaskulärer Ereignisse sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention reduzieren.

Eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung dieser Substanzklasse, insbesondere wenn sie mit Fibraten kombiniert werden, ist die Rhabdomyolyse. Diese Nebenwirkung hat beispielsweise zur Markrücknahme des CSE-Hemmers Cerivastatin (Lipobay®) geführt.

In einer neuen Studie wurde das Risiko, eine Rhabdomyolyse unter der Therapie mit CSE-Hemmern und/oder Fibraten zu erleiden, berechnet. Mit Datenbankrecherche – Datenbanken von Krankenversicherungen in den Vereinigten Staaten – wurden Patienten identifiziert, denen im Zeitraum zwischen 1998 und 2001 ein CSE-Hemmer und/oder ein Fibrat verordnet wurde. So konnte ermittelt werden,

- wie viele Patienten CSE-Hemmer und/oder Fibrate eingenommen haben,
- welche CSE-Hemmer und/oder Fibrate und
- über welchen Zeitraum die entsprechenden Arzneimittel eingenommen wurden.

Anschließend wurden die Krankenhausberichte der Patienten, die in diesem Zeitraum stationär behandelt wurden, auf den Vermerk folgender Diagnosen durchgesehen: Myoglobinurie, Rhabdomyolyse, Myositis, Myopathie, Polymyositis, Muskelschwäche oder anderen Nebenwirkungen von Substanzen,

die zur Reduktion von Cholesterol- oder Triglycerid-Werten eingesetzt werden.

Die Krankenhausberichte von Patienten mit entsprechender Diagnosestellung wurden dann analysiert.

In dieser Studie wurden die Daten von 252460 Patienten analysiert. 7300 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Aus der Gruppe der CSE-Hemmer wurde bei den Patienten überwiegend Atorvastatin (Sortis®) eingesetzt, gefolgt von – in abnehmender Reihenfolge der Verordnungshäufigkeit – Simvastatin (z. B. Zocor®), Pravastatin (z. B. Pravasin®protect), Cerivastatin, Fluvas-tatin (z. B. Locol®) und Lovastatin (z. B. Mevinacor®). Bei den Fibraten wurden die Clofibrat-Analoga Gemfibrozil (z. B. Lipox Gemfi®) und Fenofibrat (z. B. durafenat®MF) eingesetzt.

Insgesamt wurde bei 24 Patienten eine Rhabdomyolyse unter der Monotherapie mit einem CSE-Hemmer oder einem Fibrat festgestellt. Durchschnittlich traten bei der Therapie mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin 0,44 Ereignisse/10000 Patientenjahre (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,2–0,84) auf, bei der Monotherapie mit Cerivastatin waren es hingegen 5,34 (95 %-KI 1,46–13,68) und bei der Therapie mit Fibraten 2,82 Ereignisse/10000 Patientenjahre (95 %-KI 0,58–8,24). Die Inzidenz der Rhabdomyolyse stieg auf 5,98 Ereignisse/10000 Patientenjahre (95 %-KI 0,72–216,0) bei einer Kombinationstherapie mit einem Fibrat und Atorvastatin, Pravastatin oder Sim-

vastatin. Bei der Kombinationstherapie mit einem Fibrat und Cerivastatin stieg die Inzidenz auf 1035 Ereignisse/10000 Patientenjahre (95 %-KI 389–2117).

Das Risiko einer Rhabdomyolyse stieg insbesondere bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus und bei einer Kombinationstherapie von CSE-Hemmern mit einem Fibrat signifikant.

Zwischen den einzelnen CSE-Hemmern (z. B. Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin) war kein wesentlicher Unterschied zu erkennen, wobei aber bei der Therapie mit Cerivastatin offenbar ein höheres Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse bestand als bei der Therapie mit anderen CSE-Hemmern.

#### Kommentar

Diese große Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, wie hilfreich es ist, wenn es gelingt, die Datenbanken von großen Versicherungsgesellschaften anzuzapfen, insbesondere wenn das Ziel ist, die Häufigkeit seltener Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie zu identifizieren. Die Analyse zeigt eindeutig, dass das absolute Risiko einer Rhabdomyolyse mit CSE-Hemmern gering ist, dass das Risiko bei Cerivastatin aber möglicherweise höher ist als das anderer CSE-Hemmer. Die Studie zeigt auch, dass insbesondere eine Kombination von CSE-Hemmern mit Fibraten das Risiko deutlich erhöht und daher vermieden werden sollte. Weiterhin ist offenbar eine Risikogruppe, wie beispielsweise ältere Patienten mit Diabetes mellitus, besonders gefährdet.

#### Quelle

Graham DJ, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;292:2585–90.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,  
Essen

# Aus Forschung & Entwicklung

## Diabetes mellitus

### Inhalierbares Insulin

**Vor den Mahlzeiten inhaliertes Insulin ermöglichte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin eine vergleichbare Einstellung des Blutzucker-Spiegels wie die konventionelle oder intensivierte konventionelle Insulin-Therapie. Auch in Kombination mit oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern erwies sich die Inhalation von Insulin als wirksam. Vorteile der Therapie mit inhalierbarem Insulin werden in der besseren Patienten-Compliance gesehen. Die Zulassung für dieses inhalierbare Insulin wurde in Amerika und Europa beantragt.**

Über die Lunge können unter anderem aufgrund ihrer großen Oberfläche und ihrer guten Durchblutung nicht nur Gase, sondern auch Flüssigkeiten und Feststoffe resorbiert werden. Nun gelang es, eine Insulin-Formulierung zusammen mit einer entsprechenden Applikationshilfe zu entwickeln, die die Inhalations-Therapie mit Insulin ermöglichen könnte (vorgesehener Handelsname Exubera®, Nektar Therapeutics, Pfizer und sanofi-aventis, **Abb. 1**).

Insulin liegt als Pulver-Formulierung vor und ist in dieser Formulierung bei gleichzeitig vermindertem mikrobiellem Kontaminations-Risiko bei Raumtemperatur stabil. Das hygroskopische Pulver ist zum Schutz vor Feuchtigkeit und zur besseren Dosierbarkeit in Blister einzeln verpackt. Die Blister enthalten 1 oder 3 mg der Insulin-Formulierung, was 3 oder 9 I.E. subkutan

injiziertem Insulin entspricht. Diese Blister werden vor der Inhalation in das Inhalationsgerät eingelegt, beim Auslösungsvorgang wird dann das enthaltene Pulver zu einem Aerosol zerstäubt: Es wird eine „stehende Insulin-Wolke“ erzeugt, die von den Patienten aus der Inhalationskammer eingeatmet werden kann. Das einzuatmende Volumen beträgt etwa ein Zehntel eines normalen tiefen Atemzugvolumens. Die erzeugten Partikel der „stehenden Insulin-Wolke“ haben eine Größe von etwa 1 bis 3 µm und können nach der Inhalation ohne Zusatz von Resorptionsverstärkern transzytotisch über das Alveolarepithel resorbiert werden.

Das inhalierte Insulin senkt den Blutzucker-Spiegel insgesamt *vergleichbar wie subkutan injiziertes Normalinsulin*, allerdings tritt die *Wirkung rascher* ein. Bislang wurde die Wirkung des inhalierbaren Insulins im Vergleich zu subkutan injiziertem Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern – jeweils in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin zur Deckung des Basalbedarfs – oder als Zusatzmedikation zu oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern in Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht.

In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern die Therapie mit inhalierbarem Insulin, das jeweils vor den Mahlzeiten inhaliert wurde, eine vergleichbar gute

Blutzucker-Spiegel-Einstellung – gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert – ermöglichte wie die subkutane Injektion von Normalinsulin im Rahmen einer konventionellen oder intensivierten konventionellen Insulin-Therapie.

Bei Typ-2-Diabetikern, die keine ausreichende Blutzucker-Spiegel-Kontrolle mit oralen Antidiabetika erreichten, wurde durch die Kombination von Insulin-Inhalation vor den Mahlzeiten mit der Einnahme oraler Antidiabetika eine deutlich bessere Blutzucker-Spiegel-Einstellung erreicht. Beispielsweise betrug nach einer 12-wöchigen Behandlung von Typ-2-Diabetikern (n=32) mit inhalierbarem Insulin und einem oralen Antidiabetikum (Sulfonylharnstoffe und/oder Metformin) die mittlere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts 2,3 % im Vergleich zu 0,1 % Reduktion in der Kontroll-Gruppe (n=36), die weiterhin nur mit oralen Antidiabetika behandelt worden war (p<0,001).

