Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 5
Mai 2008

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

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

Gelistet in:
Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Therapie der Sepsis – viel Kontroverses, wenig Evidenz 151

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Jürgen K. Rockstroh, Bonn, und Annemarie Musch, Stuttgart
Raltegravir 153
Integrase als neue Zielstruktur in der HIV-Therapie

Zertifizierte Fortbildung 159

Übersicht

August Stich, Würzburg, und Martin Schlitzer, Marburg
Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria 161

Klinische Studien

HER2-positiver Brustkrebs: Länger rezidivfrei durch zusätzliche adjuvante Paclitaxel-Therapie 176
Psoriasis: Auch Kinder profitieren von Etanercept 177

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 179
Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Therapiehinweise 183
Altersabhängige Makuladegeneration – Kein Schutz durch Antioxidanzien
Lichen ruber mucosae – Neue Aspekte bei der Therapie
Antiarrhythmika – Wird Amiodaron zu häufig eingesetzt?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 186
HIV/AIDS – Raltegravir: Neue Daten bestätigen Wirksamkeit
Neurochirurgische Patienten – Wann welche antikonvulsive Therapie?
Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft – Welche Arzneistoffe kommen in Frage?
Prostata- und Mammakarzinom – GnRH-Analogon verbessert die Prognose

Impressum 190

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie der Sepsis – viel Kontroverses, wenig Evidenz

Die Symptomatik ist unspezifisch, die Diagnosestellung deshalb oft verzögert, die Pathogenese komplex und noch nicht vollständig entschlüsselt, die Therapiemöglichkeiten sind begrenzt und die Prognose ist weiterhin sehr schlecht.
Die Rede ist von der Sepsis, an der etwa 75 000 Menschen jährlich in Deutschland versterben. Daraus ergibt sich: Jeder Patient mit Verdacht auf Sepsis ist ein Notfall, der möglichst rasch einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden muss. Dazu gehören initial eine Kreislaufstabilisierung durch Catecholamine, genauer gesagt Noradrenalin, jedoch nicht ohne entsprechende Volumenoptimierung. Ebenso wichtig ist eine möglichst rasche Antibiose. Dass dabei jede Minute zählt, zeigen die Ergebnisse einer bereits vor einigen Jahren durchgeführten amerikanischen Studie, in der der Einfluss des Zeitpunkts der ersten Antibiotika-Gabe auf die Überlebenschance bei Sepsis-Patienten geprüft wurde. Wurde das Antibiotikum in der ersten Stunde nach Auftreten der ersten Symptome gegeben, lag die Überlebenschance bei 80 %, und mit jeder weiteren Stunde verzögerter Antibiotika-Therapie nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit um 10 % ab [Rivers E, et al. 2001]. Diese „Golden Hour" als kritischer Zeitfaktor der Lebensrettung wird jedoch im klinischen Alltag nicht immer eingehalten, da die Symptome einer beginnenden Sepsis oft unspezifisch sind.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe adjuvanter Therapiestrategien – aktiviertes Protein C, Hydrocortison, Immunglobuline, intensivierte Insulintherapie – im Rahmen klinischer Studien untersucht. Einige dieser Therapiekonzepte konnten in Nachfolgestudien nicht das halten, was sie in einer ersten großen randomisierten kontrollierten Studie versprochen hatten. Dies gilt sowohl für Hydrocortison [Sprung CL, et al. 2008] als auch die intensivierte Insulintherapie [Brunkhorst FM, et al. 2008].
So ließ eine intensivierte Insulintherapie nicht nur keinen Vorteil in der Sterblichkeit und beim Organversagen erkennen, sondern zeigte vielmehr einen nachteiligen Effekt, nämlich ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Enttäuschend muss man feststellen: Es gibt zurzeit kein einziges Behandlungskonzept, für das eine Letalität-senkende Wirkung mit dem höchsten Evidenzgrad, nämlich zwei großen, randomisierten kontrollierten Studien, nachgewiesen wurde. Somit bleiben nur Metaanalysen, Fall-Kontroll-Studien, retrospektive Analysen und Expertenmeinungen, um daraus konkrete Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag abzuleiten.

Für die Immunglobulin-Therapie wurden in den letzten Jahren mehrere Metaanalysen erstellt, die jedoch durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, so dass die Qualität solcher Metaanalysen kritisch hinterfragt wurde. Nach der neuesten Metaanalyse, die nach Meinung der Autoren einen wesentlichen methodischen Fortschritt beinhalten soll und deshalb als „High-Quality RCT" bezeichnet wird, dürften polyvalente Immunglobuline die Sterblichkeit bei Sepsis-Patienten signifikant verbessern, wobei ein positiver Trend von IgGAM gegenüber IgG gesehen wird [Kreymann KG, et al. 2007].

Auch die Frage, ob bei Sepsis-Patienten Hydroxyethylstärke (HES) das Risiko für ein Nierenversagen erhöht, wird leidenschaftlich kontrovers diskutiert, zumal dabei nicht nur wissenschaftliche, sondern auch kommerzielle Interessen tangiert sind. Auch hier ist die wissenschaftliche Datenlage uneinheitlich: Einerseits fehlt der wissenschaftliche Beweis, dass HES eine systematische nachteilige Wirkung auf die Nierenfunktion entfaltet und deshalb von Intensivstationen verbannt werden sollte, zum anderen ist eine potenzielle Beeinträchtigung der Nierenfunktion auch nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen, so dass es

Quellen
Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368–77.
Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:111–24.
Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125–39.
Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit Care Med 2007;35:2677–85.
Conrad C, Niess H, Jauch KW, Bruns CJ, et al. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6? Crit Care Med 2007;35:2709–13.

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

guten Gewissens unbegrenzt eingesetzt werden kann. Daraus ergibt sich als pragmatische Empfehlung eine Kombination einer kontinuierlichen kristalloiden Flüssigkeitszufuhr und HES in Bolusform, wobei HES-Präparate mit niedrigerer relativer Molekülmasse und geringem Substitutionsgrad bei einer maximalen Tagesdosis von 20 ml/kg Körpergewicht eingesetzt werden sollten. Bei manifestem Nierenversagen sind HES-Präparate jedoch streng kontraindiziert.

Wo die klassische Pharmakotherapie an ihre Grenzen stößt, entsteht Freiraum für unkonventionelle Therapieverfahren. So wurde im Rahmen einer klinischen Plazebo-kontrollierten Studie die Wirkung einer Musiktherapie bei zehn postoperativen maschinell beatmeten Patienten untersucht. Sie erhielten am ersten postoperativen Tag 15 Minuten nach Beendigung der Sedierung einen musikalischen „Cocktail", bestehend aus acht langsamen Sätzen aus Mozart-Klaviersonaten über eine Stunde mittels Kopfhörer. Evaluiert wurden unterschiedliche Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Sedierungstiefe, EEG, Serum-Konzentrationen von Somatotropin, Adrenalin, Noradrenalin, DHEA (Dehydroepiandrosteron), ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), Cortisol, Interleukin-6 und Prolactin. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede, das heißt, Mozart-Klänge führten zu einer Abnahme des Blutdrucks und des Sedierungsbedarfs und laborchemisch zu einem Anstieg von Somatotropin und DHAE und einem Abfall von Adrenalin und Interleukin-6 [Conrad C, et al. 2007]. Als Erklärung für diese Effekte vermuten die Autoren eine günstige Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse im Sinn einer Anti-Stress-Wirkung. Bleibt nur zu hoffen, dass eine solche „Ouvertüre für das Wachstumshormon" bzw. „ein Requiem für Interleukin-6" auch die Prognose quoad vitam verbessert. Doch was spricht dagegen, schon jetzt dieses sichere und nebenwirkungsfreie Therapieprinzip zu nutzen? Die Anschaffung von Kopfhörern müsste trotz aller Budgetzwänge doch noch möglich sein!

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Raltegravir

Integrase als neue Zielstruktur in der HIV-Therapie

Jürgen K. Rockstroh, Bonn, und Annemarie Musch, Stuttgart

Raltegravir (Isentress®) wurde am 21. Dezember 2007 von der EMEA zur HIV-Therapie vorbehandelter Patienten zugelassen. Entsprechend dieser Zulassung kann Raltegravir in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneistoffen bei Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation trotz antiretroviraler Therapie eingesetzt werden.
Raltegravir ist der erste Vertreter der Integrase-Hemmer, einer neuen Klasse antiretroviral wirkender Arzneistoffe. Wird die Integrase gehemmt, kann die HIV-DNS nicht mehr in die humane DNS eingebaut werden, die Replikation der HI-Viren und die Infektion neuer Zellen werden gehemmt.

Arzneimitteltherapie 2008;26:153–8.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mit der so genannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), einer Kombination von Arzneistoffen aus unterschiedlichen Klassen antiretroviral wirkender Arzneistoffe, konnte die Prognose von Patienten mit HIV-Infektion entscheidend gebessert werden. Die HAART geht auf die im Jahr 1996 im Journal of the American Medical Association veröffentlichten Empfehlungen zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten zurück [1]. Die für die HIV-Therapie zugelassenen Arzneistoffe waren damals die ersten Vertreter dreier Klassen antiretroviral wirkender Arzneistoffe. Dazu gehören die nucleosidischen und nicht nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI/NNRTI) sowie die Protease-Hemmer. Das Spektrum der zugelassenen Arzneistoffe aus diesen Klassen ist inzwischen deutlich breiter und es sind mit den Fusions- und Eintritts-Hemmern neue Arzneistoffklassen hinzugekommen.
Da es sich bei der HIV-Therapie um eine lebenslange Therapie handelt, waren und sind auch heute noch insbesondere Resistenzbildung und die teilweise schlechte Verträglichkeit der Therapie Ansporn für Forschungsaktivitäten mit dem dringenden Ziel der Weiterentwicklung der HIV-Therapie.
Ein wichtiger Fortschritt wurde am 21. Dezember 2007 mit der Zulassung von Raltegravir zur HIV-Therapie gemacht. Raltegravir ist der erste Vertreter der Integrase-Hemmer (**Abb. 1**). Neben der reversen Transcriptase und der Protease, kann nun ein drittes *viruseigenes* Schlüsselenzym im Replikationszyklus der HI-Viren gehemmt werden.

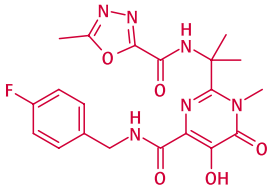


Abb. 1. Raltegravir (Isentress®)

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Raltegravir (**Abb. 1**) hemmt das viruseigene Enzym Integrase, wodurch die Integration der durch reverse Transkription aus der HIV-RNS gebildeten HIV-DNS in die humane DNS verhindert wird (**Abb. 2**) [2–4]. Die Integration der viralen DNS in die humane DNS ist für die Replikation der HI-Viren in der Wirtszelle und die Bildung neuer infektiöser HI-Viren erforderlich. Sie läuft in mehreren Schritten ab:

- Bildung des Präintegrationskomplexes durch Bindung der Integrase an die Enden der viralen DNS im Zytoplasma der Wirtszelle; die virale DNS wird hierdurch zugleich für die Integration in die Wirts-DNS ausgerichtet
- Prozessierung der viralen DNS: An beiden 3'-Enden der viralen DNS wird katalysiert durch die Integrase ein Dinucleotid herausgeschnitten, es entstehen neue reaktive 3'-Hydroxylenden
- *Strangtransfer* nach Einschleusen des Präintegrationskomplexes in den Zellkern: Der Präintegrationskomplex bindet an die Wirts-DNS, katalysiert durch die Integrase werden beide Stränge der Wirts-DNS gespalten und die HIV-DNS irreversibel über kovalente Bindungen an die nach der Spaltung freien Enden der Wirts-DNS eingebaut
- Komplettierung der Integration, das heißt dauerhafte Verschmelzung mit dem humanen Genom, mit Hilfe von Reparaturenzymen des Wirts

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh, Medizinische Universitätsklinik Bonn, Innere-Rheuma-Tropen Ambulanz, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn-Venusberg, E-Mail: Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

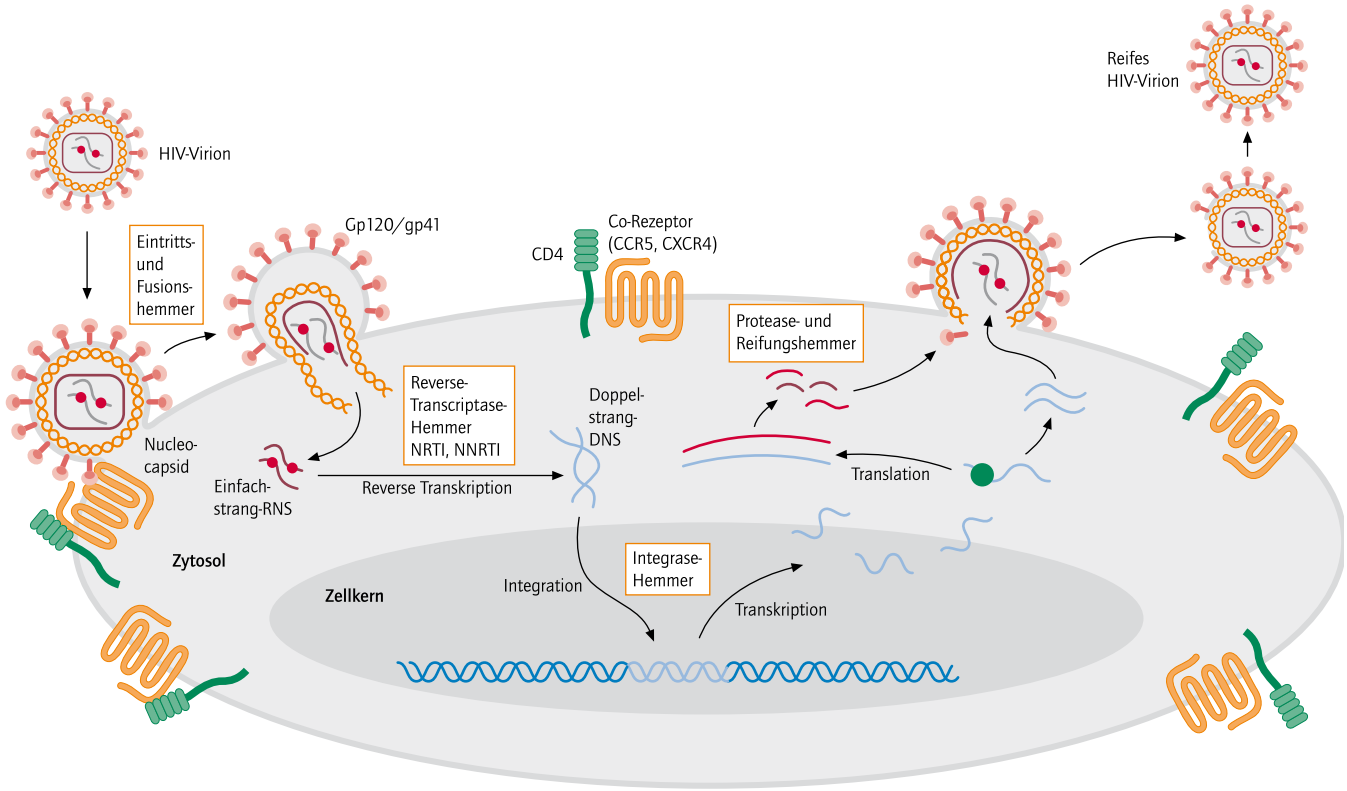


Abb. 2. Eintritt in die Wirtszelle (CD4-positiver T-Lymphozyt) und Replikationszyklus humaner Immundefizienzviren (HIV)
Die antiretrovirale Therapie setzt an unterschiedlichen insbesondere viralen Zielstrukturen an. Dazu gehören Schlüsselenzyme des HIV-Replikationszyklus, die reverse Transcriptase, Integrase und Protease, sowie das virale Hüllprotein pg120, das für die Anlagerung der HI-Viren erforderlich ist. Eine humane Zielstruktur ist der Chemokin-Corezeptor 5, den etwa 50 % der HI-Viren für ihren Eintritt in die Wirtszelle benötigen

Raltegravir bindet an den Präintegrationskomplex und hemmt den Strangtransfer kompetitiv. Die Bildung des Präintegrationskomplexes und die Prozessierung der viralen DNS werden nicht beeinflusst. Es wird vermutet, dass die unterschiedlichen katalytischen Aktivitäten der Integrase an jeweils spezifische Konformationen gebunden sind [4].

Pharmakokinetik

Raltegravir wird oral verabreicht [2]. Nach der Einnahme wird es rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wird bei Nüchterneinnahme nach etwa 3 Stunden erreicht. Bei zweimal täglicher Einnahme wird das Steady State etwa innerhalb der ersten beiden Tage erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter (Auswahl) und pharmakokinetische Variabilität von Raltegravir bei Einnahme zu einer Mahlzeit verglichen mit der Nüchterneinnahme [nach 2]

Maximale Plasmakonzentration*, C_{max} [µmol/l], Mittelwert	4,5	Nach mäßig fettreicher Mahlzeit: +5 % Nach sehr fettreicher Mahlzeit: ca. +50 % Nach fettarmer Mahlzeit: –52 %
AUC_{0-12}* [µg x h/l]	14,2	Nach mäßig fettreicher Mahlzeit: +13 % Nach sehr fettreicher Mahlzeit: ca. +50 % Nach fettarmer Mahlzeit: –46 %
Halbwertszeit+ $t_{1/2}$ [Stunden]	Etwa 9	

*Bei zweimal täglicher Einnahme von 400 mg Raltegravir
AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
+Offensichtliche, terminale Halbwertszeit; kürzere α-Phase beeinflusst sehr stark die AUC

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme scheint verglichen mit der Nüchterneinnahme die pharmakokinetische Variabilität zu erhöhen (**Tab. 1**). In den Studien, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Raltegravir untersucht wurden, wurde der Arzneistoff ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten verabreicht. Die intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik war groß.

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 83 % (Konzentrationsbereich 2–10 µmol).

Raltegravir wird über die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT), insbesondere über das Isoenzym 1A1, in der Leber glukuronidiert und anschließend über Fäzes und Urin ausgeschieden. In Studien mit radioaktiv markiertem Raltegravir wurden etwa 51 % der oral verabreichten Dosis in den Fäzes und 32 % im Urin nachgewiesen.

Bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität scheint keine Dosisanpassung erforderlich zu sein.

Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik wurden bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten im Alter zwischen 19 und 71 Jahren nicht beobachtet. Daten zur Anwendung bei Kindern liegen nicht vor.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurde verglichen mit gesunden Probanden keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik nachgewiesen. Daten zur Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor. Unverändertes Raltegravir wird nur zu einem kleinen Teil über die Nieren

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

ausgeschieden. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen waren im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Raltegravir feststellbar. Daten zur Dialysierbarkeit des Arzneistoffs liegen nicht vor. Raltegravir sollte allerdings nicht unmittelbar vor einer Dialyse verabreicht werden.

Wirksamkeit

In zwei laufenden, internationalen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien – BENCHMRK-1 und -2 – wird die Wirksamkeit von Raltegravir bei bereits vorbehandelten Patienten über insgesamt 156 Wochen untersucht (**B**locking integrase in treatment **E**xperienced patients with a **N**ovel **C**ompound against **H**IV: **MeRcK**) [2, 5–7].

In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung resistent gegenüber mindestens einem Vertreter der drei antiretroviral wirksamen Arzneistoffklassen NRTI, NNRTI und Protease-Hemmer waren und einen HIV-RNS-Wert > 1 000 Kopien/ml trotz antiretroviraler Behandlung aufwiesen.

Die Patienten erhielten jeweils zusätzlich zu einer optimierten Hintergrundtherapie im Verhältnis 2 : 1 randomisiert

- Raltegravir in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg (n = 462) oder
- Plazebo (n = 237).

Die beiden Protease-Hemmer Darunavir (Prezista®) und Tipranavir (Aptivus®), die zu Studienbeginn in einigen Ländern noch nicht zugelassen waren, konnten dennoch in den meisten Ländern in den Studien eingesetzt werden, um die bestmögliche Hintergrundtherapie durchführen zu können (in Deutschland konnte nur Tipranavir eingesetzt werden, da Teilnahme an zwei Studien nach Vorgabe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] nicht möglich ist).