Die Insulin-Inhalation zeigte sich bislang als gut verträglich. Zu den unerwünschten Wirkungen zählten das Auftreten von *Hypoglykämien* und Husten. Hierbei scheint das Hypoglykämie-Risiko der inhalierbaren Insulin-Therapie geringer zu sein als das der konventionellen oder intensivierten konventionellen Insulin-Therapie. Eine abschließende Beurteilung ist aber bislang nicht möglich.

*Husten* tritt vermutlich nur in Verbindung mit der Inhalation des Insulin-Pulvers auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen an der Lunge, wie beispielsweise fibrotische Veränderungen und Lungenfunktionsstörungen, die auf die Inhalation von Insulin zurückzuführen sind, traten in den Studien – mit Daten über den Zeitraum von bis zu 4 Jahren – nicht auf. Allerdings wurde ein leichter Abfall des FEV<sub>1</sub> und der DLCO festgestellt, der aber nicht weiter zunahm und nach Absetzen der Therapie reversibel war, so



**Abb. 1. Applikationshilfe für inhalierbares Insulin [Nektar Therapeutics, Pfizer und sanofi-aventis]**

dass von funktionellen, nicht aber gefürchteten strukturellen Veränderungen ausgegangen wird.

Somit scheint die Inhalation von Insulin eine wirksame und verträgliche Alternative zur subkutanen Injektion von Insulin zu sein. Diese Alternative könnte möglicherweise insbesondere die Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessern, die mit oralen Antidiabetika nicht ausreichend behandelt werden können. Die Inhalation von Insulin könnte bei diesen Patienten die Akzeptanz der Insulin-Therapie und die Compliance erhöhen und so dazu beitragen, dass die Blutzucker-Spiegel-Einstellung auch bei diesen Patienten optimiert werden kann und langfristig Folgeerkrankungen verhindert werden. Dieser Vorteil ist vermutlich mit vergleichsweise hohen Kosten verbunden,

da nur etwa ein Zehntel des inhalierten Insulins resorbiert wird.

Von der Therapie ausgeschlossen sind Patienten mit Lungenerkrankungen – beispielsweise Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Bronchitis – und Raucher. Bei Rauchern führen unter anderem veränderte Permeabilitätsverhältnisse in der Lunge zu einer schlecht vorhersehbaren Pharmakokinetik des inhalierten Insulins.

Weitere Studien, insbesondere Langzeitstudien, müssen nun folgen. Wichtig ist hier neben der weiteren intensiven Beobachtung von unerwünschten Wirkungen an der Lunge beispielsweise ein Vergleich der Therapie mit inhalierbarem Insulin und der subkutanen Injektion von rasch wirkenden Insulin-Analoga, Vergleichsstudien bei Verwendung gleicher Verzögerungsinsuline und der

Einsatz von Insulin bei Typ-2-Diabetikern als Monotherapie, vor den Mahlzeiten inhaliert.

Nicht vergessen werden sollte, dass auch hier eine gute Schulung der Patienten erforderlich ist, um eine sichere und wirksame Therapie zu erreichen.

**Quelle**

Prof. Dr. med. Werner Scherbaum (Düsseldorf), Dr. John. S. Patton (San Carlos, CA, USA), Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier (Marburg). Presse-Hintergrundgespräch zum Thema „Inhalatives Insulin – Update 2005“, veranstaltet von der Pfizer Pharma GmbH und der sanofi-aventis Gruppe im Rahmen der 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Berlin, 4. Mai 2005.

Odegard PS, et al. Inhaled insulin: Exubera. Ann Pharmacother 2005;39:843–53.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

**Diabetische Mikroangiopathie**

**Proteinkinase-C-β-Inhibitor Ruboxistaurin**

Der Proteinkinase-C-β-Inhibitor Ruboxistaurin stellt möglicherweise eine neue pathophysiologisch begründete Behandlungsoption der diabetischen Neuro- und Retinopathie dar. Positive Effekte des Wirkstoffs auf zugrunde liegende mikrovaskuläre Veränderungen und verschiedene Parameter beider diabetischer Spätfolgen wurden nachgewiesen. Aktuelle Daten stellte die Lilly Deutschland GmbH auf einer Pressekonferenz vor.

Zu den gefürchteten Spätfolgen des Diabetes mellitus zählen mikrovaskuläre Veränderungen. Verschiedene durch Hyperglykämien ausgelöste Pathomechanismen dieser Mikroangiopathien werden derzeit untersucht.

Denkbar ist die Aktivierung der Proteinkinase-C-β (PKCβ). Dieses Enzym gehört zur Familie der Proteinkinasen C, einer Familie von Serin-/Threoninkinasen, die über die Phosphorylierung verschiedener intrazellulärer Proteine Signaltransduktionen beeinflussen und so beispielsweise die Zellproliferation regulieren. Hyperglykämien, insbesondere aber Blutzucker-Spitzen (> 180 mg/dl), aktivieren PKCβ und als Folge werden beobachtet:

- Verminderte NO- und zugleich erhöhte Endothelin-1-Sekretion (endotheliale Dysfunktion, verminderte Durchblutung)
- Vermehrte Sekretion von VEGF (Vascular endothelial growth factor) und verminderte Expression der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-

ATPase (gesteigerte Permeabilität der Gefäße)

- Vermehrte Sekretion von TGF-β (Transforming growth factor beta): vermehrte Synthese von Extrazellulärmatrix, Verdickung der Basalmembran
- Gesteigerte Expression von PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor 1): Beeinträchtigung der Fibrinolyse

Die Hemmung dieses Enzyms könnte so möglicherweise eine Progression vaskulärer Veränderungen verhindern. Ruboxistaurin ist ein selektiver Inhibitor der beiden PKCβ-Isoformen 1 und 2 (Abb. 1).

Im Tierversuch an diabetischen Ratten zeigte Ruboxistaurin günstige Effekte auf die nervale Durchblutung und Funktion (z. B. Nervenleitgeschwindigkeit). Bei gesunden Probanden konnte die Einnahme von Ruboxistaurin einem verminderten Blutfluss bei experimentell hervorgerufener Hyperglykämie entgegenwirken: die endothelabhängige Vasodilatation über NO blieb erhalten. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurden 205 Patienten (sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker) mit Ruboxistaurin in zwei verschiedenen Konzentrationen (täglich

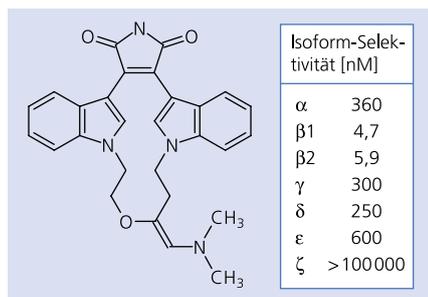


Abb. 1. Der Proteinkinase-C-β-Inhibitor Ruboxistaurin – selektiver Inhibitor der Isoformen β1 und β2 [nach Jirousek MR, et al. J Med Chem 1996;39:2664–71].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

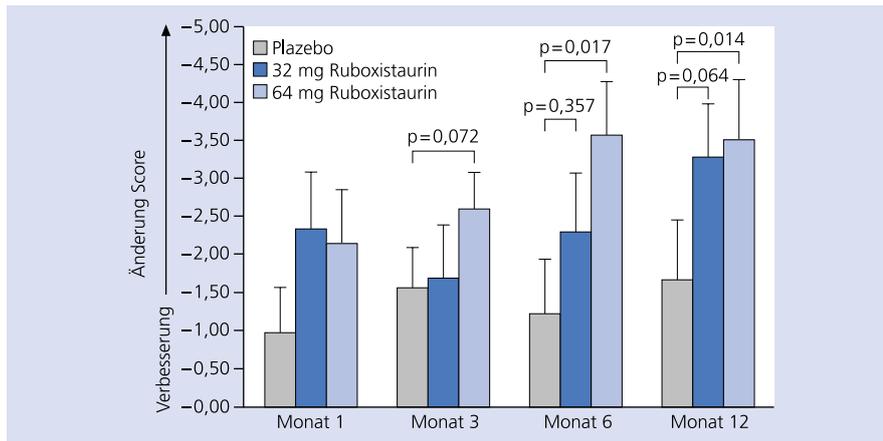


Abb. 2. Verbesserung des Neuropathy Total Symptom Score bei Patienten, die mit Ruboxistaurin behandelt wurden (n=82) [nach Vinik A, et al.]

32 oder 64 mg Ruboxistaurin, peroral) für 12 Monate behandelt. Die Wirkung der Substanz auf die diabetische Neuropathie wurden in verschiedenen Subgruppen-Analysen untersucht. Nach 6 und 12 Monaten wurde in dieser Studie bei der höheren Dosierung des Wirkstoffs (64 mg) eine im Vergleich zu Plazebo signifikante Verbesserung im Neuropathy Total Symptom Score (NTSS-6) bei den Patienten gezeigt, die zu Studienbeginn eine deutliche Symptomatik zeigten (n=82, p=0,017 und p=0,014) (Abb. 2).

In einer weiteren Subgruppen-Analyse dieser Studie wurde eine deutliche Verbesserung der Vibrationsempfindlichkeit der Patienten im Vergleich zu Plazebo ermittelt. In diesem Zusammenhang erwies sich die höhere Dosierung von

Ruboxistaurin interessanterweise als vergleichsweise wenig wirkungsvoll, so dass Untersuchungen nun die niedrigere Dosierung des Wirkstoffs (32 mg) berücksichtigen. Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet. Genauere Daten zum klinischen Nutzen der Substanz wird aber erst die Auswertung der laufenden Phase-III-Studien zur Behandlung der diabetischen Neuro- und Retinopathie liefern.

**Fazit**

Besonders wichtig scheint eine möglichst frühe Diagnose des Diabetes mellitus und eine Sensibilisierung der Patienten für mikrovaskuläre Veränderungen. Diese Veränderungen können vermutlich schon sehr früh durch Hyperglykämien,

insbesondere Blutzucker-Spitzen, wie sie beispielsweise schon bei gestörter Glucose-Toleranz vorliegen, ausgelöst werden. Bei manifestem Diabetes mellitus steht dann nach wie vor eine konsequente Blutzucker-Einstellung bei den Patienten an erster Stelle, um die Progression der Mikroangiopathie zu verlangsamen und diabetischen Spätfolgen vorzubeugen. Neue pathophysiologisch begründete Therapieansätze, die einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Progression der Folgeerkrankungen haben, wie beispielsweise der inzwischen bewährte Einsatz der ACE-Hemmer bei der diabetischen Nephropathie, wären wünschenswert. Es bleibt abzuwarten, ob Ruboxistaurin nun möglicherweise bei der diabetischen Neuro- und Retinopathie hierzu beitragen kann.

**Quelle**

Prof. Dr. med. Dan Ziegler (Düsseldorf), Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Forst (Mainz), Dr. Bernhard Kulzer (Bad Mergentheim), Sigrid Hoffmann (Bad Homburg), Pressekonferenz „Ruboxistaurin – Behandlung der diabetischen Neuropathie, Neue Chancen für diabeteschädigte Nerven“, veranstaltet von der Lilly Deutschland GmbH (Bad Homburg) im Rahmen der 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Berlin, 6. Mai 2005.  
 Vinik A, et al. LY333531 treatment improves diabetic peripheral neuropathy (DPN) with symptoms. Diabetes. 2002;51(Suppl 2):A79.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

**Feuchte senile Makuladegeneration**

**Pegaptanib reduziert die Gefäßneubildung in der Aderhaut**

Das Voranschreiten des Sehverlusts bei der feuchten senilen Makuladegeneration lässt sich durch den VEGF-Antagonisten Pegaptanib aufhalten: Die Sehschärfe der Patienten bleibt erhalten.

Das zentrale pathologische Geschehen der senilen Makuladegeneration ist die degenerative Veränderung der Macula lutea, des „gelben Flecks“ im hinteren Augenpol – der Stelle des schärfsten Sehens. Die schwersten Krankheitsverläufe finden sich bei Patienten mit der

feuchten Makuladegeneration, die häufig zu einem kompletten Verlust wichtiger Sehfunktionen führt, wodurch beispielsweise Lesen, Autofahren und die Fähigkeit zum Erkennen von Gesichtern unmöglich wird.

Bei der feuchten Makuladegeneration kommt es zu Gefäßneubildung in der Aderhaut, die mit Exsudation und Blutungen einhergeht und die Photorezeptoren zerstört. Nach Monaten oder Jahren resultiert im Endstadium Narbenbildung.

Die Therapiemöglichkeiten sind sehr begrenzt, in frühen Stadien kann eine Laserbehandlung das Auge retten. Eine neue therapeutische Option könnten Antagonisten des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) darstellen. In diese Stoffgruppe gehört Pegaptanib (Macugen®, in Deutschland noch nicht zugelassen), ein 28 Basen umfassendes Ribonucleinsäure-Apta-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mer, das kovalent an Polyethylenglykol gebunden ist. *Aptamere* sind Moleküle, die mit hoher Affinität an Zielmoleküle wie beispielsweise Proteine binden. Die „molekulare Verstärkung“ durch Polyethylenglykol schützt das Molekül vor dem raschen Abbau durch Endo- und Exonucleasen und verlängert dadurch die Halbwertszeit. Pegaptanib bindet VEGF und verhindert so die Bindung des Wachstumsfaktors an seine Rezeptoren.

In zwei Studien wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Pegaptanib bei Patienten mit feuchter Makuladegeneration über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht. Die beiden Studien hatten ein vergleichbares Design und umfassten insgesamt 1186 Patienten mit bereits deutlichem Sehverlust und nachgewiesener Neovaskularisation der Aderhaut des Auges. Die Patienten erhielten randomisiert alle sechs Wochen entweder unter Lokalanästhesie eine *Pegaptanib-Injektion in den Glaskörper* des Auges oder eine Schein-Injektion („Injektion“ ohne Nadel, bei der durch Druck auf den Augapfel dem Patienten das Gefühl einer echten Injektion ins Auge vermittelt

wurde). Die Dosierung von Pegaptanib betrug 0,3 mg, 1,0 mg oder 3,0 mg.

Als primärer Endpunkt der Studien wurde der Anteil der Patienten definiert, der nach 54 Wochen einen Sehverlust von weniger als 15 Buchstaben bei einer dreizeiligen standardisierten Leseprobe aufwies.

Mit Pegaptanib behandelte Patienten zeigten in diesem definierten primären Endpunkt unabhängig von der Dosierung einen signifikant *langsamer voranschreitenden Sehverlust* als die Patienten der Kontroll-Gruppe. So verloren in der Gruppe mit der 0,3-mg-Dosierung von Pegaptanib 70 % der Patienten weniger als 15 Buchstaben bei der standardisierten Leseprobe verglichen mit 55 % bei den Kontroll-Patienten ( $p < 0,001$ ). Die *Sehschärfe* der Patienten, die mit Pegaptanib behandelt wurden, war bereits in den ersten sechs Wochen besser als bei den Patienten der Kontroll-Gruppe ( $p < 0,002$ ).

Als schwere Nebenwirkungen traten bei 1,3 % der Patienten eine Endophthalmitis, bei 0,7 % eine Verletzung der Linse und bei 0,6 % eine Netzhautablösung auf. Bei 0,1 % der Patienten hatten diese

Zwischenfälle einen schweren Sehverlust zur Folge. Die Injektionen in den Glaskörper wurden trotzdem von Ärzten und Patienten als notwendige therapeutische Maßnahme akzeptiert.

Die Ergebnisse der klinisch erfassten Sehschärfe wurden durch *angiographische Messungen* bestätigt: Das Ausmaß der durch die Gefäßneubildung ausgelösten Läsionen in der Aderhaut war ebenso wie der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen vermindert. Damit wird der Wirkungsmechanismus von Pegaptanib indirekt bestätigt. Es ist aber davon auszugehen, dass vor allem die beobachteten Akuteffekte in den ersten sechs Wochen wohl weniger auf eine Hemmung der Gefäßneubildung als vielmehr auf eine deutliche Gefäßabdichtende Wirkung des Aptamers zurückzuführen sind.