Die Charakteristika der Patienten in den Behandlungsgruppen waren in der Ausgangssituation vergleichbar. Die mediane HIV-RNS-Serumkonzentration lag bei 4,5 bis 4,7 $\log_{10}$ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl lag bei 146 bis 163 Zellen/mm³. Die Patienten hatten zuvor über einen Zeitraum von im Median 10 Jahren eine antiretrovirale Therapie erhalten.

Primärer Endpunkt war die maximale Unterdrückung der Virusvermehrung nach 24 Wochen, definiert als Reduktion der HIV-RNS-Serumkonzentration unter die Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der HIV-RNS-Serumkonzentration unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml erreichten, sowie die Veränderungen der HIV-RNS-Serumkonzentration und der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 24 und 48 Wochen.

In einer vorab geplanten Zwischenanalyse nach 16 Wochen zeigte sich, dass in beiden Studien Patienten, die Raltegravir zusätzlich zu einer optimierten Hintergrundtherapie erhielten, ein besseres Therapieergebnis erreichten als die Patienten, die allein die optimierte Hintergrundtherapie bekamen (**Abb. 3**).

Den primären Endpunkt erreichten verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten der Raltegravir-Gruppe ($p < 0{,}001$; gepoolte Daten BENCHMRK-1 und -2) (**Tab. 2**).

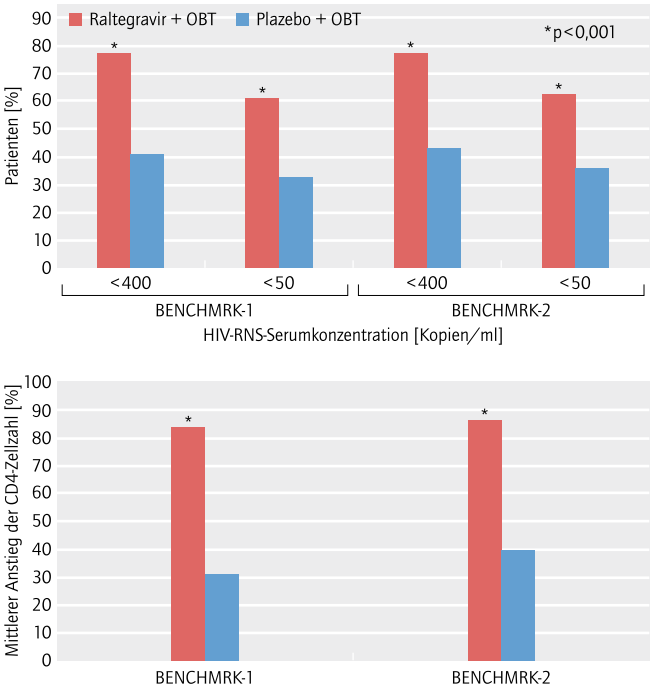


Abb. 3. Maximale Unterdrückung der Virusvermehrung (< 400 Kopien/ml bzw. < 50 Kopien/ml) und Veränderung der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert: Ergebnisse einer vorab geplanten Zwischenanalyse nach 16 Wochen Therapie in den beiden Phase-III-Studien BENCHMRK-1 und -2, in denen vorbehandelte Patienten mit HIV-Infektion Raltegravir zusätzlich zu einer bestmöglichen Hintergrundtherapie (OBT = optimized background therapy) oder bestmögliche Hintergrundtherapie und Plazebo erhielten (n =232 und n = 118 bzw. n = 230 und n = 119) [nach 5, 6]
Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der HIV-RNS-Serum-Konzentration unter die Nachweisgrenze erreichten, war in den Raltegravir-Gruppen signifikant höher als in den Plazebo-Gruppen; Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in BENCHMRK-1 37 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 26–47), in BENCHMRK-2 34 % (95%-KI 24–45)
Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl war bei den mit Raltegravir behandelten Patienten in beiden Studien größer als bei den Patienten der Kontrollgruppe (BENCHMRK-1: 83 Zellen/mm³ vs. 31 Zellen/mm³, 95%-KI 18–45; BENCHMRK-2 86 Zellen/mm³ vs. 40 Zellen/mm³, 95%-KI 26–53)

Bei den mit Raltegravir behandelten Patienten konnte zudem häufiger eine Reduktion der HIV-RNS-Serumkonzentration auf einen Wert von < 50 Kopien/ml festgestellt werden und die CD4-Zellzahl stieg deutlicher (jeweils $p < 0{,}001$; gepoolte Daten BENCHMRK-1 und -2) (**Tab. 2**).

Verträglichkeit

Nach den gepoolten Daten von drei randomisierten Studien, in denen HIV-infizierte Patienten mit der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 400 mg Raltegravir zusätzlich zu bestmöglicher Hintergrundtherapie behandelt wurden (n = 507), traten am häufigsten folgende unerwünschte Wirkungen auf (Raltegravir- versus Kontrollgruppe [Plazebo plus bestmögliche Hintergrundtherapie, n = 282]) [2, 5–8]:

- Diarrhö (16,6 %, 19,5 %)
- Übelkeit (9,9 %, 14,2 %)
- Kopfschmerzen (9,7 %, 11,7 %)
- Fieber (4,9 %, 10,3 %)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Raltegravir plus bestmögliche Hintergrundtherapie (OBT = optimized background therapy) vs. bestmögliche Hintergrundtherapie plus Plazebo: Ergebnisse nach 24 Wochen Therapie in den beiden Phase-III-Studien BENCHMRK-1 und -2 mit vorbehandelten Patienten mit HIV-Infektion (gepoolte Daten; Auswahl) [nach 2]

		Raltegravir + OBT (n = 462)	Plazebo + OBT (n = 237)
HIV-RNS < 400 Kopien/ml [%] (95%-KI)			
Alle Patienten+		75 (71–79)	40 (34–47)
Ausgangswert			
HIV-RNS [Kopien/ml]	> 100 000	64 (56–71)	18 (11–29)
	≤ 100 000	85 (81-89)	52 (44–60)
CD4-Zellzahl [Zellen/mm³]	≤ 50	62 (54–70)	21 (13–32)
	> 50 und ≤ 200	82 (76–88)	46 (35–57)
	> 200	87 (80–92)	55 (43–67)
Empfindlichkeitsscore (GSS)*	0	55 (45–64)	9 (4–19)
	1	84 (78–90)	40 (30–51)
	≥ 2	85 (78–90)	69 (56–79)
HIV-RNS < 50 Kopien/ml [%] (95%-KI)			
Alle Patienten+		63 (58–67)	34 (28–40)
Ausgangswert			
HIV-RNS [Kopien/ml]	> 100 000	47 (39–55)	15 (8–24)
	≤ 100 000	74 (69–79)	44 (36–52)
CD4-Zellzahl [Zellen/mm³]	≤ 50	44 (35–52)	17 (10–28)
	> 50 und ≤ 200	69 (61–76)	43 (33–55)
	> 200	80 (73–87)	42 (31–54)
Empfindlichkeitsscore (GSS)*	0	44 (35–54)	6 (2–15)
	1	71 (63–77)	37 (28–48)
	≥ 2	71 (63–78)	56 (43–68)
CD4-Zellzahl, mittlerer Anstieg vs. Ausgangssituation [Zellen/mm³]			
Alle Patienten+		84 (75–93)	37 (27–46)
Ausgangswert			
HIV-RNS [Kopien/ml]	> 100 000	105 (90-120)	32 (16–47)
	≤ 100 000	72 (61–83)	39 (27–51)
CD4-Zellzahl [Zellen/mm³]	≤ 50	89 (76–102)	36 (22–50)
	> 50 und ≤ 200	95 (81–109)	40 (27–52)
	> 200	64 (46–82)	34 (11–56)
Empfindlichkeitsscore (GSS)*	0	77 (56–97)	15 (2–27)
	1	86 (74–97)	35 (19–51)
	≥ 2	83 (69–98)	58 (39–77)

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; + Therapieabbruch gilt als Nichtansprechen, diese Patienten sind nicht berücksichtigt

*GSS = Genotypischer Empfindlichkeitsscore, definiert als Gesamtzahl der antiretroviralen Arzneistoffe in der bestmöglichen Hintergrundtherapie, gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten im genotypischen Resistenztest Empfindlichkeit zeigte. Wenn Darunavir und Enfuvirtid bei Patienten zum ersten Mal eingesetzt wurden, wurde Empfindlichkeit vorausgesetzt.

2,0 % der Patienten, die Raltegravir erhielten, und 1,4 % der Patienten in der Kontrollgruppe brachen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit ab.

Häufige leicht bis mäßig stark ausgeprägte, unerwünschte Wirkungen (bei ≥ 1/100 bis < 1/10 Patienten), für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde und die bei Patienten der Raltegravir-Gruppe häufiger (≥ 1 %) auftraten als bei Patienten der Kontrollgruppe, waren Schwindel, Bauchschmerzen, Flatulenz, Obstipation, Pruritus, erworbene Lipodystrophie, Hyperhidrose, Arthralgie, Müdigkeit und Schwächegefühl.

Der Zusammenhang mit berichteten *Myopathien* und *Rhabdomyolysen* ist noch nicht abschließend geklärt. Bei Patienten mit Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vorgeschichte ist daher Vorsicht geboten. Gleiches gilt für Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie der gleichzeitigen Einnahme anderer Arzneistoffe, die zu diesen Erkrankungen führen können (z. B. CSE-Hemmer).

Osteonekrosen traten insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener Erkrankung oder Langzeitbehandlung mit antiretroviral wirkenden Arzneistoffen auf. Die genaue Zahl der Fälle ist nicht bekannt.

Initial zeigten sich zunächst mehr Krebserkrankungen (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphom, hepatozelluläres Karzinom) in der Raltegravir-Gruppe, diese Beobachtung ließ sich aber mit zunehmender Beobachtungszeit nicht bestätigen.

Ausgewählte Laborwertveränderungen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Bei bestimmten Arzneistoffkombinationen wurden erhöhte Lebertransaminasen festgestellt:

- Raltegravir plus Atazanavir und/oder Tenofovir:
  Erhöhte AST- oder ALT-Serumaktivität Grad 2 bei 8,9 % und 7,4 % der Patienten in den Raltegravir-Gruppen versus 3,2 % und 6,8 % in den Plazebo-Gruppen
  Erhöhte AST- oder ALT-Serumaktivität Grad 3/4 bei 2,8 % und 3,1 % der Patienten in den Raltegravir-Gruppen versus 3,2 % und 2,3 % in den Plazebo-Gruppen
- Raltegravir plus Tipranavir:
  Erhöhte AST- oder ALT-Serumaktivität Grad 2 bei 14,3 % und 9,2 % der Patienten in den Raltegravir-Gruppen versus 8,9 % und 6,7 % in den Plazebo-Gruppen
  Erhöhte AST- oder ALT-Serumaktivität Grad 3/4 bei 3,1 % und 9,2 % der Patienten in den Raltegravir-Gruppen versus 6,7 % und 11,1 % in den Plazebo-Gruppen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Raltegravir mit Arzneistoffen, die über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem metabolisiert werden oder Substrate von P-Glykoprotein sind, sind unwahrscheinlich [2]. Raltegravir wird nicht über CYP-Enzyme metabolisiert. Es hemmt weder die CYP-Isoenzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4, noch den P-Glykoprotein-vermittelten Transport.

Auch die Enzyme UGT1A1 und 2B7 werden nicht durch Raltegravir gehemmt.

Vorsicht ist geboten, wenn Raltegravir gleichzeitig mit *starken UGT1A1-Induktoren* wie Rifampicin gegeben wird, da Raltegravir hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert wird. Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin ist die Plasmakonzentration von Raltegravir erniedrigt, ob die Wirksamkeit von Raltegravir beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Ist die gleichzeitige Gabe dieser beiden Arzneistoffe erforderlich, kann eine Verdopplung der Raltegravir-Dosis in Erwägung gezogen werden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Laborwertveränderungen (Grad 2–4) bei vorbehandelten Patienten mit HIV-Infektion [%], die in randomisierten Studien Raltegravir plus bestmögliche Hintergrundtherapie (OBT = optimized background therapy; n = 507) oder bestmögliche Hintergrundtherapie plus Plazebo (n = 282) erhielten [nach 2]

	Grenzwerte	Raltegravir + OBT	Plazebo + OBT
Gesamtbilirubin im Serum			
Grad 2	1,6–2,5 x ULN	5,3	6,7
Grad 3	2,6–5,0 x ULN	3,2	2,5
Grad 4	> 5,0 x ULN	0,8	0,0
Aspartat-Aminotransferase(AST)-Serumaktivität			
Grad 2	2,6–5,0 x ULN	9,1	5,7
Grad 3	5,1–10,0 x ULN	2,2	2,1
Grad 4	> 10,0 x ULN	0,4	0,7
Alanin-Aminotransferase(ALT)-Serumaktivität			
Grad 2	2,6–5,0 x ULN	6,9	7,8
Grad 3	5,1–10,0 x ULN	3,0	1,4
Grad 4	> 10,0 x ULN	0,6	1,1
Creatinkinase-Serumaktivität			
Grad 2	6,0–9,9 x ULN	2,2	1,4
Grad 3	10,–19,9 x ULN	2,4	1,8
Grad 4	> 20,0 x ULN	2,2	0,7

ULN = obere Normgrenze

Die gleichzeitige Gabe weniger starker UGT1A1-Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifabutin, Glucocorticoide, Johanniskraut, Pioglitazon) ist ohne Dosisanpassung möglich.

Erhöhte Raltegravir-Plasmakonzentrationen können bei gleichzeitiger Anwendung von starken *UGT1A1-Inhibitoren* (z. B. Atazanavir) auftreten. Auch bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir wurden erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Interaktionsmechanismus ist nicht bekannt. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da in Studien bei der gleichzeitigen Anwendung keine Unterschiede in der Verträglichkeit beobachtet wurden.

Arzneistoffe, die den *pH-Wert* im *Magen* erhöhen (z. B. Protonenpumpenhemmer, H_2-Antagonisten), sollten möglichst nicht zusammen mit Raltegravir angewendet werden. Bei gesunden Probanden wurden erhöhte Raltegravir-Plasmakonzentrationen bei der gleichzeitigen Gabe mit Omeprazol festgestellt. Der Einfluss einer Erhöhung des pH-Werts im Magen auf die Resorption von Raltegravir ist bei Patienten mit HIV-Infektion unbestimmt.

Indikation, Dosierung, Einsatz

Laut Zulassung ist Raltegravir in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneistoffen zur Behandlung einer HIV-Infektion bei vorbehandelten Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation trotz antiretroviraler Therapie indiziert [2].

Die zugelassene Dosis beträgt zweimal täglich 400 mg Raltegravir. Die Einnahme sollte unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

Kosten der Therapie

Eine Monatspackung Raltegravir kostet 1 062,03 Euro (Apothekenverkaufspreis). Die Tagestherapiekosten von 17,70 Euro liegen knapp unter denen für den kürzlich zugelassenen Chemokin-Corezeptor-5(CCR5)-Hemmer Maraviroc (Celsentri®; 18,35 Euro). Sie sind aber deutlich höher als beispielsweise die Kosten, die für eine Behandlung mit dem kürzlich zugelassenen Protease-Hemmer Darunavir mit nur 7,23 Euro anfallen, wobei hier noch die Ritonavir-Kosten für das Boostern des Protease-Hemmers hinzukommen.

Zusammenfassung und Bewertung

Vorbehandelten Patienten mit HIV-Infektion kann seit Mitte Dezember 2007 mit Raltegravir eine neue Behandlungsoption angeboten werden. Dies ist insbesondere für die Patienten, die mit den bislang zur Verfügung stehenden antiretroviral wirkenden Arzneistoffen das Therapieziel, die maximale Unterdrückung der Virusvermehrung, nicht (mehr) erreichen, von entscheidender Bedeutung. Hiervon betroffen sind weniger als 15 % der etwa 30 000 HIV-Infizierten in Deutschland, die eine antiretrovirale Therapie erhalten. Häufig handelt es sich um Patienten, die bereits sehr lange mit HIV infiziert sind und die gesamte Entwicklung der HIV-Therapie „erlebt“ haben.

Besonders hervorzuheben ist die eher „offene“ Formulierung des Anwendungsgebiets im Zulassungstext. Danach kann Raltegravir nicht erst bei Patienten mit Dreiklassenresistenz eingesetzt werden, sondern bereits dann, wenn trotz antiretroviraler Therapie HIV-Replikation nachgewiesen werden konnte. Dies ist auf das bislang sehr gute Verträglichkeitsprofil von Raltegravir und die ausgezeichneten virologischen Ansprechraten zurückzuführen. Hierbei ist allerdings einschränkend darauf hinzuweisen, dass die Erfahrungen mit Raltegravir bislang auf 48 Wochen beschränkt sind. Das heißt, die abschließende Beurteilung des Sicherheitsprofils von Raltegravir erfordert noch deutlich längere Behandlungszeiten bevor etwaige Langzeittoxizitäten sicher ausgeschlossen werden können.

Raltegravir kann als Sprunginnovation bezeichnet werden, es ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Zur Resistenzentwicklung gegenüber Raltegravir liegen bereits erste Daten vor, die einen ersten Einblick in die Resistenzentwicklung innerhalb dieser neuen Arzneistoffklasse geben. Typischerweise kommt es zu einer Primärmutation im katalytischen Zentrum der Integrase bei entweder Q148 (zu H, K oder R) oder N155 (zu H), in Kombination mit mindestens einer zusätzlichen sekundären Mutation (z. B. L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S, oder V151I). Die Tatsache, dass beinahe alle Patienten mit nachweisbarer Virusreplikation unter fortgesetzter Raltegravir-Therapie diese entsprechenden Mutationen entwickelt haben, deutet auf eine nicht so hohe genetische Barriere für die Resistenzentstehung hin.

Raltegravir sollte daher unbedingt in Kombination mit anderen antiretroviral aktiven Arzneistoffen eingesetzt werden (am besten auf Basis einer vorgenommenen Resistenztestung), um der Resistenzentwicklung entgegen zu wirken und so dauerhaft eine Hemmung der HIV-Vermeh-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rung zu gewährleisten. In den BENCHMRK-Studien konnte klar gezeigt werden, dass die antiretrovirale Wirkung stärker ist, wenn zusätzlich zu einem neuen Arzneistoff wie Raltegravir andere wirksame Arzneistoffe eingesetzt werden: So profitierten die Patienten besonders, wenn beispielsweise relativ neue Substanzen wie Enfuvirtid (Fuzeon®) oder Darunavir in der optimierten Hintergrundtherapie zum Einsatz kamen.
Durch den Einsatz von Raltegravir besteht also insbesondere für Patienten mit multiresistenten Viren eine echte Hoffnung, die HIV-Infektion wieder kontrollieren zu können – ein „austherapiert" gibt es nicht mehr. Allerdings sollte Raltegravir genauso überlegt und immer in Kombination mit anderen aktiven Substanzen eingesetzt werden wie andere antiretrovirale Medikamente – eine Resistenzgefahr besteht auch hier.

Raltegravir

Raltegravir (Isentress®) was approved in Europe on December 21st 2007 for the treatment of HIV in pretreated patients. The indication for the use of Raltegravir is the combination of raltegravir with other antiretroviral active agents in HIV-patients with evidence of viral replication despite being on highly active antiretroviral therapy (HAART). Raltegravir is the first licensed member of the new drug class of HIV integrase inhibitors. Inhibition of integrase prevents the covalent insertion, or integration, of unintegrated linear HIV-1 DNA into the host cell genome preventing the formation of the HIV-1 provirus and infection of new cells.

Keywords: Raltegravir, integrase inhibitor, HIV

Literatur

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. JAMA 1996;276:146–54.
2. Fachinformation Isentress®, Stand Dezember 2007.
3. Palmisano L. Role of integrase inhibitors in the treatment of HIV disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5:67–75.
4. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science 2000;287:646–50.
5. Cooper D, et al. Results of BENCHMARK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1-integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 14th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2007; Abstract 105aLB.
6. Steigbigel R, et al. Results of BENCHMRK-2, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus. 14th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2007; Abstract 105bLB.
7. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM, et al. Raltegravir: Drugs 2008;68:131–8.
8. Grinsztejn BN, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. Lancet 2007;369:1261–9.