#### Quelle

Gragoudas ES, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805–16.

Dr. rer. nat. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Therapiehinweise

### Chirurgie/Anästhesie

### Nichtopioid-Analgetika bei der postoperativen Schmerztherapie

**Nach Eingriffen mit überwiegend geringen bis mäßig starken Schmerzen ist die regelmäßige Verabreichung einzelner nichtopioider Analgetika wie Paracetamol, nichtsteroidaler antiinflammatorischer Analgetika (NSAR), selektiver COX-2-Hemmer oder Metamizol in Standarddosierungen ausreichend wirksam.**

Diese Basisanalgesie mit Nichtopioid-Analgetika hat zwar Grenzen in der Wirkung, doch kann auf sie nicht verzichtet werden. Nichtopioid-Analgetika werden darüber hinaus in Kombination mit Opioiden eingesetzt. Hier

führen sie zu einem 30 bis 45 % geringeren Verbrauch der zentral wirkenden Substanzen. Gleichzeitig kann die Schmerzintensität verringert und die Patientenzufriedenheit verbessert werden. Allerdings konnte keine Verminderung

der opioidbedingten Nebenwirkungen durch eine Kombination mit Nichtopioiden gezeigt werden.

Zur postoperativen Schmerztherapie werden vorwiegend *Paracetamol*, *Metamizol*, sowie nichtselektive und selektive *Cyclooxygenase (COX)-Hemmstoffe* eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist nach derzeitiger Datenlage in etwa vergleichbar.

*Paracetamol* gilt in oraler und rektaler Darreichungsform eher als schwaches Analgetikum. Für die postoperative Schmerztherapie ist die intravenöse Applikationsform sehr vorteilhaft. Die Wirkung tritt hier nach 15 Minuten ein und erreicht ihren maximalen Effekt nach etwa 1 Stunde. Die Wirkung dau-

ert nach einer Einzeldosis etwa 4 Stunden. In therapeutischen Dosen hat Paracetamol nur wenige Nebenwirkungen. Kritisch ist die lebertoxische Wirkung insbesondere bei Überdosierung. Ein erhöhtes Risiko für Paracetamol-induzierte Leberschäden besteht bei Patienten mit Glutathion-Mangel, chronischem Alkoholkonsum und gleichzeitiger Induktion der CYP-P450-Enzyme. Die Niere wird bei therapeutischer Dosis nicht beeinflusst, auch auf die Thrombozytenfunktion konnte kein klinisch relevanter Einfluss nachgewiesen werden. Im Gastrointestinaltrakt induziert Paracetamol keine Ulzera.

*Klassische nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) und selektive COX-2-Hemmer* wirken über die mehr oder weniger spezifische Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und/oder 2. Die Inzidenz gastrointestinaler Ulzera soll bei der Behandlung mit selektiven COX-2-Hemmern geringer sein. Gleichzeitig entwickelt sich jedoch ein Übergewicht des prokoagulatorisch wirksamen Thromboxans. Für selektive COX-2-Hemmer ist aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos eine sorgfältige Auswahl der Patienten erforderlich. Allerdings soll nach Daten des Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial (ADAPT) das kardiovaskuläre Risiko auch durch eine Behandlung mit dem klassischen

NSAR Naproxen etwa 1,5-fach erhöht werden, während eine solche Risikoerhöhung in der Celecoxib-Gruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Die Studie umfasst etwa 2 600 Patienten, bisher liegen nur vorläufige Ergebnisse vor. Möglicherweise werden vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse durch COX-Hemmer über renale Effekte der Substanzen ausgelöst, die zu einer Wasser- und Kochsalzretention mit der Folge eines Blutdruckanstiegs und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen. Das Risiko solcher renalen Effekte steigt bei einer Therapiedauer über fünf Tage, bei Patienten mit Hypovolämie, arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern oder/und Aminoglykosiden sowie Leberzirrhose. Für COX-2-Hemmer wird zudem ein Einfluss auf die Knochenbildung diskutiert, daher gibt es Stimmen, die die Anwendung von COX-Hemmern nach chirurgischen Eingriffen am Knochen ablehnen. Diese Effekte können zwar therapeutisch zur Vermeidung heterotoper Ossifikationen genutzt werden. Unerwünscht sind jedoch eine eventuell verzögerte Frakturheilung und eine erhöhte Rate von Wundheilungsstörungen nach Sternotomie.

*Metamizol* ist eine weitere Substanz, die breit zur postoperativen Schmerz-

prophylaxe und -therapie eingesetzt wird. Die Gefahr, durch Metamizol eine Agranulozytose auszulösen, wird extrem unterschiedlich bewertet. In Deutschland wird die Inzidenz auf etwa 1:1 000 000 Patienten geschätzt. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass rund 50% der Agranulozytose-Fälle erst *nach mehr als 7 Tagen* nach der letzten Metamizol-Gabe auftreten. Möglicherweise wird hierdurch die Inzidenz nach Anwendung in der postoperativen Schmerztherapie unterschätzt. Darüber hinaus kann es bei Metamizol zu schweren Blutdruckabfällen bei zu rascher Infusion kommen. Die Thrombozytenaggregation wird klinisch nicht relevant verändert. Eine Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt im Sinne einer erhöhten Inzidenz für gastrointestinale Ulzera ist fraglich. Einzelfallberichte über akutes Nierenversagen nach Metamizol-Gabe liegen vor.

#### Quelle

Dr. med. Henning Ohnesorge, Satellitensymposium „Postoperative Schmerzen: Welche Therapieverfahren bei welchem Patienten?“, veranstaltet von Janssen-Cilag im Rahmen des Deutschen Anaesthesiekongresses, München, 17. April 2005.

Jage J, et al. Postoperative Schmerztherapie – eine interdisziplinäre Notwendigkeit. Dtsch Arztebl 2005;102:A361–66.

sh

## Positionspapier

### Nicotinsäure bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom

**Eine Gruppe europäischer Experten empfiehlt in einem Positionspapier den Einsatz von Nicotinsäure als sichere und wirksame Strategie zur Erhöhung verminderter HDL-Cholesterol-Werte, insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2. In Kombination mit einem CSE-Hemmer und auf der Basis von Änderungen des Lebensstils ist dies eine sinnvolle Strategie, um das koronare Risiko dieser Patienten zu verringern.**

Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syn-

droms und eines Diabetes mellitus Typ 2 ist die *viszerale oder abdominale Adipositas*. Sie ist definiert als ein Taillenumfang über 102 cm bei Männern und über 88 cm bei Frauen. Aufgrund des zunehmend bewegungsarmen Lebens-

stils wird die viszerale Adipositas immer häufiger beobachtet. Das metabolische Syndrom liegt dann vor, wenn mindestens drei der folgenden Voraussetzungen erfüllt sind (definiert nach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATPIII, 2001):

- Abdominale Adipositas
- Serumtriglyceride  $\geq 150$  mg/dl
- Niedrige HDL-Cholesterol-Werte unter 40 mg/dl bei Männern und unter 50 mg/dl bei Frauen
- Hoher Blutdruck  $\geq 130/85$  mm Hg
- Hohe Nüchtern-Blutglucose-Werte  $\geq 110$  mg/dl

Die Fettstoffwechselstörung ist einer der Risikofaktoren, der sich mit am leichtesten beeinflussen lässt. Sowohl

bei Diabetes mellitus als auch beim metabolischen Syndrom liegen häufig zu *niedrige HDL-Cholesterol-Spiegel* (Abb. 1) und *erhöhte Triglycerid-Konzentrationen* vor. Die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterol ist bei diesen Patienten häufig im Normalbereich. Es kommt jedoch zu einem Anstieg der kleinen, dichten LDL-Partikel, deren Apolipoprotein B-100/LDL-Cholesterol-Verhältnis erhöht ist. Diese kleinen, dichten LDL-Partikel wirken stark atherogen aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber einer Oxidation und ihrer ausgeprägten Fähigkeit, in die Arterienwand einzudringen.

Die Behandlungsempfehlungen zur Therapie der Fettstoffwechselstörung beinhalten neben entsprechenden Ernährungs- und Lebensstilanpassungen eine Senkung des *LDL-Cholesterol-Spiegels* durch *CSE-Hemmer*. Die günstigen Wirkungen der CSE-Hemmer in der Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse sind in zahlreichen, groß angelegten Studien nachgewiesen. Dennoch kann mit CSE-Hemmern allein bei diabetischen Patienten keine so ausgeprägte Risikoreduktion erzielt werden wie bei nicht-diabetischen Patienten. Bei Diabetikern müssen auch der erniedrigte HDL-Cholesterol-Wert erhöht und die erhöhten Triglycerid-Konzentrationen gesenkt werden. Die günstigen klinischen Wirkungen einer HDL-Cholesterol-Erhöhung und einer Triglycerid-Senkung mit Fibraten wurden in mehreren Studien gezeigt. Zur Kombination von Fibraten mit einem CSE-Hemmer liegen allerdings nur wenige Daten vor.

Eine der potentesten Substanzen zur Erhöhung der HDL-Cholesterol-Werte ist *Nicotinsäure*. In einer Metaanalyse, die auf Daten von 30 Studien mit verschiedenen Nicotinsäure-Formulierungen beruhte, konnte eine 27%ige Reduktion des relativen Risikos für schwerwiegende Koronareignisse nachgewiesen werden. Auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und gestörter Glucose-Toleranz war Nicotinsäure wirksam. Zudem gibt es Daten zur Kombination mit Clofibrat, Colestipol und CSE-Hemmern. So ergab die HATS-Studie

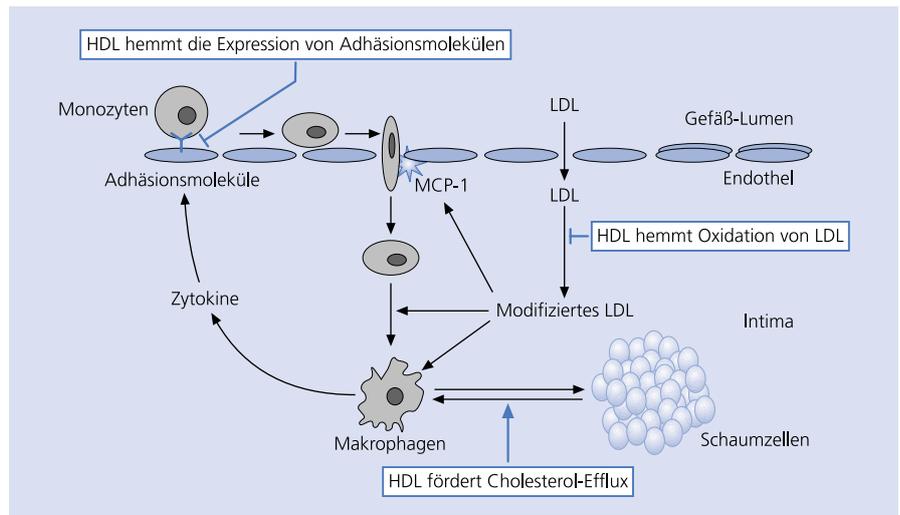


Abb. 1. Mechanismus der atheroprotektiven Wirkung von HDL-Cholesterol. MCP-1: Macrophage chemoattractant protein 1 [nach Barter]

(HDL atherosclerosis treatment study), dass eine Kombination von Simvastatin und Nicotinsäure zu einem Anstieg des HDL-Cholesterol-Werts um 26 % sowie zu einer Senkung der Triglycerid-Konzentration um 38 % und der LDL-Cholesterol-Konzentration um 42 % führte. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe traten durch diese Kombinationstherapie 90 % weniger schwere koronare Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankung auf. Bisher ist nicht bekannt, welcher CSE-Hemmer für eine Kombinationstherapie mit Nicotinsäure besonders gut geeignet ist. In den USA ist seit kurzem ein Kombinationspräparat aus retardierter Nicotinsäure und Lovastatin im Handel. Wegen der weltweit guten Verfügbarkeit favorisieren die europäischen Experten jedoch Simvastatin als Kombinationspartner.

Nicotinsäure war wegen ihrer Nebenwirkungen wie Flush-Symptomatik und Hepatotoxizität etwas in Vergessenheit geraten. Neue Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung (z. B. Niaspan®) ermöglichen jedoch eine deutlich besser verträgliche Behandlung. Mit der verzögert freisetzenden Zubereitung werden weniger Flushs und seltener eine Erhöhung der Leberenzym-Werte beobachtet. Um das Risiko des Flushs weiter zu minimieren, sollten die Patienten ihre Nicotinsäure-Dosis vor dem Schlafengehen nehmen sowie heiße Getränke, scharfe Speisen und Alkohol zusam-

men mit der Medikamenten-Einnahme vermeiden. Die Nebenwirkung kann außerdem durch gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure oder einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum verringert werden.

#### Quellen

- Prof. Dr. Markolf Hanefeld, Dresden, Dr. Anthony Wierzbicki, London, Prof. Dr. Heinz Drexel, Feldkirch, Prof. Dr. James Shepherd, Glasgow, Pressekonferenz „Pan European Consensus. New strategies for reducing CVD in patients with metabolic syndrome“, veranstaltet von Merck, Darmstadt, im Rahmen des 1. Internationalen Kongresses über Prä-Diabetes und metabolisches Syndrom, Berlin, 15. April 2005.
- Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L on behalf of a European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European consensus panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:665–82.

sh

## Thorakale Tumoren

### Neue Möglichkeiten durch Pemetrexed

Beim malignen Pleuramesotheliom („Asbesttumor“) konnte mit dem Antifolat Pemetrexed (Alimta®) in Kombination mit Cisplatin im Vergleich zu einer Cisplatin-Monotherapie ein signifikant längeres Überleben erreicht werden. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) ist Pemetrexed in der Second-Line-Chemotherapie bei gleicher Wirkung besser verträglich als Docetaxel. Die therapeutischen Möglichkeiten bei diesen beiden Tumorerkrankungen wurden auf einem Symposium der Firma Lilly im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Berlin diskutiert.

Pemetrexed ist ein Folsäure-Antagonist, der verschiedene Folsäure-verstoffwechelnde Enzyme hemmt, die für die Biosynthese von DNS- und RNS-Bausteinen nötig sind. Die Applikation erfolgt intravenös alle drei Wochen in einer 10-minütigen Infusion (ambulant durchführbar). Zur Reduktion von Toxizitäten erhalten die Patienten vor, während und nach der Therapie Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub>.

#### Asbestumoren

Das Pleuramesotheliom, meist Spätfolge einer Asbestexposition, ist mit etwa 1 000 Fällen pro Jahr in Deutschland ein seltener Tumor. Das Maximum an dadurch bedingten Todesfällen wird aber erst in den Jahren 2005 bis 2015 erwartet. Grund dafür ist die häufige Asbestverwendung bis in die 80er Jahre hinein und die lange Zeit, die bis zum Auftreten eines Tumors vergehen kann (20 bis 50 Jahre). Seit 1993 ist die Verwendung von Asbest in Deutschland völlig verboten. Die Prognose der Erkrankung ist schlecht, die Lebenserwartung beträgt im Median 6 bis 9 Monate nach dem Befund.

In einer Phase-III-Studie bekamen 448 Patienten – die größte Studie, die in dieser Indikation bisher realisiert wurde – alle 21 Tage einen Chemotherapie-Zyklus bestehend aus entweder Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) in Kombination mit Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>, ebenfalls an Tag 1, 30 Minuten später) oder Cisplatin allein (75 mg/m<sup>2</sup>). Primärer Endpunkt der Studie war die Überlebenszeit. Sie betrug in der Pemetrexed-Gruppe 12,1 gegenüber 9,3 Mo-

nate in der Kontrollgruppe (p=0,02). Ein sekundärer Endpunkt war die Ansprechrate. Diese betrug 42,3% in der Pemetrexed/Cisplatin-Gruppe und 16,7% in der Cisplatin-Gruppe (p < 0,0001). Auch die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war mit 5,7 gegenüber 3,9 Monaten in der Gruppe mit zusätzlicher Pemetrexed-Gabe signifikant länger (p=0,001). Bei Therapie mit Pemetrexed wurde auch die Lungenfunktion der Patienten verbessert und Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerzen reduziert.

Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin ist die erste zugelassene Chemotherapie bei malignem Pleuramesotheliom.

Im Umgang mit dem malignen Pleuramesotheliom sind dennoch viele Fragen offen. Ungeklärt ist zum Beispiel, ob bei Fortschreiten der Erkrankung nach Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin eine erneute Chemotherapie angeboten werden kann/soll und ob wieder Pemetrexed/Cisplatin oder eine andere Kombination sinnvoll ist.

#### Second-Line-Therapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

Lungenkrebs ist insgesamt eine sehr häufige Krebserkrankung mit über 42 000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr. 75% dieser Lungenkrebserkrankungen sind nichtkleinzellige Bronchialkarzinome.

Studien mit Docetaxel (Taxotere®) hatten in den letzten Jahren im Vergleich zu Placebo (oder „best supportive care“) einen signifikanten Überlebensvorteil ergeben und die Zweitlinien-Chemo-

therapie fand Eingang in die ASCO-Leitlinien von 2004.

Inzwischen wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie Pemetrexed in dieser Indikation mit Docetaxel verglichen. 283 Patienten erhielten alle 3 Wochen 500 mg/m<sup>2</sup> Pemetrexed (plus Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure und Dexamethason zur Reduktion von Toxizitäten), 288 erhielten 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (plus Dexamethason) alle drei Wochen. Primärer Endpunkt war die Überlebenszeit, sekundäre Endpunkte die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, die Ansprechrate und die Verträglichkeit.

Die Überlebenszeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen (8,3 Monate in der Pemetrexed-Gruppe versus 7,9 Monate in der Docetaxel-Gruppe). Auch die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und die Ansprechraten ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Verträglichkeit war allerdings in der Pemetrexed-Gruppe besser, insbesondere hämatologische Toxizitäten waren seltener:

- Neutropenien Grad 3/4: 40,2 versus 5,3%, p<0,001
- Febrile Neutropenien: 12,7 versus 1,9%, p<0,001
- Neutropenie mit Infektion: 3,3 versus 0,0%
- Einsatz Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren: 19,2 versus 2,6%, p<0,001

Aber auch Alopezien waren mit 6,4% bei Pemetrexed-Therapie im Vergleich zu 37,7% bei Docetaxel-Therapie signifikant seltener. Da eine Second-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms eine palliative Therapie ist, spielt die Verträglichkeit eine entscheidende Rolle.

#### Quellen

- Dr. W. Schütte, Halle/Saale, Prof. Dr. C. Manegold, Mannheim, Dr. M. Reck, Großhansdorf, Dr. med. M. Serke, Berlin, Dr. U. Liebers, Satellitensymposium „Therapie thorakaler Tumoren – Aufbruch in eine neue Ära“, veranstaltet von der Firma Lilly im Rahmen des 46. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Berlin, 18. März 2005.  
 Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004;22:1589–97.  
 Vogelzang NJ, et al. J Clin Oncol 2003;21:2629–30.

Bettina Polk, Stuttgart

## Endoprothetik

## Direkter Thrombin-Hemmer vier bis acht Stunden nach Operation

Bei der Thromboseprophylaxe nach Operationen geht es um die Balance zwischen Thromboseschutz und Blutungsrisiko. Mit dem oralen direkten Thrombin-Inhibitor Ximelagatran ist diese Balance am günstigsten, wenn die erste Gabe des Wirkstoffs Melagatran 4 bis 8 Stunden nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation erfolgt. Auf einem Satellitensymposium der Firma Astra Zeneca im Rahmen der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung in Mannheim wurden Studienergebnisse vorgestellt und Behandlungskosten diskutiert.

Obwohl sich Patienten während der Operation in einem prokoagulatorischen Zustand befinden und sich zu diesem Zeitpunkt schon Mikrothromben bilden können, ist die präoperative Thromboseprophylaxe nicht überall Standard. Es gibt unterschiedliche Strategien in der orthopädischen Chirurgie: In den USA beginnt die Antikoagulation 12 bis 24 Stunden nach der Operation mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Warfarin, in Europa dagegen 12 Stunden vor dem Eingriff mit dem NMH Enoxaparin (Clexane®) als Standardtherapie. Auch mit Ximelagatran/Melagatran (Exanta®; Melagatran ist der Wirkstoff und wird subkutan gegeben, Ximelagatran ein oral anwendbares Prodrug) wurden deshalb Studien mit prä- und postoperativen Behandlungsschemata bei Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen durchgeführt. In der Studie EXPRESS (Expanded prophylaxis evaluation surgery study) und METHRO-II (Melagatran for thrombin inhibition in orthopaedic surgery II) wurden Wirksamkeit und Sicherheit des präoperativen Beginns in Europa untersucht. In den EXULT-A- und EXULT-B-Studien (Exanta used to lessen thrombosis) wurde der postoperative Beginn in den USA geprüft.

Das Fazit: Je früher die Prophylaxe gegeben wurde, umso besser war der Thromboseschutz, aber umso höher war die Blutungsrate. Im Vergleich zu Warfarin war 2 x 36 mg Ximelagatran in den EXULT-Studien bei vergleichbarem Blutungsrisiko wirksamer als Warfarin (INR 2–3).

Das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigte die postoperative initiale Gabe von 3 mg Melagatran subkutan gefolgt von zweimal täglich 24 mg Ximelagatran oral bis zum elften Tag nach der Operation. In der Studie METHRO-III, an der 2788 Patienten mit elektiver Hüft- und Kniegelenkersatz-Operation teilnahmen, wurde die Therapie mit Ximelagatran/Melagatran 4 bis 12 Stunden postoperativ begonnen und war mindestens so wirksam wie die am Abend vor dem Eingriff gestartete Prophylaxe mit Enoxaparin täglich 40 mg subkutan. In beiden Behandlungsgruppen traten etwa 30 % phlebographisch nachgewiesene venöse Thromboembolien (Gesamt-VTE) und jeweils um 6 % proximale tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien (schwerwiegende VTE) auf. Eine Subgruppenanalyse dieser Studie ergab, dass das Schema mit Ximelagatran/Melagatran 4 bis 8 Stunden postoperativ Enoxaparin nicht unterlegen ist und einen vergleichbaren Schutz vor nachgewiesenen und symptomatischen Thrombosen bietet. Symptomatische oder asymptomatische Venenthrombosen wurden bei jeweils 27 % der Patienten nachgewiesen, in der Behandlungsgruppe mit Melagatran 8 bis 12 Stunden postoperativ waren es 35 %. Mit der frühen Gabe von Ximelagatran/Melagatran traten 5,5 % schwerwiegende Venenthrombosen auf und mit Enoxaparin 6,2 %. Schwere Blutungen waren unabhängig vom Zeitpunkt der Melagatran-Gabe in beiden Behandlungsgruppen mit jeweils 1,6 % gleich häufig. Der Bedarf an Bluttrans-

fusionen war auch mit Melagatran 4 bis 8 Stunden postoperativ geringer als mit dem NMH, und mehr Patienten aus der Enoxaparin-Gruppe mussten wegen der Blutungen erneut operiert werden. Die Art der Anästhesie, Creatinin-Clearance, Body-Mass-Index oder Alter hatten keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit der initialen subkutanen Melagatran-Gabe gefolgt von der fixen oralen Dosis Ximelagatran.