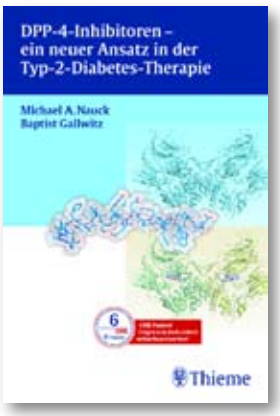
Bücherforum

DPP-4-Inhibitoren – ein neuer Ansatz in der Typ-2-Diabetes-Therapie

Von Michael A. Nauck, Baptist Gallwitz. Thieme Verlag, Stuttgart 2008. X, 99 Seiten mit 20 farbigen Abbildungen, 9 Tabellen. Kartoniert 4,95 Euro.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nimmt in Europa und weltweit weiter zu. Für die kommenden Jahre wird ein weiterer Anstieg der Zahl der Erkrankten prognostiziert.
Mit der europäischen Zulassung des ersten Inkretinmimetikums Exenatid im November 2006 und des ersten Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitors Sitagliptin im April 2007 wurden neue Therapieprinzipien eingeführt, in die teils große Erwartung gesetzt werden. Welches Therapiekonzept steckt hinter dieser neuen Substanzklasse? Welche Patienten profitieren von der neuen Behandlungsmöglichkeit? Wo sind die Limitationen?

In dem Buch „DPP-4-Inhibitoren – ein neuer Ansatz in der Typ-2-Diabetes-Therapie" bekommt der Leser eine fundierte Einführung in das Therapieprinzip der DPP-4-Inhibitoren.
Einleitend mit einem kurzen historischen Überblick wird der physiologische Hintergrund auch anhand zahlreicher farbiger Schemata erörtert. Nach den allgemeinen pharmakologischen Grundlagen werden in einem gesonderten Kapitel die speziellen pharmakologischen Aspekte der einzelnen Präparate der DPP-4-Inhibitoren besprochen. Danach folgt eine kurze Abgrenzung zu den Präparaten der Inkretinmimetika.
Einen sehr ausführlichen Überblick über die tierexperimentellen sowie klinischen Studien bekommt der Leser in der zweiten Hälfte des Buchs. Auch der Bezug zur Praxis wird nach ausführlicher Theorie nicht vergessen. Durch die Vorgabe von Algorithmen wird von den Autoren Position



zum Stellenwert der Substanzklasse in der antidiabetischen Therapie bezogen.
Fazit: Eine umfassende Einführung in die Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren für den diabetologisch tätigen Allgemeinmediziner oder Internisten.

Dr. Simone Dolderer, Heilbronn

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

Raltegravir

Integrase als neue Zielstruktur in der HIV-Therapie

Fragen zum Thema

1. Was trifft zu? In Deutschland liegt der Anteil der HIV-Infizierten, die trotz einer antiretroviralen Therapie keine maximale Unterdrückung der Virusvermehrung erreichen, derzeit bei weniger als:
A 15 %
B 30 %
C 80 %
D 5 %

2. Was trifft nicht zu? Zielstrukturen der HIV-Therapie sind u. a. die Schlüsselenzyme des HIV-Replikationszyklus:
A Integrase
B CCR-5
C Protease
D Reverse Transcriptase

3. Welche Aussage zur Integration der viralen DNS in das Wirtsgenom ist falsch?
A Die Prozessierung der viralen DNS ist ein wichtiger Schritt der Integration.
B Die Integration erfolgt in mehreren Schritten.
C Die Bildung des Präintegrationskomplexes geht der Integration in die Wirts-DNS voraus.
D Die HIV-DNS wird reversibel in die Wirts-DNS eingebaut.

4. Pharmakodynamik: Welchen Schritt der Integration hemmt Raltegravir?
A Die Prozessierung der viralen DNS
B Den Strangtransfer
C Die Bildung des Präintegrationskomplexes
D Das Einschleusen der viralen DNS in den Zellkern des Wirts

5. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft nicht zu?
A Die Halbwertszeit beträgt etwa 9 Stunden.
B Raltegravir wird über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme abgebaut.
C Raltegravir liegt im Plasma zu etwa 83 % gebunden an Plasmaproteine vor.
D Gleichzeitige Nahrungsaufnahme scheint gegenüber der Nüchterneinnahme die pharmakokinetische Variabilität zu erhöhen.

6. Welche Aussage zu Wechselwirkungen ist richtig?
A Die Enzyme Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und 2B7 werden durch Raltegravir gehemmt.
B Wechselwirkungen mit Inhibitoren von P-Glykoprotein sind sehr wahrscheinlich.
C Raltegravir hemmt CYP3A4.
D Bei gleichzeitiger Gabe mit UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin) ist Vorsicht geboten.

7. Welche Aussage zu den Phase-III-Studien trifft zu?
A Primärer Endpunkt war die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze von < 50 Kopien/ml.
B Die Patienten, die nur die optimierte Hintergrundtherapie erhielten, zeigten einen deutlicheren Anstieg der CD4-Zellzahl als die Patienten der Raltegravir-Gruppen.
C Eine Viruseradikation gelang nur bei Patienten der Raltegravir-Gruppen.
D Patienten, die Raltegravir erhielten, erreichten signifikant häufiger eine maximale Unterdrückung der Virusvermehrung verglichen mit der Kontrollgruppe.

8. Verträglichkeit: Welche unerwünschte Wirkung gehört nicht zu den in drei randomisierten Studien am häufigsten berichteten?
A Lipodystrophie
B Diarrhö
C Übelkeit
D Kopfschmerzen

9. Indikation: Was trifft zu? Raltegravir ist
A zugelassen zur Therapie vorbehandelter Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation.
B zugelassen zur Salvage-Therapie.
C zugelassen in einer Dosis von dreimal täglich 400 mg.
D zugelassen zur Postexpositionsprophylaxe.

10. Welche Aussage ist richtig?
A Bislang wird von einer hohen genetischen Barriere für die Resistenzentstehung ausgegangen.
B Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn zusätzlich andere aktive antiretrovirale Arzneistoffe gegeben wurden.
C Langzeittoxizitäten können ausgeschlossen werden.
D Eine Anwendung ist laut der Zulassung nur bei Patienten mit Dreiklassenresistenz indiziert.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 3
1 D, 2 C, 3 C, 4 D, 5 D, 6 B, 7 C, 8 B, 9 B, 10 B

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

Lernen + Punkten mit der AMT

Raltegravir

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (**Nr. 132391**) und von der Bundesapothekerkammer (**BAK 2007/358**) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Mai 2008 bis 15. Juni 2008)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Juni 2008** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria

*August Stich, Würzburg, und Martin Schlitzer, Marburg**

Seit Beginn ihrer Entwicklung hat sich die Menschheit mit der Malaria auseinanderzusetzen. Das Arsenal der zum medikamentösen Kampf gegen die Parasiten zur Verfügung stehenden Arzneistoffe ist vergleichsweise begrenzt. Es handelt sich um die 4-Aminochinoline Chloroquin und Amodiaquin, die Arylaminoalkohole Chinin, Mefloquin und Lumefantrin, Dihydroartemisinin und seine beiden Prodrugs Artemether und Artesunat, die Folsäureantagonisten-Kombination Sulfadoxin/Pyrimethamin sowie das 8-Aminochinolin Primaquin. Relativ neu ist die Kombination Atovaquon/Proguanil mit einem neuartigen Wirkungsprinzip. Auch manche Antibiotika, vor allem Doxycyclin und Clindamycin, haben eine antiplasmodiale Wirkung.

In dieser Übersicht werden Struktur, Wirkungs- und Resistenzmechanismen sowie klinische Wirksamkeit der derzeit gebräuchlichen Malariatherapeutika dargestellt.

Arzneimitteltherapie 2008;26:161–75.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Malaria wird durch eine Infektion mit Protozoen der Gattung Plasmodium verursacht (siehe **Kasten**). Von den über hundert Plasmodienarten gelten vier als humanpathogen und führen zu spezifischen Krankheitsbildern: P. malariae (Malaria quartana), P. vivax, P. ovale (beide Erreger der Malaria tertiana) und P. falciparum (Malaria tropica, die gefährlichste Form der Malaria). Diese Parasiten sind über weite Gebiete des tropischen Afrikas, Südostasiens, Indiens, der pazifischen Inseln sowie Süd- und Mittelamerikas verbreitet. P. falciparum ist die vorherrschende Spezies in Afrika, aber auch in vielen Regionen Südostasiens und Lateinamerikas. P. vivax findet man im gesamten Verbreitungsraum der Malaria, besonders häufig in Indien, Südostasien und Südamerika [11, 87, 128, 211, 224]. P. malariae ist ebenfalls im gesamten Verbreitungsgebiet der Malaria anzutreffen, ist aber insgesamt selten. Infektionen mit P. ovale werden vor allem aus West-Afrika, aber auch dem Mittleren Osten, dem Indischen Subkontinent und aus Südostasien berichtet. Neuere Untersuchungen, die auf PCR-Ergebnissen anstelle von lichtmikroskopischen Untersuchungsverfahren beruhen, zeigen, dass Infektionen mit P. malariae und P. ovale (oft in Form von Mischinfektionen) häufiger vorkommen als zuvor angenommen [157].

Pathogenese und Krankheitsbild

Die Infektionen mit P. vivax, P. ovale und P. malariae erzeugen ein schweres fieberhaftes Krankheitsbild. Durch den zyklischen Zerfall von parasitierten Erythrozyten kommt es zur Freisetzung von Hämozoin und verschiedenen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), die für die intermittierenden Fieberschübe sowie die Kopf- und Gliederschmerzen verantwortlich sind. Malaria tertiana und quartana führen nur selten zu lebensbedrohlichen Komplikationen. Letale Verläufe durch Milzruptur und akutes Lungenversagen (ARDS = Acute respiratory distress syndrome) sind beschrieben. Bei der Malaria quartana wird auch ein Zusammenhang mit chronischen Nephropathien diskutiert, der aber nicht gesichert scheint. Dagegen ist die Infektion mit P. falciparum eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Hauptgefahren lassen sich auf zwei Pathomechanismen zurückführen:

- Der Parasitämie sind bei P. falciparum nach oben keine Grenzen gesetzt; bei schweren Verläufen können ≥ 15 % aller Erythrozyten befallen sein. Es entwickelt sich eine massive inflammatorische Antwort mit extrem hohen Zytokinkonzentrationen, die in ein allgemeines Entzündungssyndrom (SIRS = Systemic inflammatory response syndrome) einmünden kann. Innerhalb von 48 Stunden werden befallene Erythrozyten zerstört, was zum Bild einer hämolytischen Anämie führt. Die schwere Anämie ist besonders in Afrika eine häufige Todesursache kleiner Kinder und schwangerer Frauen.
- Die Plasmodien exprimieren auf der Erythrozytenoberfläche Proteine (insbesondere PfEMP1 = Plasmodium falciparum erythrocyte membrane-protein 1), die mit verschiedenen membranständigen Rezeptoren anderer Zellen interagieren, um der Milzpassage während der Zirkulation im Blut zu entgehen. Parasitierte Erythrozyten verklumpen mit anderen Blutzellen (Rosetting) oder adhärieren am Endothel der Endstrombahn (Zytoadhärenz). Die Folge ist in beiden Fällen eine Perfusionsstörung der Kapillaren (Sequestration). Dies führt bei ausgeprägtem Befall zu einer hypoxischen Schädi-

Priv.-Doz. Dr. August Stich, Tropenmedizinische Abteilung, Missionsärztliche Klinik gGmbH, Salvatorstr. 7, 97074 Würzburg, E-Mail: stich@missioklinik.de
Prof. Dr. Martin Schlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 35032 Marburg, E-Mail: schlitzer@staff.uni-marburg.de

**Modifizierte Fassung aus: Chemother J 2008;17:37–56.*

Parasitologische Grundlagen

Die für den Menschen infektiösen Stadien der Protozoen siedeln in den Speicheldrüsen weiblicher Anopheles-Mücken und gelangen durch den Stich dieser Insekten in den Blutkreislauf des Menschen (**Abb. 1**). Das erste Erregerstadium, die so genannten Sporozoiten, verschwinden innerhalb von bereits 30 Minuten aus dem Blutkreislauf. Sie dringen in Leberzellen des Wirts ein und können so dessen Immunsystem entgehen. Aus jedem Sporozoiten entwickelt sich ein Gewebsschizont, aus dem nach ein bis zwei Wochen unter Zerstörung der befallenen Leberzelle bis zu 30 000 Merozoiten freigesetzt werden. Diese werden in den Blutstrom freigesetzt und befallen Erythrozyten, von deren Hämoglobin sie sich ernähren und in denen sie sich teilen (erythrozytäre Schizogonie). Zunächst entstehen die so genannten Ringformen, die sich dann über das Trophozoitenstadium zu Schizonten entwickeln. Nach einer charakteristischen Zeitspanne von 48 (P. falciparum, P. vivax, P. ovale) bzw. 72 Stunden (P. malariae) kommt es zur Lyse der befallenen Erythrozyten. Die dadurch freigesetzten Merozoiten befallen weitere Erythrozyten; ein neuer asexueller Vermehrungszyklus beginnt. Nach mehreren solcher asexueller Vermehrungszyklen differenzieren sich einige Merozoiten zu geschlechtlichen Formen, den Mikro- und Makrogametozyten, die von den blutsaugenden Insekten bei einer erneuten Blutmahlzeit aufgenommen werden und danach im Insekt in den sexuellen Vermehrungszyklus eintreten. Bei P. vivax und P. ovale können einige Dauerformen, die so genannten Hypnozoiten, in der Leber zurückbleiben und dann noch nach Monaten oder Jahren zu einem Rückfall der Erkrankung führen [11, 78, 128].

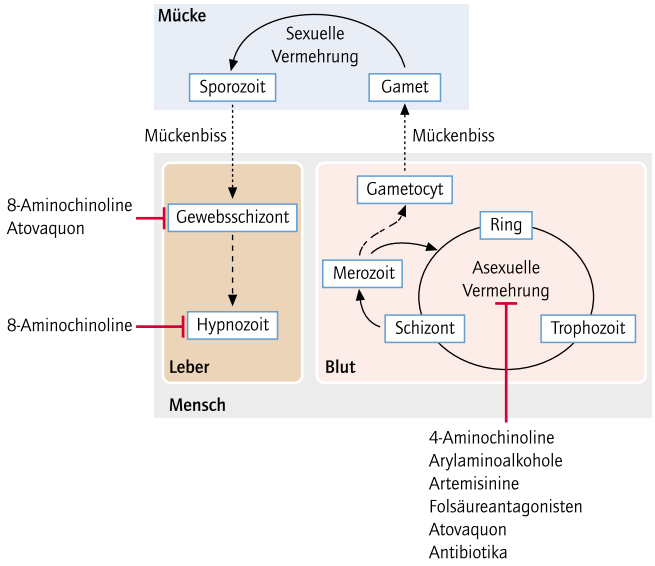


Abb. 1. Vermehrungszyklus der Malariaparasiten: Verschiedene Substanzen wirken auf unterschiedliche Entwicklungsstadien der Parasiten

gung innerer Organe, besonders von Gehirn, Lunge und Nieren, und einer schweren Gewebsazidose. Nur ein frühzeitiger Einsatz antiplasmodialer Substanzen kann dieses Geschehen verhindern.

Klinisch zeigt sich die Malaria zunächst als fieberhaftes Krankheitsbild. Der rasche Anstieg der Körpertemperatur führt häufig zu heftigem Schüttelfrost, bei Kindern mitunter zu zerebralen Krampfanfällen. Patienten klagen über starke Kopf- und Gliederschmerzen, häufig auch über Durchfall. Charakteristisch ist – im Gegensatz zu vielen möglichen Differenzialdiagnosen – das Fehlen von Lokalsymptomen wie Hautausschlag, Lymphknotenschwellungen oder respiratorischen Symptomen. Bei der Malaria tropica kann sich auf dem Boden eines SIRS oder den Folgen der Kapillarsequestration eine Schädigung innerer Organe abzeichnen: Bewusstlosigkeit und Koma (zerebrale Malaria), interstitielles Lungenödem mit ARDS, Nierenversagen (komplizierte Malaria).

Die Malaria tropica sollte stationär behandelt werden. Die Kriterien für eine „komplizierte Malaria tropica“ nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG) sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [63].

Tab. 1. Kriterien für eine „komplizierte Malaria tropica“

Akute Lebensgefahr und sofortige Intensivtherapie bei mindestens einem der folgenden Befunde:
Bewusstseinseintrübung, zerebraler Krampfanfall
Respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
Hypoglykämie (Blutzucker < 40 mg/dl)
Schocksymptomatik
Spontanblutungen
Azidose (base deficit > 8 mmol/l), Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l)
Bedrohlicher Verlauf mit der Notwendigkeit engmaschiger Kontrollen bei folgenden Befunden:
Schwere Anämie (Hb < 8 g/dl)
Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Creatinin > 2,5 mg/dl oder im Verlauf rasch steigende Creatinin- oder Cystatin-C-Werte)
Transaminasenerhöhung (> 3-fach erhöht)
Ikterus (Bilirubin > 3 mg/dl bzw. > 50 µmol/l)
Hyperparasitämie (> 5 % der Erythrozyten von Plasmodien befallen oder > 100 000 Plasmodien/µl)

Therapiestrategien

Malaria ist ein infektiologischer Notfall. Eine antiparasitäre Therapie muss nach Diagnosestellung sofort eingeleitet werden. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach dem diagnostizierten Erreger, dem klinischen Schweregrad der Malaria sowie den Vorerkrankungen des Patienten. Der wesentliche Entscheidungsalgorhithmus ist in **Abbildung 2**, die Dosierung der in Deutschland verwendeten Therapeutika in **Tabelle 2** dargestellt.

Die Therapie der akuten Malaria tertiana und quartana ist vergleichsweise einfach und kann in der Regel ambulant erfolgen. Grundlage ist auch heute noch Chloroquin, auch wenn für P. vivax bereits Resistenzen, besonders aus dem südostasiatischen Raum, gemeldet sind. Problematisch ist die Eradikation der Hypnozoiten bei Infektionen durch P. vivax und P. ovale (Malaria tertiana), die mit Primaquin durchgeführt werden muss. Dieses Medikament ist schwer erhältlich und beim Vorliegen eines Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangels, der besonders bei der südeuropäischen und afrikanischen Bevölkerung häufiger vorkommt, wegen der Gefahr akuter hämolytischer Krisen kontraindiziert.

Die Therapie der Malaria tropica sollte in Deutschland unter stationären Bedingungen erfolgen. Drei Medikamente bieten sich für die orale Therapie der unkomplizierten Verlaufsform an, von denen Artemether/Lumefantrin das geringste

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

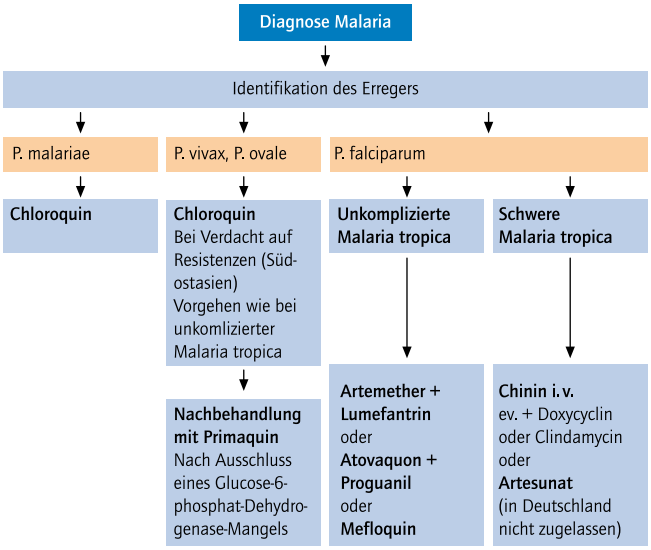


Abb. 2. Entscheidungsalgorhithmus zur Therapie der Malaria

Nebenwirkungsspektrum bei gleichzeitig schnellstem Wirkungseintritt aufweist.

Bei komplizierten Verlaufsformen nach den eingangs dargestellten Kriterien ist die stationäre Behandlung unumgänglich und meist sogar eine intensivmedizinische Versorgung erforderlich. Spätestens bei solchen Patienten sollte eine schnelle Rücksprache zum nächstgelegenen tropenmedizinischen Behandlungszentrum (Adressen über www.dtg.org) erfolgen, mit dem die Therapiestrategie eng abzusprechen ist. Die intravenöse Chinin-Gabe, in der Regel in Kombination mit Doxycyclin oder Clindamycin, ist die einzige in Deutschland zugelassene Therapie der schweren Malaria. Im internationalen Vergleich wird die Gabe von parenteralen Artemisininderivaten als mindestens gleichwertig angesehen, allerdings gibt es für die intravenöse Gabe bis heute weltweit kein zugelassenes nach GMP-Kriterien hergestelltes Präparat (GMP = Good manufacturing practice). Ein solches, nach den Qualitätsstandards der Industriestaaten hergestelltes Präparat befindet sich in der klinischen Entwicklung. Eine Phase-I- und eine erste Phase-II-Studie wurden erfolgreich abgeschlossen. Es besteht die Hoffung, dass dieses Artesunat-Präparat ab 2008 auch in Deutschland in besonderen Fällen für die Therapie verfügbar gemacht werden kann [T. Zoller, pers. Mitteilung].

Prophylaxe

Grundlage jeder Prophylaxe einer Malariainfektion ist der Schutz vor infektiösen Moskitostichen, die *Expositionsprophylaxe*. Wird diese intensiv betrieben, lässt sich das Risiko einer Malaria mindestens um den Faktor 10 senken. Im Wesentlichen besteht die Expositionsprophylaxe in der Kombination der in **Tabelle 3** zusammengefassten Maßnahmen.

Der Einsatz von Medikamenten in der Malariaprophylaxe richtet sich nach dem Expositionsrisiko, das in den Malariaregionen unterschiedlich ist und zusätzlich vom individuellen Verhalten des Reisenden abhängig ist. Eine Entscheidungshilfe bietet die Karte der DTG (http://www.dtg.org/laender.html). Empfehlungen zum Einsatz der Chemoprophylaxe wägen das Risiko einer Malariainfektion – definiert, aber schwer messbar als parasitäre Inokulationsrate (PIR) – mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen durch die zur Anwendung kommenden Medikamente ab.

Tab. 2. Dosierung der in Deutschland zur Therapie der Malaria von der DTG empfohlenen Medikamente für Erwachsene

Chloroquin	Zu Beginn Nach 6, 24, 48 h	10 mg/kg KG 5 mg/kg KG
Artemether/ Lumefantrin	Zu Beginn Nach 8 h Tag 2 Tag 3	80 mg/480 mg (entspr. 4 Tbl. Riamet®) 80 mg/480 mg 2 x 80 mg/480 mg 2 x 80 mg/480 mg
Atovaquon/ Proguanil		1 000 mg/400 mg tägl. für 3 Tage (entspr. 4 Tbl. Malarone®)
Mefloquin	Zu Beginn Nach 6 h Nach 12 h	750 mg (entspr. 3 Tbl. Lariam®) 500 mg (entspr. 2 Tbl. Lariam®) 250 mg (entspr. 1 Tbl. Lariam®) (nur bei KG über 60 kg)
Chinin	Zu Beginn Danach Orale Dosierung	7 mg/kg KG über 30 min 10 mg/kg KG über 4 h, 3 x tägl. für 7 Tage 3 x 10 mg/kg KG
Doxycyclin (nur in Kombination mit Chinin)		100 mg i. v. oder oral 2 x täglich für 7 Tage
Clindamycin (nur in Kombination mit Chinin)		10 mg/kg KG 2–3 x tägl. für 7 Tage
Primaquin		30 mg/d über 14 Tage

Deutschland: zugelassen sind: Chloroquin, Mefloquin, Artemether/Lumefantrin, Atovaquon/Proguanil, Chinin, Proguanil. Die Hersteller von Primaquin und Halofantrin haben auf die Zulassung verzichtet; Halofantrin ist noch bis zum 30. Juni 2008 verkehrsfähig

Tab. 3. Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe der Malaria

Aufenthalt im Freien bei Dämmerung und Dunkelheit meiden
Verwendung langer, heller Kleidung
Benutzung von Repellenzien
Moskitosichere Räume (Klimaanlagen, Räucherspiralen)
Einsatz von Moskitonetzen, die möglichst mit einem Insektizid (Pyrethroide wie Permethrin oder Deltamethrin) imprägniert sein sollten

Tab. 4. Prophylaxe bei Erwachsenen

	Dosis	Beginn	Ende
Chloroquin	2 x 150 mg pro Woche	1 Woche vorher	4 Wochen danach
Atovaquon/ Proguanil	250 mg Atovaquon täglich 100 mg Proguanil täglich	1–2 Tage vorher	1 Woche danach
Mefloquin	250 mg pro Woche	2–3 Wochen vorher*	4 Wochen danach
Doxycyclin**	100 mg täglich	1–2 Tage vorher	4 Wochen danach
Primaquin**	30 mg täglich	1 Tag vorher	1 Woche danach

*um die Verträglichkeit zu testen; ** nicht für diese Indikation zugelassen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Prophylaxe bei Kindern

	< 6 kg KG	6–10 kg KG	10–16 kg KG	16–25 kg KG	25–45 kg KG	> 45 kg KG
Chloroquin, 150 mg	1/4 Tablette	1/2 Tablette	3/4 Tablette	1 Tablette	1 1/2 Tablette	2 Tabletten
Proguanil/Atovaquon, 62,5/25 mg	–	–	1 Tablette	1 1/2 Tabletten	2–3 Tabletten	1 Erwachsenentablette
Mefloquin, 250 mg	–	1/4 Tablette	1/4 Tablette	1/2 Tablette	3/4 Tablette	1 Tablette
Doxycyclin, 100 mg*/**	–	–	–	–	1 Tablette	1 Tablette
Primaquin, 15 mg**	1/8 Tablette	1/4 Tablette	1/2 Tablette	3/4 Tablette	1 Tablette	1 1/2 Tabletten
Proguanil, 100 mg	1/4 Tablette	1/2 Tablette	3/4 Tablette	1 Tablette	1 1/2 Tabletten	2 Tabletten

*nur für Kinder ≥ 12 Jahre; ** in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen

Für Deutschland maßgeblich sind die alljährlich, bei Bedarf auch häufiger aktualisierten Empfehlungen der DTG, die sehr differenziert für alle Malaria-endemischen Länder ausgearbeitet und über www.dtg.org in der jeweils gültigen Fassung abrufbar sind. Die **Tabellen 4** und **5** geben deshalb nur einen Überblick über die in Deutschland empfohlenen Wirkstoffe und ihre Dosierung.

Wirkstoffe

Im Folgenden werden die wichtigsten Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria dargestellt, geordnet entweder nach strukturellen Gesichtspunkten oder ihrer Zielstruktur. Die Ausführungen zur Aktivität und Wirksamkeit der Wirkstoffe beziehen sich immer auf Plasmodium falciparum, den Erreger der Malaria tropica.

4-Aminochinoline

Alle 4-Aminochinoline zeichnen sich durch eine basische Seitenkette an der Aminogruppe in der 4-Position des Chinolinrings sowie durch einen Chlorsubstitutenten in der 7-Position des Chinolinrings aus.

Der Wirkungsmechanismus der 4-Aminochinoline ist immer noch nicht vollständig geklärt, obwohl sie seit über 60 Jahren in der Malariatherapie verwendet werden [69, 174, 236]. Konsens besteht offenbar darüber, dass 4-Aminochinoline mit dem Abbau von Hämoglobin im Parasiten interferieren. Während seines intraerythrozytären Wachstums nimmt der Parasit große Mengen Hämoglobin auf und baut den Proteinanteil in der Nahrungsvakuole zu kleinen Peptiden (und Aminosäuren?) ab. Übrig bleibt dabei der Häm-Anteil, der durch Oxidation des zweiwertigen zum dreiwertigen Eisen zum Ferriprotoporphyrin IX wird. Ferriprotoporphyrin IX stellt für den Parasiten eine Art Giftmüll dar, dessen er sich durch eine nichtenzymatische Polymerisation (es gibt keine Hämpolymerase, wie in vielen Lehrbüchern noch immer zu lesen ist!) entledigt. Produkt dieses Vorgangs ist das Hämozoin, das mikroskopisch sichtbare Malariapigment [20, 38, 209]. Wie Ferriprotoporphyrin IX den Parasiten schädigt, ist nicht klar. Membranschädigungen und die Erzeugung oxidativen Stresses könnten hier eine Rolle spielen.

In der Nahrungsvakuole herrschen mit einem pH-Wert von 5,18 [127] vergleichsweise saure Bedingungen. Unter diesen Bedingungen liegt Chloroquin (**Abb. 3**) in zweifach protonierter Form als Dikation (**Abb. 3**) vor. Aufgrund seiner zweifach positiven Ladung ist das Chloroquin-Dikation nicht in der Lage, die Nahrungsvakuole zu verlassen und erreicht dort eine um mehrere Zehnerpotenzen höhere Konzentration als im Plasma. 4-Aminochinoline bilden stabile Komplexe mit Ferriprotoporphyrin IX und erhöhen so die Zahl nicht-polymerisierter Ferriprotoporphyrin-IX-Moleküle, was dann letztendlich zum Absterben der Parasiten führt (**Abb. 3**) [82]. Nach einer neueren, zumindest in sich schlüssigen, Theorie sollen Ferriprotoporphyrin-IX-Chloroquin-Komplexe auf eine nicht näher beschriebene Membranzielstruktur wirken und durch Calcium-Freisetzung zu einer vorzeitigen Verklumpung der Transportvesikel, die Hämoglobin zur Nahrungsvakuole transportieren, führen. Ein ordnungsgemäßer Hämoglobinabbau ist in diesen Vesikeln dann nicht mehr möglich [73].

Die Mutation (K76T) im *pfcrt*-Gen führt zur Resistenz gegenüber Chloroquin. Dieses Gen kodiert für den so genannten Chloroquin-Resistenz-Transporter (CRT), ein Protein der „Drug/Metabolite-Transporter"-Superfamilie. Dieses Protein befindet sich in der Membran der Nahrungsvakuole, seine physiologische Rolle ist unbekannt. Im Wildtyp des Chloroquin-Resistenz-Transporters befindet sich in der Position 76 in der vermuteten Substratbindungsregion ein Lysin, dessen Seitenkette bei den in der Nahrungsvakuole herrschenden pH-Bedingungen positiv geladen ist (**Abb. 3**). Diese positive Ladung verhindert den Zutritt des zweifach positiv geladenen Chloroquin-Dikations zur Substratbindungsregion des CRT-Proteins. Durch den Austausch der basischen Aminosäure Lysin gegen Threonin (K76T), eine Aminosäure mit neutraler Seitenkette, fällt diese Abstoßung weg und Chloroquin kann die Nahrungsvakuole verlassen [37, 106, 107, 129, 246, 252]. Zusammen mit der K76T-Mutation im *pfcrt*-Gen wird eine Mutation (N86Y) koselektioniert, und zwar im *pfmdr1*-Gen, das für den Membrantransporter MDR1 (MDR = Multi drug resistance) kodiert. Diese Mutation hat wohl nur einen untergeordneten Einfluss auf den Grad der Chloroquin-Resistenz, beeinflusst aber die Empfindlichkeit der Parasiten gegen verschiedene Arylaminoalkohole und Artemisinine [154].

Chloroquin

Nach seiner breiten Einführung in den 1950er Jahren wurde Chloroquin das bedeutendste Malariamedikament überhaupt. Es war einfach anzuwenden, gut wirksam, gut verträglich und aufgrund seines niedrigen Preises überall zu haben. Chloroquin hatte entscheidenden Anteil daran,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

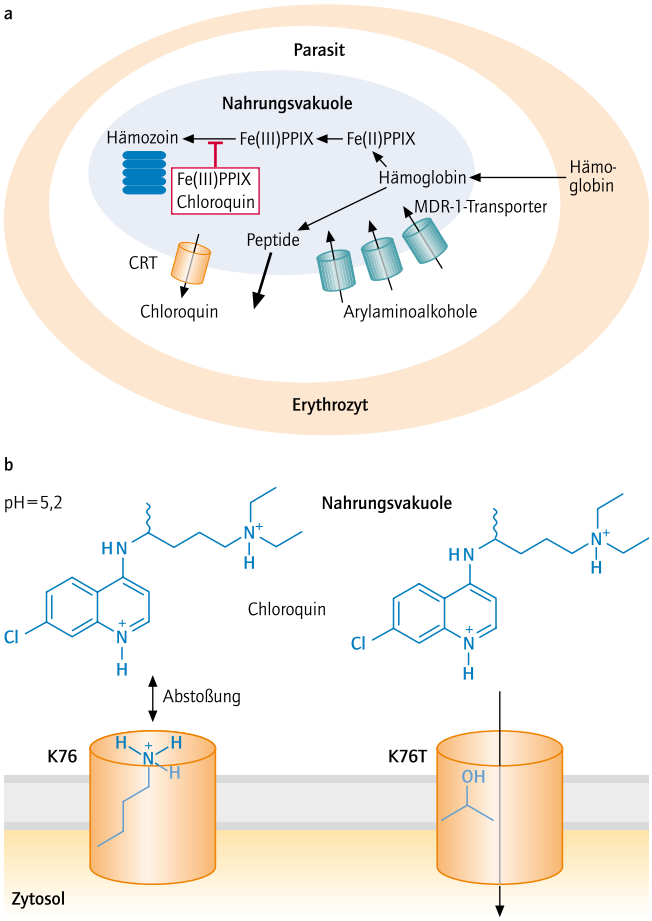


Abb. 3. Chloroquin bildet Komplexe mit Ferriprotoporphyrin IX (Fe[III]PPIX), die den Parasiten schädigen (a).
In Chloroquin-resistenten Parasiten wird Chloroquin über den Chloroquin-Resistenz-Transporter (CRT) aus der Nahrungsvakuole ausgeschleust: Die in Chloroquin-sensiblen Parasiten vorhandene Abstoßung zwischen der positiv geladenen Seitenkette von Lysin in Position 76 und dem Chloroquin-Dikation fällt durch den Austausch der basischen Aminosäure Lysin gegen die neutrale Aminosäure Threonin weg (b).
In Parasiten, die gegen Arylaminoalkohole resistent sind, werden diese durch vermehrt vorkommende MDR-1-Transporter in die Nahrungsvakuole transportiert (MDR: Multi drug resistance) (a).

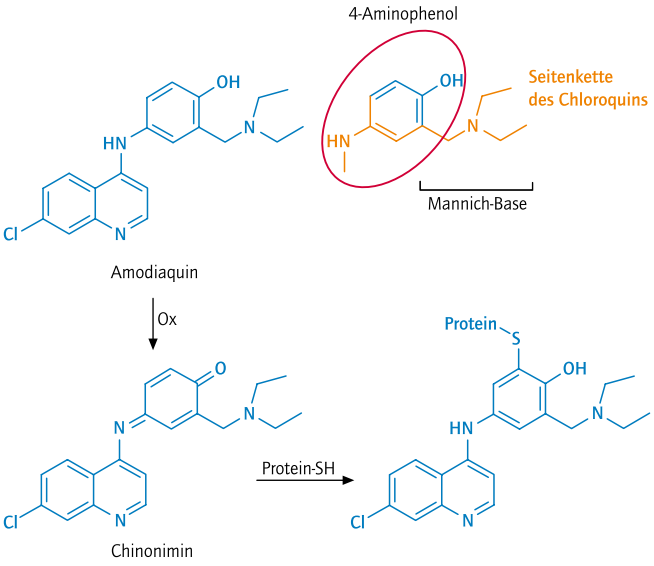


Abb. 4. Amodiaquin weist eine Mannich-Base-Partialstruktur auf. Durch Oxidation der 4-Aminophenol-Teilstruktur entstehen toxische Chinonimine.

dass die Malaria in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zurückgedrängt oder in einigen Gebieten sogar ausgerottet werden konnte [258]. Chloroquin ist gegen empfindliche Stämme gut wirksam (IC_{50} = 15 nM gegen den 3D7-Stamm) [149] und im Allgemeinen gut verträglich. Chloroquin gilt als sicher in der Schwangerschaft sowie bei kleinen Kindern. Eine ungefährliche, aber unangenehme Nebenwirkung ist Juckreiz, besonders bei Personen afrikanischer Herkunft. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten erst bei höheren Dosen oder bei langdauernder Anwendung (kumulative Dosen von etwa 100 g) auf. So sind bei langjähriger Chloroquin-Einnahme irreversible Schäden der Retina und des Sehnerven beschrieben. Das beinahe auf das gesamte Verbreitungsgebiet der Malaria ausgedehnte Vorkommen resistenter P.-falciparum-Stämme hat die Bedeutung von Chloroquin stark reduziert. Insgesamt wird die Häufigkeit Chloroquin-resistenter P.-falciparum-Stämme auf 80 % geschätzt [81], in einzelnen Regionen liegt sie noch deutlich höher [188]. Solche resistenten Isolate weisen mediane IC_{50}-Werte von 330 bis 375 nM auf, was deutlich über der bei 100 nM angesiedelten Resistenzgrenze liegt. Im aktuellen WHO-Bericht über die Resistenzsituation bei den einzelnen Malariatherapeutika [259] werden gemittelte Therapieversagerquoten von 81 % für Amerika (einzelne Staaten bis 86 %), 44 % in Asien (einzelne Staaten bis 78 %) und 24 % in Afrika (einzelne Staaten bis 70 %) genannt. Jedoch kann die Chloroquin-Monotherapie auch in einzelnen Regionen Afrikas komplett ineffektiv sein [139].

Im Gegensatz zu den Infektionen durch P. falciparum sind die meisten Infektionen durch die drei anderen humanpathogenen Malariaparasiten weiterhin mit Chloroquin therapierbar. Ausgenommen sind P.-vivax-Infektionen, die in Papua-Neuguinea oder in den östlichen Teilen Indonesiens erworben wurden. Hier sind mehr als die Hälfte der Erreger Chloroquin-resistent. Chloroquin-resistente P.-vivax-Parasiten wurden, wenn auch in geringerem Ausmaß, auch in Südost- und Südasien, sowie in Südamerika gefunden [19]. Aus Indonesien wurden ebenfalls Chloroquin-resistente P.-malariae-Parasiten gemeldet [137].

Amodiaquin

Im Vergleich zu Chloroquin weist Amodiaquin (**Abb. 4**) durch den Phenylsubstituenten an der 4-Aminogruppe eine deutlich lipophilere Seitenkette auf. Aufgrund der Dialkylaminomethylengruppe an diesem Aromaten gehört Amodiaquin zu der Untergruppe der 4-Aminochinoline mit Mannich-Base-Partialstruktur. Die aromatische Seitenkette reduziert vermutlich die Affinität von Amodiaquin zum Chloroquin-Resistenz-Transporter, so dass Amodiaquin auch noch in Gebieten mit verbreiteter Chloroquin-Resistenz wirksam ist [172, 202]. Die medianen IC_{50}-Werte für Wildisolate aus verschiedenen afrikanischen Gebieten betrugen zwischen 10,2 und 18 nM [188]. Es gibt jedoch eine deutliche Kreuzresistenz zwischen Amodiaquin und Chloroquin [32, 190]. Während die mittlere Versagerquote der Amodiaquin-Monotherapie im gesamten Afrika 3,3 % (einzelne Staaten bis 18,5 %) beträgt [259], wurde in einzelnen Studien von Versagerquoten von bis zu 76 % berichtet [170].

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

In Asien ist die Wirksamkeit der Amodiaquin-Monotherapie noch deutlich geringer (mittlere Versagerrate 60,5 %; Maximum 83,3 %) [259].

Amodiaquin wird in der Leber innerhalb von 6 bis 12 Stunden vollständig in Mono-desethyl-amodiaquin umgewandelt, das hauptsächlich für die Wirkung verantwortlich ist. Die Eliminationshalbwertszeit dieses Metaboliten liegt bei 10 bis 14 Tagen und mehr [97].

Von toxikologischer Bedeutung ist die Oxidation der 4-Aminophenol-Teilstruktur (die auch in dem Analgetikum Paracetamol vorkommt) zu einem Chinonimin, das durch Schwefelnukleophile leicht angreifbar ist (**Abb. 4**). Die entstehenden Proteinkonjugate führen zu Leberschäden. Darüber hinaus können die Proteinkonjugate eine Immunreaktion gegen das blutbildende System auslösen. Bei länger andauernder prophylaktischer Anwendung von Amodiaquin (zwischen 3 Wochen und 10 Monaten) traten schwere Leberschäden mit einer Inzidenz von 1 : 15 500 und lebensbedrohliche Agranulozytosen mit einer Häufigkeit von 1 : 2 100 auf (Anwendung zwischen 5 und 14 Wochen) [76, 88, 158, 203, 227]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist Amodiaquin in westlichen Ländern nicht mehr erhältlich. Es wurde jedoch argumentiert [172], dass diese schwerwiegenden Nebenwirkungen nur bei einer länger andauernden Anwendung zur Prophylaxe auftreten und dass eine nur wenige Tage dauernde Therapie bei einer akuten Infektion ausreichend sicher sei. Deshalb, so wurde weiter argumentiert, sollte dieses preisgünstige Therapeutikum für die Anwendung in Afrika weiterhin zur Verfügung stehen. Amodiaquin wird dort zurzeit häufig als Kombinationspartner für Artesunat oder Sulfadoxin/Pyrimethamin verwendet [102, 138, 170, 222], die zuletzt genannte Kombination auch in der Schwangerschaft [232].