Pro Jahr werden in Deutschland etwa 190 000 Hüft- und Kniegelenkersatz-Operationen durchgeführt. Dabei treten unter Heparin etwa 3 % symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen auf. Die Therapie solch einer Thrombose kostet schätzungsweise 14 600,- €. Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe bei elektiven Hüft- und Kniegelenkersatz-Operationen macht nur 1,5 % von etwa 12 000,- € Gesamtkosten aus. Neben dem medizinischen Vorteil könnten mit einer Langzeitprophylaxe über 35 Tage pro vermiedener Thrombose auch 1 833,- € eingespart werden. Ein gesundheitsökonomisches Modell auf Basis der METHRO-III-Daten ergab, dass aus der Sicht der gesetzlichen Krankenkassen und des Krankenhauses sich die Behandlungskosten für Enoxaparin und Ximelagatran/Melagatran kaum unterscheiden. Im Städtischen Krankenhaus in Wismar wurden die begleitenden Prozesskosten für den Einsatz des Heparins und des Thrombin-Hemmers berechnet. Wird Ximelagatran/Melagatran statt Enoxaparin eingesetzt, könnten durch den Wegfall der regelmäßigen Thrombozytenbestimmung und der täglichen Spritzengabe in diesem Krankenhaus pro Jahr 6 800,- € eingespart werden.

## Quelle

Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Darmstadt, Dr. Patrick Mouret, Frankfurt, Prof. Dr. Stefan Willich, Berlin, Michael Kulle, Wismar, Satellitensymposium „Orale direkte Thrombin-Inhibition in der orthopädischen Chirurgie: eine Standortbestimmung“, veranstaltet von der Firma Astra Zeneca im Rahmen der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Mannheim, 25. Februar 2005.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Fortgeschrittene Parkinson-Krankheit

## Weniger motorische Fluktuationen durch kontinuierliche intestinale Levodopa-Gabe

Durch die kontinuierliche intestinale Gabe von Levodopa/Carbidopa über eine Duodenalsonde mithilfe einer tragbaren Pumpe werden gleichmäßige Levodopa-Plasmaspiegel erreicht. Dosisabhängige Fluktuationen der Beweglichkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit werden damit vermieden. Die neue Darreichungsform wurde bei einer Pressekonferenz von Orphan Europe im Rahmen des 4. Deutschen Parkinson-Kongresses vorgestellt.

Die Standardtherapie der Parkinson-Krankheit besteht in der Gabe von Levodopa in Kombination mit einem Hemmstoff der peripheren Dopadecarboxylase (z. B. Carbidopa). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nimmt jedoch die Wirkungsdauer der einzelnen Levodopa-Gabe ab und es kommt zu Wirkungsschwankungen, die mit dem Levodopa-Plasmaspiegel korrelieren, mit schmerzhaften *Peak-Dose-Dyskinesien* und andererseits *End-of-Dose-Akinesien*. Neben diesen dosisabhängigen, vorhersehbaren Fluktuationen gibt es dosisunabhängige, nicht-vorhersehbare Fluktuationen wie das On-off-Phänomen oder das plötzliche „Einfrieren“ der Bewegung (Freezing).

Verschiedene Strategien werden eingesetzt, um den dosisabhängigen Wirkungsschwankungen zu begegnen, zum Beispiel Kombinationstherapien, Verteilung der Levodopa-Gesamtdosis auf häufigere Einzelgaben, Levodopa-Retardpräparate, Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus, intermittierende subkutane Apomorphin-Gabe

Eine weitere Option für Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung ist jetzt die *kontinuierliche intestinale Gabe von Levodopa* mit einer *duodenalen Infusionspumpe*. Levodopa liegt zu diesem Zweck als Suspension in einem Gel vor (Duodopa®); 1 ml Gel enthält 20 mg Levodopa und 5 mg Carbidopa. Die Duodenalsonde wird mithilfe einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie platziert und an eine *tragbare Pumpe* angeschlossen. Diese erlaubt aus einem 100-ml-Reservoir die *kontinuierliche Gabe* von 1 bis 10 ml Gel pro Stunde in Dosierungsschritten von 0,1 ml/h sowie

die Gabe von *Bolusdosen* am Morgen oder bei intermittierend auftretenden Bewegungsstörungen. Die Morgendosis beträgt zwischen 5 und 10 ml (100 bis 200 mg Levodopa), die kontinuierliche Erhaltungsdosis 2 bis 6 ml/h. So wird ein weit gehend konstanter Levodopa-Plasmaspiegel erreicht.

Das Gel wird während einer etwa fünf-tägigen Testphase zunächst über eine *Nasoduodenalsonde* verabreicht. In dieser Phase wird die *klinische Wirksamkeit* der kontinuierlichen Levodopa-Gabe in Anlehnung an die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) evaluiert und das erforderliche *Dosierungsschema* ermittelt. Des Weiteren wird in dieser Phase die Akzeptanz und Handhabung der Pumpe durch den Patienten oder/und die betreuende Person beurteilt.

Duodopa® ist als Orphan-Drug zugelassen. Es ist indiziert bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die auf Levodopa ansprechen, aber unter schweren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien leiden und deren Beschwerden mit den anderen zur Verfügung stehenden Antiparkinsonmitteln nicht zufrieden stellend zu beherrschen sind.

In Schweden wird Duodopa® seit etwa 10 Jahren eingesetzt. Inzwischen wurden dort rund 100 Patienten auf diese Weise behandelt, im Durchschnitt etwa 4 Jahre. Nach der Umstellung auf Duodopa® kam es zu einer Zunahme der täglichen On-Zeit um durchschnittlich etwa 3 Stunden ohne Zunahme der Dyskinesien. Der Schweregrad der Dyskinesien nahm ab, ebenso die Dauer der Off-Zeit.

Unter anderem wurde in einer randomisierten Cross-over-Studie mit 24 Patienten die Monotherapie mit Duodopa® (tagsüber per Nasoduodenalsonde; nachts Levodopa-Retardtabletten) mit der bisherigen individuellen Kombinationstherapie verglichen. Am Ende der jeweils dreiwöchigen Behandlung betrug der UPDRS-Score mit der kontinuierlichen Levodopa-Monotherapie 35 Punkte, mit der konventionellen Kombinationstherapie 53 Punkte ( $p < 0,05$ ). Die verblindete Auswertung von Videoaufnahmen aus der zweiten und dritten Behandlungswoche ergab mit der kontinuierlichen Levodopa-Gabe eine Zunahme der Phasen normaler Beweglichkeit mit allenfalls geringgradigen Hypo- oder Dyskinesien von 81 % auf 100 % (Medianwerte;  $p < 0,01$ ), eine entsprechende Abnahme der Off-Phasen und keine Zunahme von schweren Dyskinesien. Die Lebensqualität wurde von den Patienten als verbessert beurteilt. Die Nebenwirkungen der kontinuierlichen Levodopa-Therapie entsprechen den bekannten Levodopa-Nebenwirkungen. Komplikationen vonseiten des Applikationssystems kamen bei den schwedischen Patienten während der durchschnittlich vierjährigen Behandlungszeit im Mittel 2,5-mal vor. In der Regel handelte es sich um eine Verstopfung der Sonde, die durch Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung beseitigt werden konnte, oder um eine Dislokation der Sonde. Seltener kam es zu Komplikationen am Stoma oder zu technischen Problemen mit der Pumpe. Zurzeit ist die Therapie mit Duodopa® noch teurer als eine orale Kombinationstherapie. Das könnte sich relativieren, falls die Patienten unter dieser Therapie länger arbeitsfähig wären – relevant vor allem für Patienten mit frühem Krankheitsbeginn. Hierzu liegen allerdings noch keine Daten vor.

## Quellen

Prof. Dr. S.-M. Aquilonius, Uppsala (Schweden), Dr. K. Eggert, Marburg, Prof. Dr. W. H. Oertel, Marburg, Pressegespräch veranstaltet von Orphan Europe beim 4. Deutschen Parkinson-Kongresses, Frankfurt/M., 4. März 2005. Nyholm D, et al. Neurology 2005;64:216–23.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk

## Non-Hodgkin-Lymphome

### Bessere Behandlungsergebnisse mit Rituximab plus zytostatische Chemotherapie

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen führt die Kombination Rituximab (MabThera®) plus konventionelle zytostatische Chemotherapie zu einer Lebensverlängerung. Bei der Rezidivtherapie profitieren jedoch nur solche Patienten von dem monoklonalen Antikörper, die primär nicht damit behandelt wurden. Rituximab gehört heute zur Standardtherapie sowohl der niedrigmalignen als auch der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome.