Arylaminoalkohole

Arylaminoalkohole (**Abb. 5**) weisen als gemeinsame, namensgebende Strukturelemente ein mehr (Lumefantrin [**Abb. 5**]) oder weniger (Chinin [**Abb. 5**]) lipophiles aromatisches System (Aryl-Rest), eine sekundäre (Mefloquin [**Abb. 5**]) oder tertiäre (alle anderen) Aminogruppe und einen sekundären Alkohol auf. Die synthetischen Arylaminoalkohole Mefloquin, Halofantrin (**Abb. 5**) und Lumefantrin können als strukturell vereinfachte Analoga von Chinin aufgefasst werden. Wie die 4-Aminochinoline interferieren auch die Arylaminoalkohole mit der Hämoglobinverwertung der Parasiten, jedoch scheint sich der Mechanismus von dem der 4-Aminochinoline zu unterscheiden. Es wurde vorgeschlagen, dass die Arylaminoalkohole auf dieselbe (nicht identifizierte) Membran-Zielstruktur wirken wie die 4-Aminochinolin-Ferriprotoporphyrin-IX-Komplexe, jedoch im Gegensatz zu diesen die Freisetzung von Ca^{2+} hemmen und damit die Verschmelzung der Transportvesikel mit der Nahrungsvakuole verhindern [73]. In voneinander unabhängigen Untersuchungen wurde eine Hemmung der Endozytose durch Mefloquin nachgewiesen [71, 98].

Die Empfindlichkeit der Parasiten gegenüber Arylaminoalkoholen wird entscheidend durch einen weiteren in der Membran der Nahrungsvakuole befindlichen Transporter, den MDR1-Transporter, bestimmt. Die mit der Chloroquin-Resistenz häufig koselektionierte Mutation N86Y im *pfmdr1*-Gen führt zu einer Erhöhung der Empfindlichkeit dieser Chloroquin-resistenten Parasiten gegenüber Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin sowie dem strukturell nicht verwandten Dihydroartemisinin [66, 192]. Mit der Selektion der N86Y-Mutation fällt der mediane IC_{50}-Wert für Mefloquin von 55 nM auf 21 nM [219]. Resistenz gegen Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin sowie eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Dihydroartemisinin (**Abb. 7**) wird durch eine Zunahme der Zahl der Kopien des Wildtyp-*pfmdr1*-Gens verursacht [8, 65, 240, 242, 246, 257, 268]. So führt die Zunahme der Zahl der *pfmdr1*-Kopien zu einer Zunahme des IC_{50}-Werts von Mefloquin von 50 auf 170 nM, von Chinin von 900 auf 1 700, von Halofantrin von 6,4 auf 26,4 und von Artesunat von 3,5 auf 6,2 nM [192]. Wird in einem solchen Stamm eine von zwei *pfmdr1*-Kopien gentechnisch inaktiviert, erhöht sich die Empfindlichkeit dieser Parasiten gegenüber den Arylaminoalkoholen und Artemisininen um das 2- bis 4-fache. Kürzlich wurde gezeigt, dass Mefloquin, Halofantrin und Artemisinin (**Abb. 7**) durch die MDR1-Transporter aus dem Zytosol in die Nahrungsvakuole transportiert werden [208].

Chinin

Reines Chinin wird schon seit 1820 zur Therapie der Malaria verwendet und stellt noch immer eines der wichtigsten Malariatherapeutika dar, insbesondere zur parenteralen Therapie der komplizierten Malaria. In neueren In-vitro-Studien mit Wildisolaten aus verschiedenen afrikanischen Gegenden wurden mittlere IC_{50}-Werte zwischen 174 und 316 nM gefunden, der Anteil der Werte, die über dem Grenzwert für In-vitro-Resistenz (800 nM) lagen, betrug 0 bis 6 % [149, 186, 188]. Die Effizienz der Chinin-Monotherapie liegt in Afrika bei über 90 %, in Südostasien mit 67 bis 80 % deutlich darunter [259]. Die Kombination mit Clindamycin (**Abb. 14**) erhöht die Erfolgsquote auf über 95 % [259]. Chinin weist eine vergleichsweise kurze Halbwertszeit von 11 Stunden (bei Malariapatienten möglicherweise auch länger) auf [230]. Zur vollständigen Heilung einer Malaria tropica ist die Gabe von drei täglichen Dosen über sieben Tage erforderlich. Bei der Anwendung von Chinin länger als drei Tage treten bei fast allen behandelten Patienten ungefährliche, aber unangenehme Nebenwirkungen auf, die als Cinchonismus zusammengefasst werden. Die Patienten leiden unter Ohrensausen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen, was häufig, gerade auch in Verbindung mit dem bitteren Geschmack oraler Darreichungsformen zum vorzeitigen Therapieabbruch führt. Potenziell gefährlichere Nebenwirkungen sind eine Hypoglykämie aufgrund einer Insulinfreisetzung und Herzrhythmusstörungen. Intravenöses Chinin ist in vielen Staaten die einzig verfügbare Option zur Behandlung der komplizierten Malaria. Seine Anwendung wird dadurch nicht unerheblich erschwert, dass reines Chinin als Fertigarzneimittel in vielen europäischen Ländern nicht mehr im Handel ist. Ein in Frankreich hergestelltes Präparat (Quinimax®) enthält neben Chinin (96 %) auch Chinidin (2,6 %) (**Abb. 5**), Cinchonin und Cinchonidin (jeweils 0,7 %). Chinidin und Cinchonin sind etwa 2- bis 3-mal wirksamer als Chinin, haben aber erheblich mehr kardiale und zentralnervöse Nebenwir-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

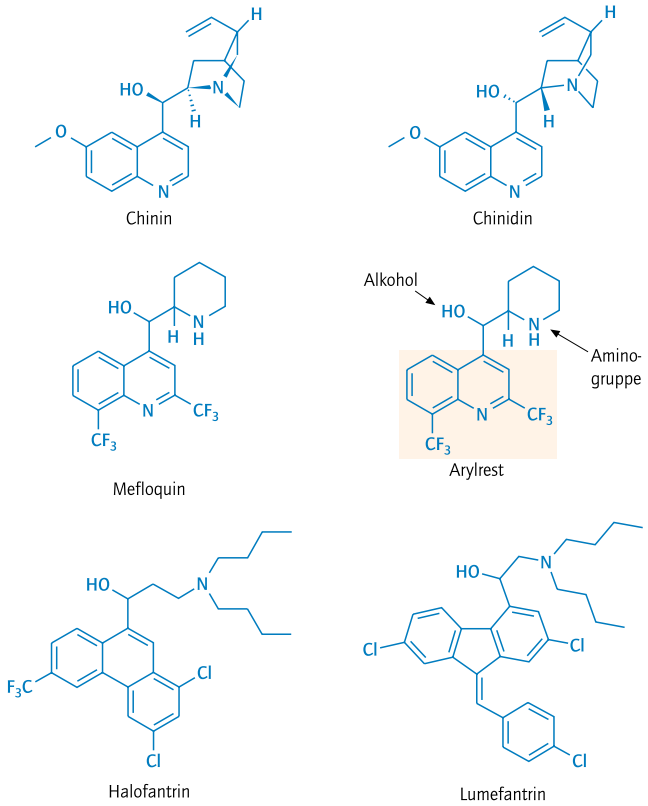


Abb. 5. Arylaminoalkohole

kungen, Cinchonidin ist ungefähr halb so aktiv wie Chinin [112].

Mefloquin

Mefloquin wurde 1985 als Lariam® in die Therapie eingeführt. Wie ausgeführt, wird mit der Chloroquin-Resistenz-vermittelnden K76T-Mutation im *pfcrt*-Gen die N86Y-Mutation im *pfmdr1*-Gen koselektioniert, die eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Mefloquin und anderen Arylaminoalkoholen bewirkt. So findet man für den Chloroquin-sensitiven D6-Laborstamm einen IC_{50}-Wert von 8,4 nM, für den Chloroquin-resistenten W2-Stamm einen von 3,4 nM [28]. Verschiedene Wildisolate weisen mittlere IC_{50}-Werte zwischen 7,7 und 10,5 nM auf [149, 186, 188]. Die Wirksamkeit der Mefloquin-Monotherapie ist in Afrika und Amerika meist größer als 90 %, in einigen Gegenden Südostasiens kann die Erfolgsrate auf unter 40 % sinken [259]. Hier weisen Wildisolate auch deutlich erhöhte IC_{50}-Werte auf (medianer IC_{50} = 71 nM bei 300 thailändischen Wildisolaten) [39]. In Asien wird Mefloquin meist in Kombination mit Artesunat (**Abb. 7**) eingesetzt. Diese Kombination scheint generell effektiv zu sein, es gibt jedoch auch Studien mit deutlichen Anteilen an Therapieversagern (17 %) [192]. Problematisch sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten von Mefloquin (21 Tage) und Dihydroartemisinin (**Abb. 7**) (40–60 Minuten), was zu einer Selektion von Parasiten führen könnte, die resistent gegen die langsamer eliminierte Substanz sind [121]. Da Mefloquin aufgrund seiner langen Halbwertszeit zur Prophylaxe nur einmal wöchentlich eingenommen werden muss, wird die Substanz in dieser Indikation häufig eingesetzt. Hierbei können neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen, Angstzustände und Panikattacken auftreten. Die Bedeutung und die Häufigkeit ist in letzter Zeit in diversen Übersichtsarbeiten intensiv diskutiert worden [25, 48, 52, 77, 96, 217, 234]. Insgesamt scheint aber die Bedeutung dieser Nebenwirkungen vor allem in Laienkreisen übertrieben dargestellt worden zu sein. In der Fachinformation von Lariam® wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die „Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Flugzeugen, zum Bedienen von Maschinen, zum Tiefseetauchen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt während und bis zu 3 Wochen nach Anwendung vermindert“ sei.

Halofantrin

Halofantrin zeigt eine hohe Wirksamkeit (medianer IC_{50}-Wert 1,2 nM gegen Chloroquin-resistente Wildisolate) [205], jedoch verlängert die Substanz die QT-Strecke durch Hemmung des K^+-Einwärtsstroms, was zu tödlichen Herzrhythmusstörungen geführt hat [25, 234, 238, 255]. Halofantrin ist daher in den meisten westlichen Staaten nicht mehr erhältlich.

Lumefantrin

Das in China entwickelte Lumefantrin, das früher auch als Benflumetol bezeichnet wurde, ist Halofantrin strukturell sehr ähnlich. Es ist deutlich schwächer wirksam (medianer IC_{50}-Wert gegenüber Wildisolaten 11,9 nM versus 1,6 nM für Halofantrin) [21]. Im Gegensatz zu Halofantrin wurden jedoch für Lumefantrin keine proarrhythmogenen Effekte beschrieben [70]. Lumefantrin ist mit seinen drei chlorierten Phenylresten und den beiden Butylresten am Stickstoff eine sehr lipophile Substanz, deren orale Bioverfügbarkeit stark schwankt. Es wird mit zweistündiger Verzögerung resorbiert und weist eine Resorptionshalbwertszeit von fünf Stunden auf [119]. Weiterhin ist die Resorption von der Nahrungsaufnahme abhängig; sie nimmt um den Faktor 16 zu, wenn die Substanz mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird [70], wobei die geringe Menge von 1,3 g Fett pro Einnahme (am besten in Form von Milch) bereits ausreichend ist [12], um wirksame Plasmakonzentrationen zu erreichen. Der maximale Blutspiegel wird nach etwa zehn Stunden erreicht. Wahrscheinlich wird Lumefantrin in der Leber zu Mono-desbutyl-Lumefantrin desalkyliert. Dieser Metabolit ist meist nicht nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt vier bis sechs Tage. Lumefantrin ist nicht als Monosubstanz erhältlich, sondern ausschließlich in Kombination mit Artemether (**Abb. 7**) (siehe dort).

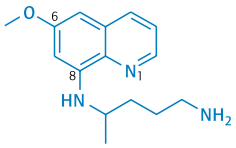
8-Aminochinoline

Kennzeichnend für die Klasse der 8-Aminochinoline (**Abb. 6**) ist die Aminoalkylkette an der Aminogruppe in 8-Position des Chinolinrings sowie eine Methoxygruppe in 6-Position. Primaquin, das seit 1952 seinen Platz in der Malariatherapie hat, ist zurzeit das einzige therapeutisch verwendete 8-Aminochinolin.

Primaquin

Primaquin unterscheidet sich von allen anderen eingeführten Malariatherapeutika durch seine Wirkung gegen alle Leberstadien der Parasiten. Primaquin ist zurzeit die einzige Substanz, die zur Elimination der hepatischen Dauerformen von P. vivax und P. ovale zur Verfügung steht [41]. Die Standardtherapie bei dieser Indikation ist

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



Primaquin

Abb. 6. Das 8-Aminochinolin Primaquin

die tägliche Gabe von 15 mg/kg für 14 Tage. Hierbei ist mit einer Versagerquote von 13 bis 18 % zu rechnen [2]. Durch eine Erhöhung der Dosis lässt sich die Erfolgsquote steigern [5]. Es wurde vorgeschlagen, eine kumulative Gesamtdosis von 6 mg/kg zu verabreichen [2]. Im Gegensatz zu der Wirkung auf die hepatischen Formen ist die Wirkung von Primaquin auf die erythrozytären Formen gering (IC_{50} gegen Wildisolate: 7,28 µM) [188]. Der Wirkungsmechanismus der 8-Aminochinoline ist nicht bekannt. Es wurde vorgeschlagen, dass Metaboliten von Primaquin mit Chinonimin-Struktur einen Ubichinon-antagonistischen Effekt haben und damit zur Hemmung des Elektronentransports in der mitochondrialen Atmungskette führen. Weiterhin sollen diese Metaboliten einen Reduktions-Oxidations-Zyklus durchlaufen, der bei Personen mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu einer Verarmung an reduziertem Glutathion führt.

Eine Methämoglobinbildung sowie eine intravasale Hämolyse bei diesen Personen sind die bedeutendsten Nebenwirkungen der 8-Aminochinoline [41]. Primaquin hat bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit und eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von vier bis sechs Stunden [230]. Wegen seiner Wirkung auf die frühen hepatozytären Formen ist Primaquin auch für die so genannte kausale Prophylaxe geeignet, obwohl es in keinem Staat für diese Indikation zugelassen ist. Umfangreiche klinische Studien zeigten einen protektiven Effekt von 85 bis 93 % gegen Infektionen mit P. falciparum und P. vivax [41, 47, 95, 217].

Artemisinine

Extrakte des einjährigen Beifußes (Artemisia annua) wurden in China schon vor 2000 Jahren zur Behandlung fiebriger Erkrankungen eingesetzt. 1971 wurde der aktive Inhaltsstoff, das Sesquiterpenlacton Artemisinin (**Abb. 7**), isoliert und seit 1972 zur Therapie der Malaria eingesetzt [93]. Artemisinin ist schlecht löslich, sowohl in Wasser als auch in Öl, weshalb heute ausschließlich semisynthetische Artemisininderivate (**Abb. 7**) verwendet werden. Durch Reduktion der Lacton-Teilstruktur erhält man Dihydroartemisinin (**Abb. 7**), das durch eine Halbacetalstruktur gekennzeichnet ist. Die Methylierung der Hydroxylgruppe liefert Artemether (**Abb. 7**), das chemisch gesehen ein Vollacetal ist und keineswegs ein Ether, wie der Name implizieren könnte. Im Artesunat (**Abb. 7**) ist die halbacetalische Hydroxylgruppe mit einer der beiden Carboxylgruppen der Bernsteinsäure verestert. Artemether ist lipophiler als Dihydroartemisinin, während Artesunat aufgrund seiner freien Carboxylatgruppe deutlich hydrophiler als Dihydroartemisin ist.

Artesunat wird innerhalb von Minuten (nichtenzymatisch?) vollständig zu Dihydroartemisinin hydrolysiert. Artemether wird deutlich langsamer durch oxidative Desalkylierung in Dihydroartemisinin umgewandelt, so dass bei diesem Wirkstoff etwa die Hälfte der Wirkung durch Dihydroartemisinin zustande kommt. Dihydroartemisinin unterliegt einer intensiven Biotransformation, durch die es durch Hydroxylierung und Glukuronidierung in hydrophile, schnell ausgeschiedene Metaboliten überführt wird. So ergibt sich eine Eliminationshalbwertszeit von 40 bis 60 Minuten [91, 185]. Alle drei Wirkstoffe – Dihydroartemisinin, Artemether und Artesunat – sind hochaktive Verbindungen mit IC_{50}-Werten gegenüber Wildisolaten von 1,02 nM [186], 3,07 nM und 1,35 nM [191]. Artemisinine entfalten ihre Hauptwirkung auf die späten Ringstadien, haben aber auch schon eine Wirkung auf die frühen Ringstadien und reduzieren die Parasitenlast um den Faktor 10^4 pro asexuellem Zyklus [256, 267]. Artemisinine sind damit die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika, die heute bekannt sind. Artemisinine sind durch eine ungewöhnliche 1,2,4-Trioxan-Partialstruktur, oder noch genauer, durch ein für die Wirksamkeit essenzielles Endoperoxid gekennzeichnet.

Zurzeit findet in Fachkreisen eine intensive Diskussion über den möglichen Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen statt [83]. Eine bis vor wenigen Jahren generell akzeptierte Ansicht war, dass eine Eisen-II-vermittelte Spaltung der Endoperoxidstruktur zur Bildung von Kohlenstoffradikalen führt. Da bei dem Hämoglobinabbau in der Nahrungsvakuole große Mengen an Häm (Eisen-II) entstehen, lag es nahe anzunehmen, dass die Radikalbildung in der Nahrungsvakuole stattfindet. Die entstandenen hochreaktiven Kohlenstoffradikale sollten dann mehr oder weniger wahllos mit dem Häm selber und mit allen sich in ihrer Reichweite befindlichen Proteinen reagieren und diese inaktivieren bzw. die Hämpolymerisation verhindern [38, 92, 123, 150, 185]. O'Neill und Posner haben hierfür das Bild der Artemisinine als „eisengezündete Streubomben" („iron-triggered cluster bombs") geprägt (**Abb. 8**) [173].

Dieses Bild besitzt eine hohe Attraktivität, erscheint doch die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Artemisininen angesichts dieses unspezifischen Wirkungsmechanismus und des Fehlens eines definierten Zielproteins unwahrscheinlich. Vor wenigen Jahren wurde aber von Krishna und Mitarbeitern ein anderer Wirkungsmechanismus vorgeschlagen. Demzufolge hemmen Artemisininderivate sehr spezifisch eine membranständige Calcium-ATPase (PfATP6), die Ca^{2+} in das endoplasmatische Retikulum transportiert [67]. Welche zellulären Ereignisse aus der Hemmung des Calcium-Transports resultieren und wie das zum Tod des Parasiten führt, ist nicht bekannt. Ob für die Wirkung der Artemisinine auf PfATP6 eine eisenvermittelte Radikalbildung notwendig ist, ist nicht eindeutig klar. Vieles spricht für diesen Erklärungsansatz. So wurden markierte Artemisininderivate nicht in der Nahrungsvakuole gefunden, sondern nur außerhalb [124]. Weiterhin entfalten Artemisinine ihre Wirkung schon auf parasitäre Entwicklungsstadien, in denen noch kein Hämoglobinabbau stattfindet. Darüber hinaus war es im Labor möglich, durch Veränderung nur einer Aminosäure der PfATP6 diese unempfindlich gegenüber Artemisininen zu machen [239]. In Isolaten, die eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber Artemether aufweisen, wurde ein mutiertes *pfatp6*-Gen gefunden [104]. Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Artemisininen scheint demnach durchaus möglich.

Weiterhin ist die Frage einer potenziellen Toxizität von Dihydroartemisinin bislang unbeantwortet geblieben. Im Tierversuch wurden sowohl Neuro- als auch Fetotoxizität beobachtet [49, 214]. Beim Menschen gibt es trotz brei-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ter Anwendung keine Hinweise auf eine Neurotoxizität. Einer Studie zufolge scheinen Artemisinine auch im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel angewendet werden zu können [144]. Bei vereinzelten akzidentellen Verwendungen im ersten Trimenon wurden bisher keine negativen Auswirkungen beobachtet, jedoch sind die Fallzahlen so klein, dass keine allgemeine Aussage getroffen werden kann [162].

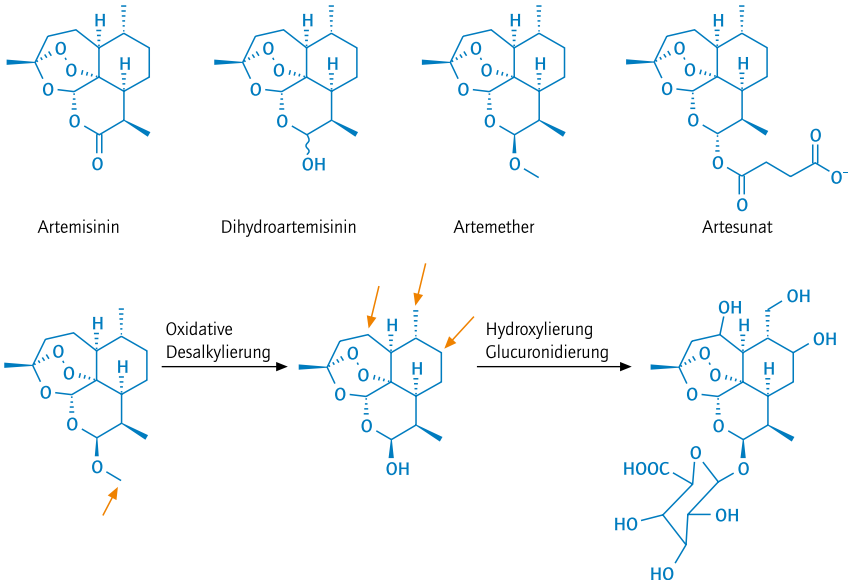


Abb. 7. Artemisinine und Biotransformation von Artemether

Artemether

Die orale Bioverfügbarkeit von Artemether (**Abb. 7**) wird mit 43 % angegeben [80]. Die nach etwa 2 Stunden erreichten maximalen Blutspiegel sind zur Therapie der unkomplizierten Malaria ausreichend [267]. Die Angaben zur Eliminationshalbwertszeit liegen zwischen < 3 Stunden und 11 Stunden [119, 230]. Die Absorption nach intramuskulärer Gabe einer öligen Lösung ist langsam und so unzuverlässig, dass diese Applikationsform zur Therapie der komplizierten Malaria ungeeignet ist [267].

Artemether ist in fixer Kombination mit Lumefantrin erhältlich (Riamet® – Handelsname in Industrieländern; Coartem® – Handelsname in Entwicklungsländern). Bei der Gabe von sechs Dosen über drei Tage werden durch den schneller resorbierten, aber auch schneller wieder eliminierten Wirkstoff Artemether zwei asexuelle Vermehrungszyklen abgedeckt, so dass mit einer Reduktion der Parasitenlast um den Faktor 10^8 gerechnet werden kann. Nach dem dritten Tag sind Artemether und der wirksame Metabolit Dihydroartemisinin im Blut nicht mehr nachweisbar. Ab diesem Zeitpunkt findet somit nur noch eine Monotherapie mit Lumefantrin statt. Der Therapieerfolg hängt davon ab, ob die restlichen Parasiten durch Lumefantrin eliminiert werden können. Der entscheidende Parameter ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve, AUC). Diese ist bei einer 6-Dosen/3-Tage-Therapie deutlich höher, als wenn die gesamte Tagesdosis nur einmal täglich verabreicht wird [13]. Einfacher zu bestimmen als die AUC ist die Plasmakonzentration von Lumefantrin am Tag 7. Werte über 945 nM (500 ng/ml) wurden mit einem Therapieerfolg > 90 % assoziiert [60]. Der Therapieerfolg liegt in Studien mit dem zunächst empfohlenen 4-Dosen-Schema nur bei 61 bis 76 %, bei dem erweiterten 6-Dosen-Schema (3 Tage, 2-mal täglich) in den meisten Studien über 90 % [119]. In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, dass das Ausmaß der Lumefantrin-Resorption und damit letztendlich auch der Therapieerfolg (Anstieg um 15 %) von der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme abhängig sind. Milch scheint hier als am besten geeignet [60].

In der Schwangerschaft findet man sowohl für Artemether als auch für Lumefantrin geringere Plasmakonzentrationen und eine schnellere Elimination mit dem erhöhten Risiko des Auftretens von Therapieversagern [147]. Die Kombination gilt im Allgemeinen als nebenwirkungsarm und gut verträglich, jedoch gibt es Einzelfallberichte über einen kompletten und irreversiblen Hörverlust unter der Therapie. In neueren kontrollierten Studien konnten keine Beeinträchtigungen des Hörvermögens nachgewiesen werden [101, 119, 142].

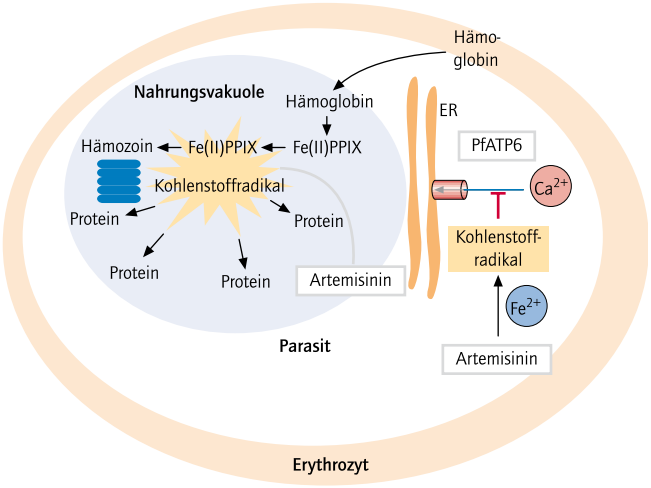


Abb. 8. Wirkungsmechanismus der Artemisinine: unspezifische Modifikation von Proteinen durch Reaktion mit hochreaktiven Kohlenstoffradikalen oder spezifische Hemmung einer Calcium-Pumpe?

Artesunat

Artesunat kann intravenös, intramuskulär, oral oder rektal appliziert werden. Bei oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei ungefähr 15 %, die des aktiven Metaboliten bei 82 % [24]. Maximale Dihydroartemisinin-Plasmakonzentrationen werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Bei intramuskulärer Injektion werden diese Plasmakonzentrationen nach etwa einer Stunde erreicht, die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 80 %. Die Bioverfügbarkeit nach rektaler Applikation schwankt zwischen 20 und 60 % mit maximalen Plasmaspiegeln nach etwa zwei Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt nach intravenöser Gabe bei 45 Minuten [230]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit Patienten mit komplizierter Malaria wurde eine deutlich schnellere Elimination beobachtet. Weiterhin werden um den Faktor 10

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

schwankende interindividuelle C_{max}-Werte beobachtet. Die Autoren schließen mit der Empfehlung, bei komplizierter Malaria täglich mindestens 2,4 mg/kg Artesunat i. v. zu verabreichen [163].

In einer multizentrischen Studie aus Asien wurden mit intravenös verabreichtem Artesunat (mit oder ohne Doxycyclin) signifikant weniger Todesfälle beobachtet als mit der Standardtherapie der komplizierten Malaria mit intravenös appliziertem Chinin (ebenfalls mit oder ohne Doxycyclin) [62]. Es wurde in der Folge jedoch darauf hingewiesen, dass dieser Unterschied in der Mortalität nicht durch eine höhere Wirksamkeit der Artesunat-Therapie bedingt sein könnte, sondern durch eine unzureichende Therapie der durch Chinin verursachten Hypoglykämie [237, 269].

In einer anderen Studie wurde rektal appliziertes Artesunat mit intramuskulär verabreichtem Artemether bei Kindern mit komplizierter Malaria verglichen. Die Gesamtkonzentration aktiver Artemisininderivate im Blut war in der Artesunat-Gruppe nach ein oder zwei Stunden um ein Vielfaches höher, als in der Artemether-Gruppe. Die Autoren schlussfolgerten aus den klinischen Verläufen, dass die rektale Artesunat-Therapie mindestens so wirksam ist wie die intramuskuläre Gabe von Artemether und somit eine Therapiemöglichkeit darstellt, falls die intravenöse Artesunat-Applikation unmöglich sein sollte [113]. In einer weiteren multizentrischen Studie mit rektal appliziertem Artesunat bei „moderat komplizierter" Malaria wurden große intra- und interindividuelle Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter und eine Wirksamkeit zwischen 79 und 100 % beschrieben [220].

Artesunat ist der meist verwendete Kombinationspartner in der „Artemisinin-basierten Kombinationstherapie" (artemisinine based combination therapy, ACT), die von der WHO propagiert wird. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen sind die mit Mefloquin, Amodiaquin und der Folsäureantagonisten-Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin. Die Kombination mit Mefloquin wird vor allem in Asien verwendet, nachdem die Monotherapie mit Mefloquin schnell an Wirksamkeit verloren hatte. Die Wirksamkeit der Mefloquin-Artesunat-Kombination liegt generell über 90 %, in einigen Gegenden an der thailändisch-kambodschanischen Grenze kann sie aber unter 80 % sinken [259]. Die Zunahme der Zahl der *pfmdr1*-Kopien ist die Hauptdeterminante der Mefloquin-Resistenz. Eine Selektion solcher Parasiten mit erhöhten *pfmdr1*-Kopienzahlen unter Mefloquin- oder Mefloquin/Artesunat-Therapie wurde kürzlich nachgewiesen [241].

Die Kombinationen von Artesunat mit Amodiaquin oder Pyrimethamin/Sulfadoxin werden vor allem in Afrika verwendet. Die Versagerquoten schwanken stark von Staat zu Staat und liegen zwischen 1,2 und 19,5 % für Amodiaquin-Artesunat und 1,2 und 30,3 % für Pyrimethamin/Sulfadoxin-Artesunat [259]. Die Kombination von Chloroquin mit Artesunat ist aufgrund der vorherrschenden Chloroquin-Resistenz ohne praktischen Wert [259].

Folsäureantagonisten

Während der Mensch auf die Aufnahme von Folsäure mit der Nahrung angewiesen ist, sind Bakterien und Protozoen in der Lage, diese selbst zu synthetisieren (**Abb. 9**). Da die Dihydropteroinsäuresynthase beim Menschen nicht vorhanden ist und sich die Dihydrofolsäurereduktase der Mikroorganismen in ihrer Struktur ausreichend von dem humanen Enzym unterscheidet, wurden Hemmstoffe dieser beiden Enzyme schon von Beginn der antimikrobiellen Chemotherapie an eingesetzt (zum Einsatz gegen Malaria siehe [7, 46, 86, 167, 183]).

Hemmstoffe der Dihydropteroinsäuresynthase

Die Dihydropteroinsäuresynthase katalysiert die Substitution des Diphosphats im Hydroxymethyldihydropterin-diphosphat durch 4-Aminobenzoesäure. 4-Aminosulfonamide wirken als kompetitive Antagonisten der 4-Aminobenzoesäure und hemmen so die Bildung von Dihydropteroinsäure. Darüber hinaus reagieren sie als falsche Substrate mit Hydroxymethyldihydropterin-diphosphat unter Bildung der so genannten Sulfa-Dihydropteroinsäuren. Diese Verbindungen hemmen ebenfalls das Parasitenwachstum, möglicherweise durch Hemmung der parasitären Dihydrofolsäurereduktase [141, 179, 180]. Sulfonamide allein haben nur eine recht schwache Wirkung gegen die Parasiten, wirken aber synergistisch mit Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren, so dass sie ausschließlich in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Die in der Malariatherapie verwendeten Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren sind Sulfadoxin (**Abb. 10**) und das vor allem als Lepra-Therapeutikum bekannte Dapson (**Abb. 10**), wobei letzteres chemisch gesehen kein Sulfonamid, sondern ein Sulfon ist. Dapson weist von allen Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren die höchste Wirkstärke auf und ist etwa 10-mal wirksamer als Sulfadoxin [272]. Im Lauf der

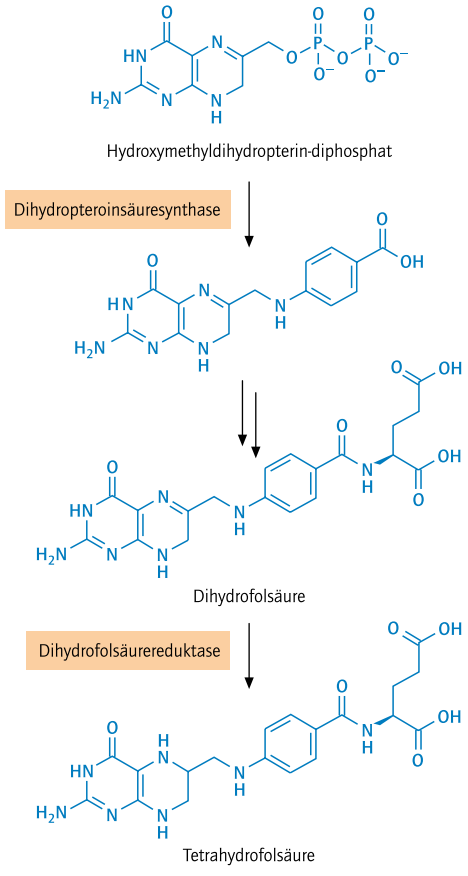


Abb. 9. Vereinfachtes Schema der Tetrahydrofolsäure-Synthese

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

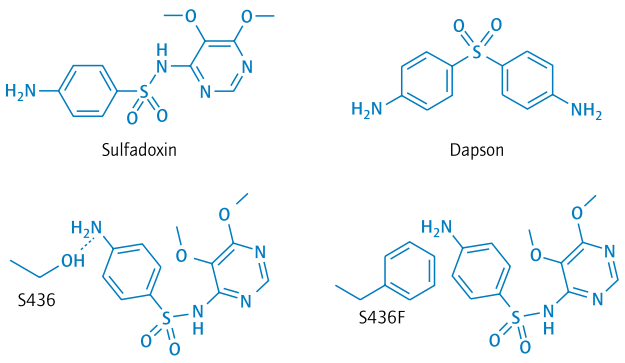


Abb. 10. Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren. Die Hydroxygruppe der Aminosäure Serin in Position 436 bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zu der 4-Aminogruppe der Inhibitoren. Der S436F-Austausch blockiert einen Teil der Bindetasche für den Inhibitor.

Anwendung von Folsäureantagonisten kam es zur Selektion von Stämmen, die mehrere Mutationen in dem für die Dihydropteroinsäuresynthase kodierenden *dhps*-Gen akkumuliert haben und eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren aufweisen. Eine wichtige Wechselwirkung zwischen den Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren und ihrem Zielenzym ist eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der 4-Aminogruppe der Inhibitoren und der Hydroxygruppe der Aminosäure Serin in Position 436. Durch den Austausch dieser Aminosäure gegen Alanin (S436A) wird diese wichtige Wechselwirkung unmöglich. Der Austausch des Serins gegen das wesentlich größere Phenylalanin (S436F) blockiert einen Teil der Bindetasche für den Inhibitor. Weitere Mutationen (A437G, K540E, A581G und A613S) verändern die Topologie der Bindetasche derart, dass die Inhibitoren weniger fest gebunden werden. Die Dihydropteroinsäuresynthase von P. vivax trägt das größere Valin (V585) in der dem Alanin 613 äquivalenten Position. Dies führt zu einer deutlichen Verschiebung von Sulfadoxin in der Bindetasche, mit der Folge, dass die so wichtige Wasserstoffbrücke zu Serin 382 (äquivalent zu Serin 436 in PfDHFR) aufgebrochen wird. So erklärt sich die schwache Wirkung von Sulfadoxin gegen P. vivax [16, 57, 103, 120].
Dapson ist gegenüber P. vivax geringfügig wirksamer als Sulfadoxin [210].

Hemmstoffe der Dihydrofolsäurereduktase

Die Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren Pyrimethamin (Daraprim®) (**Abb. 11**) und Proguanil (Paludrine®) (**Abb. 11**) wurden in den späten 1940er und frühen 1950er Jahren in die Malariatherapie eingeführt. Proguanil ist ein so genanntes Prodrug, eine Vorstufe, aus der durch eine Cytochrom-P450-Enzym-vermittelte Oxidation die Wirkform Cycloguanil (**Abb. 11**) entsteht. Im Gegensatz zu vielen anderen Malariamitteln kennt man den Wirkungs- und auch den Resistenzmechanismus bei den Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren auf molekularer Ebene [176, 200, 201, 271]. **Abbildung 11** zeigt die wesentlichen Wechselwirkungen von Pyrimethamin (die von Cycloguanil dürften sehr ähnlich sein) mit seinem Zielenzym, so wie sie eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse offengelegt hat. Die NH(1)-(2)-NH_2-Partialstruktur des zyklischen Amidinoamidins bildet eine Salzbrücke und eine Wasserstoffbrücke mit dem terminalen Carboxylat der Aminosäure Asparagin in Position 54, während die 4-NH_2-Gruppe Wasserstoffbrücken zu den Hauptketten-Carbonsäureamid-Sauerstoffen von Isoleucin 14 und Isoleucin 164 ausbildet. Zwischen dem 4-Chlorphenylrest des Inhibitors und dem Dihydropyridinring von NADPH findet eine Charge-Transfer-Wechselwirkung statt, was zur Bindung des Inhibitors beiträgt.
Durch die schrittweise Anhäufung von Mutationen im dhfr-Gen haben sich ausgeprägte Resistenzen gegenüber Hemmstoffen der Dihydrofolsäurereduktase entwickelt. Schlüsselmutation ist der Austausch des Serins in Positi-

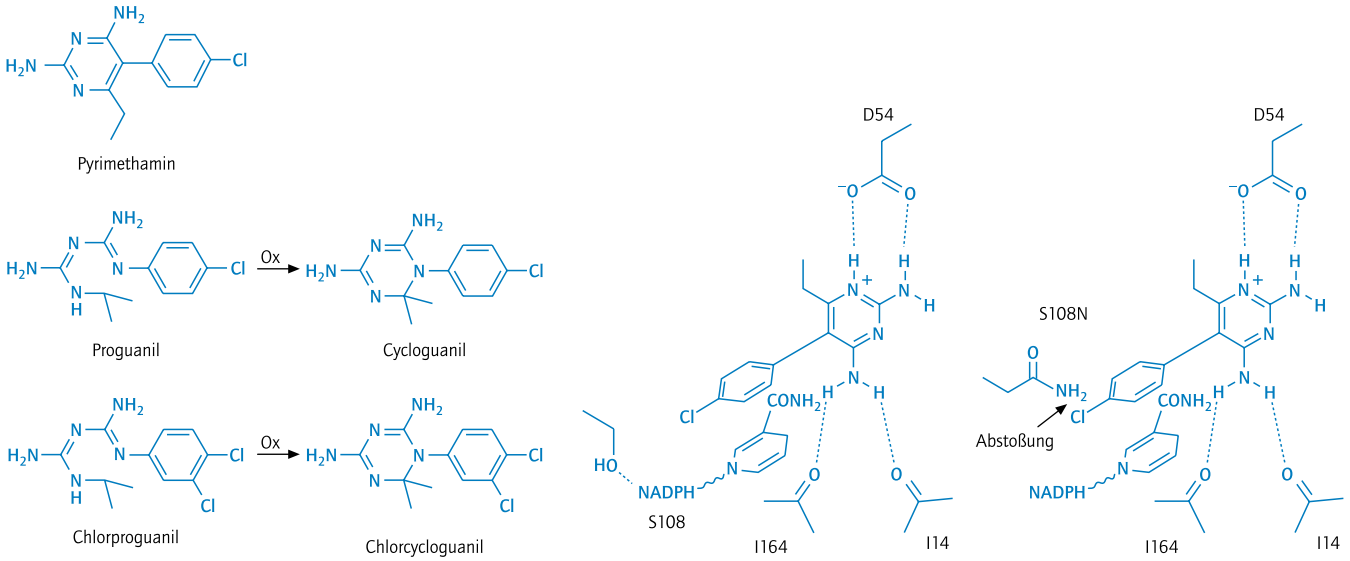


Abb. 11. Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren: Cycloguanil bzw. Chlorcycloguanil entstehen durch oxidative Zyklisierung aus Proguanil bzw. Chlorproguanil. Pyrimethamin wird durch verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen fixiert, wodurch die Bindung des Substrats, der Dihydrofolsäure, und damit die Reduktion der Dihydrofolsäure in die Tetrahydrofolsäure gehemmt wird. Der Bindungsmodus von Cycloguanil und Chlorcycloguanil dürfte ähnlich sein.
Mutationen in der Substratbindungstasche der Dihydrofolsäurereduktase führen zu Resistenzen. Schlüsselmutation ist der Austausch von Serin in Position 108 gegen Asparagin. Der S108N-Austausch führt zu einer Abstoßung zwischen dem Chlorphenylrest und der Asparagin-Seitenkette.