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen werden zwei prognostisch unterschiedliche Subtypen unterschieden:

- Hochmaligne aggressive Lymphome, z. B. diffuses großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom
- Indolente, niedrigmaligne follikuläre Lymphome

Die hochmalignen Lymphome schreiten unbehandelt rasch fort. Eine Heilung durch zytostatische Chemotherapie kann bei 30 bis 50 % der Patienten erreicht werden. Dagegen haben Patienten mit einem indolenten niedrigmalignen Lymphom unbehandelt eine Lebenserwartung von median 8 bis 10 Jahren. Bei ihnen kann die Erkrankung durch eine zytostatische Chemotherapie zwar nicht geheilt werden, sie führt jedoch zu Remissionen, deren Dauer mit der Zeit allerdings abnimmt. Eine besondere Entität mit sehr schlechter Prognose ist das Mantelzell-Lymphom.

#### Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Die früher gültige Standardtherapie bei dieser Tumorentität war die konventionelle zytostatische Chemotherapie nach dem CHOP-Schema – Cyclophosphamid (Endoxan®), Doxorubicin (Adriblastin®), Vincristin (Vincristin Bristol®), Prednison (Decortin®) – über 6 Zyklen (CHOEP-Schema: plus Etoposid [z. B. Exitop®]). Im Rahmen der MInT-Studie (MabThera® International Trial Group) wurde bei 823 Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom mit günstiger Prognose das CHOP-Schema mit der Kombination aus Rituximab (MabThera®) plus CHOP-Schema verglichen. Während allein mit dem CHOP-Schema nach 2

Jahren 68 % der Patienten eine komplette und 15 % eine partielle Remission erreichten, kamen mit der Kombination Rituximab plus CHOP-Schema 86 % der Patienten in eine Vollremission und 5 % in eine Teilremission. Auch in der Wirkung auf das progressionsfreie und das ereignisfreie Überleben erwies sich die Kombination mit Rituximab der alleinigen zytostatischen Chemotherapie überlegen.

In einer weiteren Studie (GELA-LNH 98.5) wurde bei älteren Patienten (60 bis 80 Jahre) die alleinige zytostatische Chemotherapie (8 Zyklen CHOP-Schema [21 = dreiwöchig]) mit der Kombination CHOP-Schema plus Rituximab verglichen. Durch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers konnte innerhalb von 5 Jahren das ereignisfreie Überleben von 29 % auf 47 % und das Gesamtüberleben von 45 % auf 58 % gesteigert werden. Der Behandlungsvorteil zeigte sich in allen Risikogruppen.

Auch in der Rezidivtherapie zeigte Rituximab einen günstigen Effekt, aber nur dann, wenn die Patienten primär nur mit CHOP-Schema ohne Rituximab behan-

delt worden waren. Das ereignisfreie Überleben stieg bei diesen Patienten unter der Therapie mit Rituximab von 24 % auf 58 %. Dagegen zeigten Patienten, die primär mit der Kombination CHOP-Schema plus Rituximab behandelt worden waren und jetzt ein Rezidiv entwickelten, keinen Behandlungserfolg unter der zusätzlichen Gabe des monoklonalen Antikörpers.

Eine neue therapeutische Option bei rezidivierenden diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen sind radioaktiv markierte Antikörper wie Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®). Die Therapie mit diesem Antikörper zeigte ebenso nur bei solchen Patienten eine signifikante Wirkung (Gesamtansprechrate 52 %), die primär nicht mit Rituximab behandelt wurden.

#### Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Auch beim follikulären Non-Hodgkin-Lymphom wurde Rituximab beispielsweise im Rahmen der GLSG-Hochdosis-Studie bei Patienten (<60 Jahre) in Kombination mit dem CHOP-Schema eingesetzt und mit der alleinigen CHOP-Schema-Therapie verglichen. Die Kombinationstherapie-Gruppe zeigte in der Überlebensrate und im tumorfreien Intervall bessere Ergebnisse. Gleiches gilt, wenn Rituximab zusätzlich zu dem Regime MCP – Mitoxantron (Novantron®), Chlorambucil (Leukeran®), Prednison (Decortin®H) – gegeben wird. Hier lag die Ansprechrate mit Rituximab bei 92 %, ohne Rituximab dagegen nur bei 75 %. Unter der Kombination erreichten 49 % der Patienten eine komplette Remission gegen-

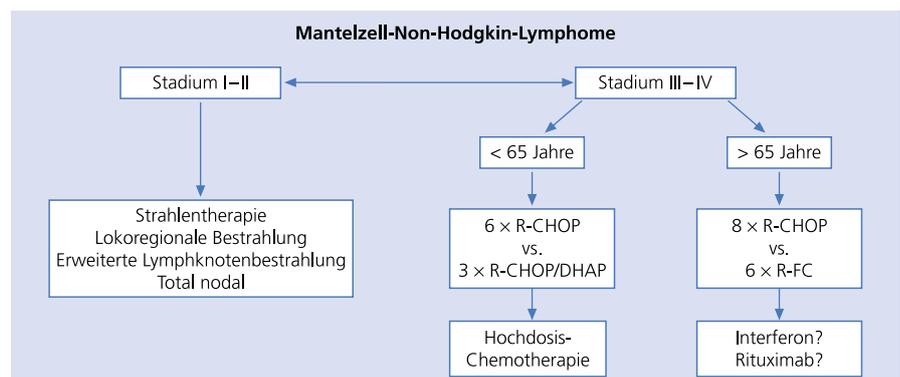


Abb. 1. Therapieempfehlungen nach Erstdiagnose eines Mantelzell-Non-Hodgkin-Lymphoms (Erläuterungen im Text)

über 25 % bei alleiniger zytostatischer Chemotherapie. Nach 30 Monaten lebten in der Rituximab-Gruppe noch 89 % der Patienten, in der MCP-Gruppe nur 75 %.

### Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom ist durch seine schlechte Prognose, eine hohe Inzidenz eines initialen Leber-Milz- und/oder Knochenmarkbefalls und eine relative Chemoresistenz charakterisiert. Die mediane Überlebenszeit betroffener Patienten beträgt 2,5 Jahre. In fortgeschrittenen Stadien wird meist eine zytostatische Chemotherapie nach dem CHOP-Schema durchgeführt.

Jetzt wurden im Rahmen einer Studie bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) zwei Therapiestrategien miteinander verglichen. Die Hälfte der Patienten erhielt 2 Zyklen CHOP-Schema, gefolgt von

einer Erhaltungstherapie mit Interferon alfa (z. B. Intron A®). Die andere Hälfte der Patienten wurde mit zytostatischer Chemotherapie nach dem DEXA-BEAM-Schema – Dexamethason (Fortecortin®), Carmustin (Carmubris®), Etoposid (Vepesid®), Cytarabin (Alexan®), Melphalan (Alkeran®) – gefolgt von Cyclophosphamid zusammen mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt. Während in der Interferon-alfa-Gruppe 62 % der Patienten eine partielle und 37 % eine komplette Remission zeigten, konnten in der Stammzelltransplantation-Gruppe 81 % der Patienten eine komplette und 17 % eine partielle Remission erreichen.

Bei der Erstdiagnose eines Mantelzell-Non-Hodgkin-Lymphoms empfiehlt sich bei Patienten (<65 Jahre) eine Therapie mit Rituximab plus CHOP-Schema über 6 Zyklen oder Rituximab

plus CHOP- und DHAP-Schema – Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (Platinex®-Lösung) – und bei Auftreten eines Rezidivs eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Bei älteren Patienten (>65 Jahre) werden 8 Zyklen Rituximab plus CHOP-Schema empfohlen, eine Alternative ist die Behandlung mit 6 Zyklen Rituximab plus Fludarabinphosphat (Fludara®)/Cyclophosphamid mit eventuell anschließender Konsolidierungstherapie mit Interferon-alfa oder Rituximab (**Abb. 1**).

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. M. Reiser, Köln, Post-Meeting der Jahrestagung 2004 der American Society of Hematology (ASH) in San Diego, „Breaking News“, Non-Hodgkin-Lymphome, Köln, 2. Februar 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie  
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

### Herausgeber

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

### Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. 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 82-294

### Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44.

Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

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

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 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. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

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

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

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

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

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

### Hinweis

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



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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