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

on 108 gegen Asparagin (S108N), was zu einer sterischen Abstoßung zwischen dem Chlorphenylrest des Inhibitors und der größeren Seitenkette dieser Aminosäure führt, wodurch die Affinität des Inhibitors zur Dihydrofolsäurereduktase etwa um den Faktor 10 sinkt. Weitere Mutationen gleichen nicht nur die Effektivitätseinbuße des Enzyms teilweise aus, sondern verursachen auch einige Verschiebungen in den Positionen der Seitenketten der Aminosäuren des aktiven Zentrums, was die Bindungstasche für den Inhibitor vergrößert und dementsprechend seine Affinität verringert. Die Dreifachmutante S108N/N51I/C59R ist etwa 100-fach und die Vierfachmutante S108N/N51I/C59R/I164L etwa 500-fach weniger empfindlich gegenüber Pyrimethamin als der Wildtyp. Chlorcycloguanil (**Abb. 11**), das ebenfalls durch oxidative Zyklisierung aus Chlorproguanil (**Abb. 11**) entsteht, weist eine noch ausreichende Aktivität gegenüber der Dreifachmutante auf (IC50 10,8 nM im Gegensatz zu 815 nM für Pyrimethamin) [169], jedoch ist seine Wirkung auf die Vierfachmutante (IC50 145,6 nM vs. 14,7 nM [221]) nicht mehr ausreichend, um noch von therapeutischem Wert zu sein. Strukturelles Korrelat dieser verbesserten Wirksamkeit ist der zweite Chlorsubstituent in der Meta-Position. Gegen P. vivax ist Chlorcycloguanil weniger wirksam als Pyrimethamin [210]. Der Vertrieb der Kombination Dapson/Chlorproguanil (LapDap®) und die weitere klinische Entwicklung der Dreifachkombination Dapson/Chlorproguanil/Artesunat wurde kürzlich eingestellt.

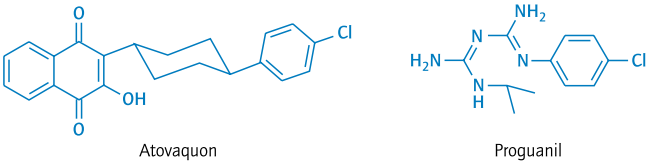
Sulfadoxin/Pyrimethamin

In vielen Ländern hat die Kombination aus Sulfadoxin und Pyrimethamin (Fansidar®) Chloroquin als erste Therapieoption zur Behandlung der unkomplizierten Malaria abgelöst [18]. Die Kombination gilt als gut verträglich; lediglich bei länger andauernder prophylaktischer Verwendung traten die typischen Sulfonamid-Langzeitnebenwirkungen wie Knochenmarkdepression und toxische Epidermolyse auf [234], weshalb die Kombination in den Industriestaaten nicht mehr auf dem Markt ist. Schon wenige Jahre nach der breiten Einführung traten klinisch relevante Resistenzen auf. Hauptdeterminante für den Therapieerfolg ist der Mutationsstatus des *dhfr*-Gens. Gegen Parasiten, die die Dreifach- oder die Vierfachmutante tragen, ist die Kombination unwirksam. Die Verbreitung der Mutanten ist regional unterschiedlich und damit auch der Therapieerfolg [18]. In einzelnen Studien wird von bis zu 60 % Therapieversagern mit Sulfadoxin/Pyrimethamin berichtet. Hier tragen 90 % der Isolate die Dreifachmutante [168]. Wegen seines geringen Preises wird Sulfadoxin/Pyrimethamin in Afrika weiterhin häufig in Kombinationen mit Amodiaquin oder Artesunat verwendet. Die Therapieversagerquoten der Amodiaquin-Sulfadoxin/Pyrimethamin-Kombination unterscheiden sich in den einzelnen Studien sehr stark und liegen zwischen 0 und 47 % [102]. Die Kombination Sulfadoxin/Pyrimethamin mit Artesunat soll der Amodiaquin-Sulfadoxin/Pyrimethamin-Kombination unterlegen sein [170]. P. vivax gilt gemeinhin als inhärent unempfindlich gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin. Diese Auffassung ist jedoch kürzlich in Frage gestellt worden [90]. Demnach sollten sich Infektionen durch P.-vivax-Parasiten mit unveränderter PvDHFR mit Sulfadoxin/Pyrimethamin therapieren lassen. In einer Studie aus dem afghanisch-pakistanischen Grenzgebiet war Sulfadoxin/Pyrimethamin genauso wirksam wie Chloroquin, während die Kombination von Chlorproguanil mit Dapson (s. u.) deutlich schlechter abschnitt [134].

Atovaquon/Proguanil

Atovaquon (**Abb. 12**) gehört zu der Gruppe der Naphthochinone, einer Substanzklasse deren antiparasitäre Wirkung schon seit langem bekannt ist [243]. Atovaquon ist jedoch der erste Vertreter, der in der Humanmedizin als Breitspektrum-Antiprotozoikum Bedeutung erlangt hat. Atovaquon kann als Strukturanalogon von Ubichinon aufgefasst werden. Ubichinon nimmt in der Mitochondrien-Membran zwei Elektronen von diversen Dehydrogenasen auf (**Abb. 13**). Das so entstandene Dihydro-Ubichinon bindet dann in die so genannte Q_O-Bindetasche des Cytochrom-bc_1-Komplexes der Atmungskette. Ein Elektron wird auf einen Eisen-Schwefel-Komplex des so genannten Rieske-Proteins übertragen und dann durch die Verschiebung einer Domäne des Rieske-Proteins zum Cytochrom c_1 transportiert. Atovaquon bindet anstelle von Ubichinon in die Q_O-Bindungstasche und fixiert das Rieske-Protein durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Aminosäure Histidin in Position 181 und der Hydroxylgruppe in der 2-Position sowie durch eine zweite wasservermittelte Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonylsauerstoff in der 4-Position und dem Carboxylat der Aminosäure Glutamat in Position 272. Dies führt zum Sistieren des Elektronentransports durch die Atmungskette und zu einem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials mit der Folge eines schnellen Absterbens der Parasiten [116, 244, 245]. Atovaquon ist eine hoch wirksame Substanz mit IC_{50}-Werten gegenüber verschiedenen Wildisolaten zwischen 1,1 und 3,6 nM [39, 186, 188, 191]. Unter einer Monotherapie kommt es jedoch sehr schnell zur Selektion resistenter Mutanten mit Therapieversagerraten um 30 % [135]. Die wichtigste resistenzvermittelnde Mutation ist der Austausch von Tyrosin in der Position 268 gegen Serin oder Cystein. Dadurch wird eine hydrophobe Aminosäure durch eine hydrophile ersetzt und damit die hydrophobe Bindung des Cyclohexylrests vermindert [115]. Die Affinität von Atovaquon zum Cytochrom-bc_1-Komplex sinkt dadurch um mehr als das 1000-fache, der IC_{50}-Wert steigt auf 10 bis 25 µM [297].

Es besteht ein ausgeprägter Synergismus mit Proguanil [44, 226] oder auch Chlorproguanil [161]. Proguanil reduziert die Konzentration von Atovaquon, die für den Zusammenbruch des Membranpotenzials notwendig ist. Der Synergismus besteht mit dem nicht-biotransformierten Proguanil. Die Umwandlung von Proguanil in den Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitor Cycloguanil ist für die Wechselwirkung mit Atovaquon bedeutungslos. Die Wahrscheinlichkeit, dass unter der Therapie mit der Kombination Atovaquon/Proguanil (Malarone®) Resistenzen entstehen, ist drastisch



Atovaquon Proguanil

Abb. 12. Atovaquon und Proguanil

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

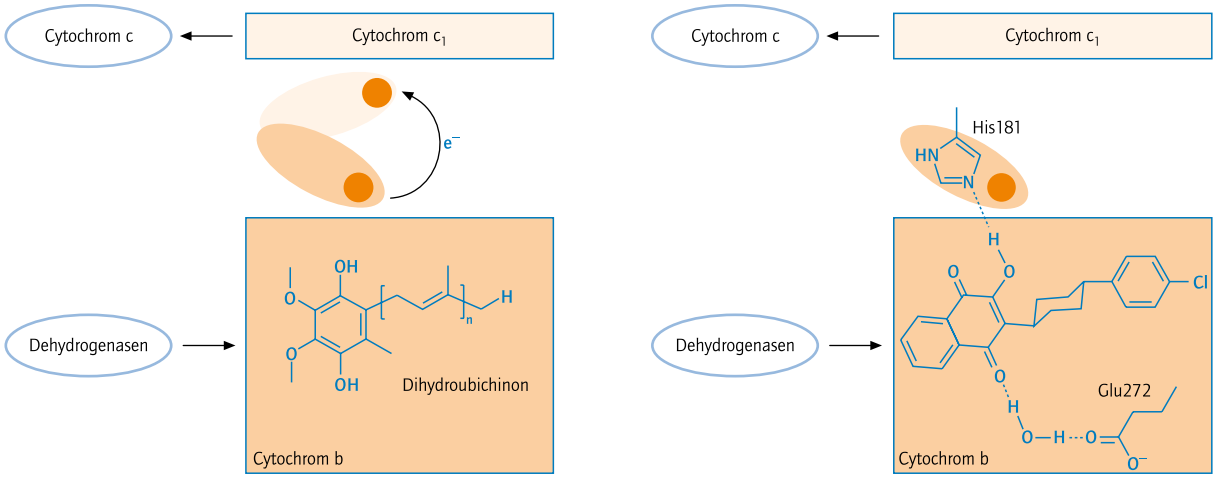


Abb. 13. Wirkungsmechanismus von Atovaquon und Proguanil: Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports
Links: Mitochondrialer Elektronentransport (Ausschnitt): Ubichinon wird durch Dehydrogenasen zu Dihydro-Ubichinon reduziert, das dann in die so genannte Q_O-Bindungstasche des Cytochrom-bc_1-Komplexes der Atmungskette bindet. Ein Elektron wird auf einen Eisen-Schwefel-Komplex übertragen und dann durch die Verschiebung einer Protein-Domäne zum Cytochrom c_1 transportiert.
Rechts: Atovaquon bindet anstelle von Ubichinon in dessen Bindungstasche und fixiert die Eisen-Schwefel-Domäne durch Ausbildung zweier Wasserstoffbrückenbindungen

vermindert. Ein solches Ereignis ist aber nicht unmöglich. Bis jetzt sind 14 solcher Fälle dokumentiert, bei denen zu Beginn einer Therapie mit Atovaquon/Proguanil Parasiten mit Wildtyp-Cytochrom-bc_1-Komplex isoliert wurden, während die nach einem Rückfall isolierten Parasiten eine Mutation im Cytochrom-bc_1-Gen in der Position 268 aufwiesen [75, 126, 132, 216]. Gegen eine Infektion mit Parasiten, die von Beginn an diese Mutation aufweisen, ist die Kombination Atovaquon/Proguanil a priori wirkungslos [74]. Die Häufigkeit solcher Parasiten scheint unter 1 % zu liegen [26, 182, 260]. Kürzlich wurde eine Theorie zum Mechanismus des Synergismus von Atovaquon mit Proguanil vorgeschlagen [175]: Unter normalen Bedingungen ist der Elektronentransport durch die Atmungskette der entscheidende Weg für die Aufrechterhaltung des mitochondrialen Membranpotenzials. Ist dieser Elektronentransport durch Atovaquon gehemmt, so gewinnt ein alternativer Weg an Bedeutung. Hierbei wird Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) hydrolysiert und das so generierte ADP durch einen membranständigen Transporter gegen ATP ausgetauscht, was mit einem Netto-Einwärtstransport von negativen Ladungen verbunden ist. Proguanil hemmt diesen alternativen Weg und führt so in Kombination mit Atovaquon zu dem beobachteten schnellen Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials.

Atovaquon ist eine lipophile Substanz, die besser (Faktor 3) mit fettreicher Nahrung resorbiert wird [100]. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 23 % [181], die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 51 und 77 Stunden [17]. Die Kombination Atovaquon/Proguanil ist gut verträglich und wirkt nicht nur gegen die Blut-, sondern auch gegen die primären (nicht gegen die Hypnozoiten von P. vivax und P. ovale) Leberstadien der Parasiten. Sie wird deshalb häufig zur Prophylaxe eingesetzt ([33] umfassende Übersicht!). Die Wirksamkeit in der Therapie der P.-falciparum-Infektion lag in den meisten Studien über 95 %, auch die akuten Stadien der Nicht-Falciparum-Malaria lassen sich mit Atovaquon/Proguanil therapieren [19, 195]. Die Effizienz als Prophylaktikum der P.-falciparum-Infektion liegt bei über 96 %. Gegenüber der P.-vivax-Infektion ist der prophylaktische Effekt aus unbekannten Gründen deutlich geringer (84 %) [259]. Die Dreifachkombination Artesunat/Atovaquon/Proguanil ist in mehreren Studien erfolgreich verwendet worden, auch in der Schwangerschaft [144, 146, 247].

Antibiotika

Die Mehrzahl der Antibiotika wirkt vermutlich auf den Bakterien-ähnlichen Proteinbiosyntheseapparat des Apikoplasten [55, 84, 244]. Bei den Tetracyclinen wird darüber hinaus auch eine Wirkung auf das Mitochondrium postuliert [84]. Der Apikoplast ist vermutlich aus einer Rotalge entstanden, die im Laufe der Entwicklung in das Ur-Plasmodium eingewandert ist. Von dieser Alge sind nur noch das Plastid und die Plasmamembran übriggeblieben. Der Apikoplast verfügt über ein etwa 35 kD großes Chromosom, auf dem die Gene für einige Proteine lokalisiert sind, die wahrscheinlich für die Funktionsfähigkeit (engl. housekeeping) des Organells von Bedeutung sind [50, 213, 263]. Die Proteine der im Apikoplast ablaufenden Biosynthesen (u. a. Fettsäure-Synthese, Isopentenyldiphosphat-Synthese) sind durch die Kern-DNS des Parasiten kodiert und werden vom Apikoplast importiert. Charakteristischerweise zeigen die Parasiten unter Einfluss bestimmter Antibiotika während des ersten asexuellen Zyklus nur wenig Effekte. Jedoch sterben sie während des zweiten Zyklus ab. Dieses Verhalten wird als verzögerter Wirkungstyp (engl.: delayed kill effect) bezeichnet. Möglicherweise verhindern die Antibiotika in den durch Teilung neu entstandenen Apikoplasten die Synthese der Proteine, die für den Import und die Prozessierung der Enzyme der im Apikoplast lokalisierten Biosynthesewege notwendig sind [55, 198]. Aufgrund des verzögerten Wirkungstyps sind die IC_{50}-Werte, die man bei In-vitro-Tests erhält, sehr stark von der Inkubationsdauer abhängig: Für Clindamycin (**Abb. 14**) wird bei einer Inkubationsdauer von 48 Stunden eine IC_{50} von 288,4 µM bestimmt, die auf 13 nM (!) sinkt, wenn die Beobachtungszeit auf 96 Stun-

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

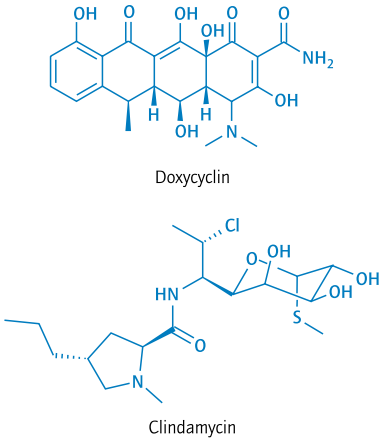


Abb. 14. Antibiotika, die in der Malariatherapie eingesetzt werden oder für die klinische Daten vorliegen.

den ausgedehnt wird [198]. Dieser verzögerte Wirkungstyp wurde bei P. falciparum für Tetracycline [84], Clindamycin [84, 43] und Azithromycin [218] nachgewiesen. Weniger eindeutig ist die Situation bei Ciprofloxacin, Rifampicin und dem hier nicht weiter behandelten Thiostrepton. In einigen Studien zeigten diese Substanzen einen sofortigen Effekt auf die Parasiten [84]. Allerdings wurde bei früheren Untersuchungen auch bei Ciprofloxacin und Rifampicin eine deutliche Abnahme der IC_{50}-Werte bei Verlängerung der Inkubationsdauer beobachtet (s. u.). Man sollte daher davon ausgehen, dass alle Antibiotika, die auf die DNS-, RNS- und Proteinbiosynthese wirken, einen verzögerten Wirkungstyp aufweisen.

Wird eine Malaria ausschließlich mit Antibiotika behandelt, so ist aufgrund des verzögerten Wirkungstyps eine Besserung der Symptomatik erst nach etwa vier Tagen zu erwarten [133], was im Fall nicht immuner Patienten deutlich zu spät ist. Antibiotika sind daher zur Therapie ausschließlich in Kombination mit schneller wirksamen Malariatherapeutika (meist Chinin oder Artesunat) sinnvoll, erweisen sich hier aber als wertvolle Kombinationspartner, da bisher keine Berichte über klinisch relevante Resistenzen vorliegen. Obwohl die Verwendung von Doxycyclin (**Abb. 14**) (zur Prophylaxe und Therapie) und Clindamycin (nur zur Therapie) der Malaria von verschiedenen nationalen Fachgesellschaften und Organisationen empfohlen wird, sind die Substanzen für diese Indikation nicht zugelassen. Es handelt sich bei der Verwendung dieser Antibiotika gegen Malaria also um einen Off-Label-Use.

Doxycyclin

Doxycyclin ist der bedeutendste Vertreter aus der Gruppe der Tetracycline. Die Tetracycline binden an die 16S RNS der kleinen Untereinheit der Ribosomen und verhindern durch direkte sterische Interferenz die Rotation der t-RNS in die korrekte Position, was zu einer unproduktiven Guanosintriphosphat(GTP)-Hydrolyse führt [40]. Die Polypeptidkettenverlängerung wird unterbrochen und die Proteinbiosynthese gehemmt. In vitro sind Doxycyclin (IC_{50} 7,7–14,9 µM) und Minocyclin (IC_{50} 10,2–16,0 µM) bei einer Beobachtungsdauer von 48 Stunden deutlich aktiver als Tetracyclin (IC_{50} 33,8–88,1 µM). Wird der Test über 144 Stunden ausgeführt, nivelliert sich der Unterschied (IC_{50}-Werte 0,5, 0,3 und 0,8 µM) [189]. Tetracyclin wurde häufig in Kombination mit Chinin verwendet, wird aber mehr und mehr durch Doxycyclin verdrängt. Doxycyclin wird in Kombination mit den schneller wirksamen Malariatherapeutika Chinin oder Artesunat [14] zur intravenösen Therapie der komplizierten Malaria verwendet; die Kombination Chinin/Doxycyclin auch zur oralen Therapie der unkomplizierten Malaria. Doxycyclin wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und mit einer Halbwertszeit von 18 Stunden eliminiert [109].

Obwohl für diese Indikation nicht zugelassen, wird Doxycyclin allein auch zur Prophylaxe für die Fälle empfohlen, bei denen mit multiresistenten Parasiten zu rechnen ist oder Mefloquin-Kontraindikationen (Piloten, Bergsteiger, Taucher) vorliegen [217].

Wegen der Gefahr von Ösophagus-Ulzera soll Doxycyclin in aufrechter Position mit viel Flüssigkeit eingenommen werden [230]. Zur Vermeidung phototoxischer Reaktionen ist auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, die tropische Mittagssonne sollte gemieden werden. Bei Frauen besteht ein erhöhtes Risiko für Vaginalmykosen [77, 109]. Wegen der Einlagerung von Tetracyclin-Calciumphosphat-Komplexen in wachsende Knochen und Zähne sind alle Tetracycline in der Schwangerschaft und bei Kindern unter acht Jahren mit Ausnahme vitaler Indikationen kontraindiziert [230]. Wegen der Komplexbildung mit 2- und 3-wertigen Kationen soll Doxycyclin nicht mit Milch oder Calciumhaltigen Fruchtsäften eingenommen werden. Ein zeitlicher Abstand von zwei bis drei Stunden ist einzuhalten.

Clindamycin

Clindamycin gehört zur Gruppe der Lincosamide und ist ein partialsynthetisches Derivat von Lincomycin. Es bindet an die 50S-Untereinheit des Ribosoms in die so genannte MLS-Bindetasche (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin) und behindert die Substratbindung, sowohl an der Aminoacyl- als auch an der Peptid-Bindungsstelle. Clindamycin zeigt einen ausgeprägten „verzögerten Wirkungstyp". Bei langer Inkubationsdauer wurden extrem niedrige IC_{50}-Werte beobachtet (96 h: 13 nM [198]; 120 h: 20 nM [J. Wiesner, pers. Mitteilung]). Die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien zur Anwendung von Clindamycin in der Malariatherapie wurden von Lell und Kremsner zusammengefasst [133]. Bei einer Gabe von zwei täglichen Dosen über fünf Tage kann eine unkomplizierte Malaria mit Clindamycin allein kuriert werden (Versagerquote < 10 %), jedoch ist diese Therapie wegen der verzögert einsetzenden Wirkung nicht zu empfehlen [43]. Wesentlich geeigneter ist Clindamycin als Kombinationspartner für die schneller wirksamen Substanzen Chinin und Artesunat. Die Kombination Chinin/Clindamycin zeigte in verschiedenen neueren Studien bei unkomplizierter Malaria [1, 152, 177, 193] eine hohe Wirksamkeit. Die Kombination wurde auch in der Schwangerschaft [145] und zur intravenösen Therapie der komplizierten Malaria bei Kindern [122] erfolgreich verwendet. Sie wird mittlerweile zur Therapie der unkomplizierten und der komplizierten Malaria empfohlen [45, 130, 178, 229]. In vitro wurde ein additiver Effekt von Clindamycin und Dihydroartemisinin gezeigt [196]. In einer klinischen Studie war die Kombination Artesunat/Clindamycin in der oralen Therapie der unkomplizierten Malaria bei Kindern genauso wirksam wie Chinin/Clindamycin [197]. Im Gegensatz zu Doxycyclin gilt Clindamycin als sicher in der Schwangerschaft und kann auch kleinen Kindern verabreicht werden [43]. Somit stellt Clindamycin, was die Therapie betrifft, eine Alternative zu Doxycyclin dar.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wegen seiner schnellen Elimination (Eliminationshalbwertszeit 2–4 h) ist Clindamycin nicht zur Prophylaxe geeignet. Clindamycin wird häufig mit dem Auftreten der pseudomembranösen Enterokolitis (durch Clostridium difficile) assoziiert. Diese potenziell lebensbedrohende Komplikation scheint aber unter Clindamycin nicht häufiger aufzutreten als unter der Therapie mit den häufig verwendeten Cephalosporinen und anderen Breitspektrumantibiotika [266]. Darüberhinaus wird das Risiko bei der relativ kurzen Anwendungsdauer in der Malariatherapie als vergleichsweise gering eingeschätzt [133].
Als weiterer Kombinationspartner für Clindamycin hat sich in verschiedenen Studien der Desoxyxylulosephosphatreduktoisomerase-Hemmstoff Fosmidomycin empfohlen.

Danksagung

Prof. Schlitzer dankt Frau S. Klement für die Unterstützung bei der Literaturrecherche und Herrn B. Strehlow für die Erstellung des Literaturverzeichnisses.

Drugs for treatment and prophylaxis of malaria

Since ancient times humankind has to struggle against malaria. At the moment, the parasites seem to be in advantage again in this conflict. The armoury to fight this disease is rather limited. There are the 4-aminoquinolines chloroquine and amodiaquine, the arylaminoalcohols quinine, mefloquine and lumefantrine, dihydroartemisinine and its prodrugs artemether and artesunate, the antifolate-combination sulfadoxin/pyrimethamin as well as the 8-aminoquinoline primaquine. Relatively new and with a novel mechanism of action is the combination of atovaquone/proguanil. In advanced stages of clinical studies are only the 8-aminoquinoline tafenoquine and three combinations of known drugs. In addition, the antibiotics doxycycline and clindamycine are used against malaria. This review will survey the currently used antimalarials and the drugs which are in advanced stages of clinical studies with respect to their structure, mechanism of action and resistance and their clinical effectiveness.
Keywords: Malaria, antimalarials, mechanism of action and resistance

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > Heft 5 2008.

Bücherforum

Taschenbuch der Schmerztherapie

Bochumer Leitlinien zur Diagnostik und Therapie
Von Prof. Dr. Michael Zenz, Bochum, Priv.-Doz. Dr. Michael Strumpf, Bremen, und Dipl.-Psych. Anne Willweber-Strumpf, Bochum. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. 286 Seiten, 31 Abbildungen, 31 Tabellen, zahlreiche Schemata. Kunststoffeinband. 18,– Euro.

Vor mehr als 10 Jahren erschien die 1. Auflage des „Taschenbuchs der Schmerztherapie“ von Michael Zenz. Ursprünglich intendiert als Arbeitsanleitung für seine Assistenzärzte und als Zusammenfassung der Bochumer Schmerzkurse entwickelte sich daraus die so genannte „Bochumer Leitlinie“, die mittlerweile in 3. aktualisierter Auflage vorliegt. Auch wenn es sich bei dem Buch nicht um eine offizielle Leitlinie handelt, wie die Autoren selber kritisch anmerken, so stellt das Buch doch immerhin eine pragmatische Handlungsorientierung aus mittlerweile zwei etablierten Kliniken/Schmerzambulanzen dar und bietet den Lesern eine gut aufbereitete und komprimierte Orientierungshilfe. Diesem Anspruch kommt die übersichtliche Darstellung und einheitliche Strukturierung der Themengebiete entgegen. Alle relevanten Themenkomplexe der Schmerztherapie werden in dem Buch vorgestellt. Den Schwerpunkt stellen hierbei zwei Themenkomplexe dar. So werden sehr umfangreich klinisch relevante spezielle Schmerzerkrankungen beschrieben. Die Darstellung ist für alle Schmerzerkrankungen einheitlich gegliedert in Symptome, Diagnostik bis hin zu aktuellen Therapieempfehlungen und der Beschreibung typischer Gefahren und Komplikationen. Das therapeutische Vorgehen ist schrittweise aufgeführt, neben (Auf-)Dosierungsvorschlägen werden auch therapeutische Alternativen vorgestellt.
Den zweiten Schwerpunkt stellt die Beschreibung der Medikamente in der Schmerztherapie dar. Hier werden gebräuchliche Standardmedikamente aber auch die neueren Substanzen mit Beschreibung der Dosierung und von Neben- und Wechselwirkungen vorgestellt. Die Darstellung erfolgt in tabellarischer Form und ist deutlich übersichtlicher, als in der ersten Auflage des Buchs.
Des Weiteren findet sich in dem Taschenbuch eine kurze und prägnante Darstellung zum Thema Anamnesebesonderheiten, Diagnostik und Dokumentation sowie zur perioperativen Schmerztherapie. Invasive schmerztherapeutische Verfahren und nicht-medikamentöse Verfahren (alternative medizinische Verfahren, psychologische Therapie, Krankengymnastik) werden kurz beschrieben und es finden sich die relevanten Indikationen für diese Behandlungsverfahren.

Leider fehlt in dem Buch eine Beschreibung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Dies wäre sicherlich sehr hilfreich gewesen, da hier der Kenntnisstand der Ärzte oft nicht ausreichend ist und es insbesondere hinsichtlich der Überschreitung der erlaubten Mengen bzw. Verschreibungszeiträume sowie der Besonderheiten eines so genannten Notfallrezepts viele Unsicherheiten gibt.
Mit der vorliegenden 3. überarbeiteten und erweiterten Auflage des „Taschenbuchs der Schmerztherapie“ legen die Autoren in komprimierter und sehr übersichtlicher Form ein Buch für die Kitteltasche vor, das jedem schmerztherapeutisch tätigen Arzt eine schnelle Orientierungshilfe bietet.

Rainer Sabatowski, Dresden

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

Klinische Studien

HER2-positiver Brustkrebs

Länger rezidivfrei durch zusätzliche adjuvante Paclitaxel-Therapie

Der HER2-Status der Tumoren von nodal-positiven Brustkrebspatientinnen ist nicht nur ein prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine Trastuzumab-Therapie. Auch konnte bei HER2-positiven Tumoren ein besseres Therapieergebnis durch zusätzliche Paclitaxel-Gabe nach adjuvanter Doxorubicin-Cyclophosphamid-Therapie erzielt werden, unabhängig vom Estrogenrezeptor-Status. Die rezidivfreie Überlebensrate war signifikant höher als ohne zusätzliche Paclitaxel-Therapie.

Hintergrund

In frühen Stadien des Mammakarzinoms führt die adjuvante, nach der Tumoroperation durchgeführte Chemotherapie zu einem verlängerten krankheitsfreien bzw. Gesamtüberleben. Besonders wirksame Chemotherapeutika sind *Anthracycline* und *Taxane*. Diese Substanzen sind allerdings zu einem nicht unerheblichen Ausmaß toxisch, gelten als potenziell lebensbedrohlich und sind hochpreisig, so dass eine solche Therapie möglichst nur gezielt bei Frauen mit einer erwartungsgemäß hohen Ansprechrate eingesetzt werden sollte. Bisher gab es keine *Biomarker*, die auf einen klinischen Nutzen durch den Einsatz von *Paclitaxel* (z. B. Taxol®) oder eskalierenden Dosen von *Doxorubicin* (z. B. Adriblastin®) hinweisen.

Als ein möglicher Biomarker für die Ergebnisprognose einer Chemotherapie mit *Trastuzumab* (Herceptin®) bietet sich der *HER2-Status* an. HER2 gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren und wird bei 15 bis 20 % aller Fälle von Brustkrebs amplifiziert oder überexprimiert. Ein positiver HER2-Status ist ein bedeutender Prädiktor für das Ansprechen auf die Behandlung mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab.

In eine große randomisierte Studie, CALGB 9344/INT0148 (the cancer and leukemia group B) wurden 3121 Frauen mit Lymphknoten-positivem Brustkrebs nach erfolgter Operation eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert Doxorubicin in einer Dosierung von 60 mg/m² und höher plus Cyclophosphamid (Endoxan®) und anschließender Gabe von Paclitaxel oder einfacher Beobachtung. Nach fünf Jahren zeigte sich, dass eine Dosis von mehr als 60 mg Doxorubicin/m² Körperoberfläche keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte, dass aber die zusätzliche Gabe von Paclitaxel zu einem verlängerten krankheitsfreien und Gesamtüberleben führte.

Zusätzlich sollte nun untersucht werden, ob Tumoren der Patientinnen der CALGB 9344/INT0148-Studie, die HER2 exprimieren, besonders gut auf eine adjuvante hochdosierte Doxorubicin-Gabe plus Cyclophosphamid und/oder anschließende Gabe von Paclitaxel ansprechen.

Studiendesign

Von 1322 der 3121 Patientinnen, die zuvor in der CALGB-Studie behandelt wurden, waren Tumorgewebeproben verfügbar.

Die Patientinnen erhielten in der Studie randomisiert Doxorubicin in einer Dosierung von 60 mg/m² und höher (60, 75 oder 90 mg/m² Körperoberfläche) plus Cyclophosphamid (600 mg/m²) über vier Zyklen, gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel (175 mg/m²) oder einfacher Beobachtung.

Die Nachbeobachtungszeit für den Krankheitsverlauf der Patientinnen betrug zehn Jahre. Die Gewebeproben wurden Untersucher-verblindet immunhistochemisch auf eine HER2-Expression sowie mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf eine HER2-Amplifikation untersucht.

Ergebnisse

Nach zehn Jahren Follow-up ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben bei den verschiedenen Doxorubicin-Dosierungen > 60 mg/m². Auch wurde kein Zusammenhang beobachtet zwischen einem positiven HER2-Status und Doxorubicin-Dosen > 60 mg/m².

Ein positiver HER2-Nachweis ging jedoch mit einem deutlichen Nutzen der Paclitaxel-Therapie einher. Das Hazard-Ratio (HR) für ein Rezidiv bzw. Tod betrug bei Vorliegen eines positiven HER2-Status und der zusätzlichen Gabe von Paclitaxel 0,59 (p = 0,01) bzw. 0,57 (p = 0,01). Die Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs profitierten von der Paclitaxel-Therapie unabhängig vom *Estrogenrezeptor-Status*. HER2-negative, Estrogenrezeptor-positive Mammakarzinom-Patientinnen hatten dagegen keinen weiteren Nutzen von der Paclitaxel-Therapie.

Fazit

Nodal-positive Brustkrebspatientinnen mit Expression und/oder Amplifikation von HER2 profitieren von der zusätzlichen Therapie mit Paclitaxel nach der adjuvanten Behandlung mit Doxorubicin (< 60 mg/m²) plus Cyclophosphamid unabhängig vom Estrogenrezeptor-Status.

Quelle

Hayes DF, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. N Engl J Med 2007;357:1496–506.

Henderson IC, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976–83.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Psoriasis

Auch Kinder profitieren von Etanercept

Etanercept (Enbrel®) ist bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, die auf eine Standardtherapie nur unzureichend angesprochen haben, gut wirksam, so das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie. Die Verträglichkeit kann noch nicht abschließend beurteilt werden, scheint aber zu Beginn der Anwendung (bis 12 Wochen) gut zu sein.

Psoriasis ist eine häufige und fast immer chronisch verlaufende dermatologische Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch schuppige, erythematöse Plaque-Bildung. Ursache der Hauterscheinungen ist eine äußerst komplexe kutane Immunreaktion mit einer ausgeprägten entzündlichen Komponente und epidermaler Hyperproliferation. Schwere Ausprägungen der Erkrankung können zu psychosozialer Stigmatisierung führen, was insbesondere für Kinder und Jugendliche sehr belastend sein kann.

Etanercept ist ein Fusionsprotein aus dem ligandenbindenden Teil des humanen Tumornekrosefaktor-alfa-Rezeptors p75 und humanem IgG1. Es bindet Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und verhindert so die Bindung des Zytokins an seine Zelloberflächen-Rezeptoren und TNF-α-vermittelte Zellreaktionen. Etanercept ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Für Kinder und Jugendliche ist Etanercept derzeit für diese Indikation nicht zugelassen.

Studiendesign

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ untersucht. Die Studie wurde an 42 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt. Eingeschlossen wurden 211 Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Stabile, mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, mit einem PASI von mindestens 12. Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein etablierter Score mit Punkten von 0 bis 72, der die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche berücksichtigt.
- Standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung von mindestens 3 (Static physician's global assessment [PGA]; 0 = keine Psoriasis, 5 = schwere Psoriasis)
- Hautveränderungen betreffen mindestens 10 % der Körperoberfläche
- Erkrankung an Psoriasis seit mindestens sechs Monaten
- Vorbehandlung oder Behandlung mit Phototherapie oder systemischer Therapie mit beispielsweise Methotrexat oder nicht zufriedenstellendes Ansprechen auf eine topische Behandlung

Die Patienten durften während der Studie topische Glucocorticoide auf der Kopfhaut, in den Achseln und der Leistengegend anwenden.

Die Studie bestand aus drei aufeinander folgenden Behandlungsphasen:

- 12-wöchige, doppelblinde Phase (Tag 1 bis Woche 12), während der die Patienten randomisiert entweder Plazebo (n = 105) oder Etanercept s. c. (n = 106) einmal wöchentlich (0,8 mg/kg Körpergewicht, maximal 50 mg) erhielten
- 24-wöchige, offene Behandlung aller Studienteilnehmer mit Etanercept (Woche 13 bis 36)
- 12-wöchige, neu randomisierte, doppelblinde Phase, während der die verbliebenen Patienten entweder Plazebo oder Etanercept erhielten (Woche 37 bis 48)

Während der ersten Phase konnten die Patienten unter vordefinierten Bedingungen (deutliche Verschlechterung des PASI im Vergleich zum Ausgangswert) in eine so genannte „Escape-Gruppe" ausweichen und bis Woche 12 offen mit Etanercept behandelt werden. Nachdem Patienten in die Escape-Gruppe gewechselt waren, wurden sie mit ihren Ausgangswerten in die Analyse einbezogen.

Primärer Endpunkt war eine 75%ige Verbesserung des PASI (PASI 75) nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem eine 50%ige und 90%ige Besserung des PASI nach 12 Wochen (PASI 50 bzw. 90), eine standardisierte Einschätzung des Arztes nach 12 Wochen (PGA-Score 0 oder 1) zur Besserung und einen Index zur Erfassung der Lebensqualität nach 12 Wochen.

Für die Analyse der Verträglichkeit wurden die unerwünschten Wirkungen auf die Expositionsdauer adjustiert. Unerwünschte Wirkungen, die während der dritten Phase der Studie in der Plazebo-Gruppe auftraten, wurden der Etanercept-Gruppe zugerechnet.

Ergebnisse

12-wöchige doppelblinde Phase

Nach 12 Wochen erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Etanercept behandelten Kinder und Jugendlichen den primären Endpunkt verglichen mit der Plazebo-Gruppe ($p < 0{,}001$): Ein PASI-75-Ansprechen zeigten 57 % der Kinder (60/106), die Etanercept erhielten, gegenüber 11 % in der Plazebo-Gruppe (12/105).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war bereits nach vier Wochen signifikant.

Der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die nach 12 Wochen eine 50%ige Besserung bzw. eine 90%ige Besserung im PASI erreichten, war in der Etanercept-Gruppe ebenfalls signifikant größer (PASI 50: 75 % vs. 23 %; PASI 90: 27 % vs. 7 %; jeweils $p < 0{,}001$).

In der Plazebo-Gruppe waren 27 von 105 Patienten der Escape-Gruppe zugeteilt worden, in der Etanercept-Gruppe 5 von 105 (ein Patient war schon vor der ersten Dosis aus der Studie ausgeschieden).

Offene Behandlungsphase

Während der offenen Behandlungsphase erreichten nach 24 Wochen 62 % der Patienten der ursprünglichen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die nur in der Etanercept-Gruppe auftraten [nach Paller AS, et al. 2008]

	Etanercept (n = 210)		Plazebo (n = 105)	
	UAW	Expositionsdauer-adjustierte UAW-Rate pro 100 Patientenjahre	UAW	Expositionsdauer-adjustierte UAW-Rate pro 100 Patientenjahre
Gesamt	914	554,5	144	765,4
Papillom	16	9,7	0	0
UAW, die zum Studienabbruch führte (ausgeschlossen Infektionen)	4	2,4	0	0
Infektion, die zum Studienabbruch führte	2	1,2	0	0
Schwerwiegende Infektion	4	2,4	0	0

n = Patienten, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Jahre unter Plazebo-Behandlung: 18,8
Jahre unter Etanercept-Behandlung: 164,8

Plazebo-Gruppe ein PASI-75-Ansprechen gegenüber 69 % der Patienten der ursprünglichen Etanercept-Gruppe. Dieser Effekt blieb bis Woche 36 erhalten.

12-wöchige neu randomisierte, doppelblinde Phase

Nach 36 Wochen wurden 138 Patienten erneut randomisiert: 69 Kinder und Jugendliche erhielten weiterhin Etanercept und 69 Plazebo. Zu diesem Zeitpunkt hatten 94 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine 75%ige Besserung erreicht. Am Studienende zeigten 49 % der Patienten, die für die dritte Phase der Plazebo-Gruppe zugeteilt worden waren, ein PASI-75-Ansprechen. Bei den Patienten, die während der dritten Phase der Studie Etanercept erhalten hatten (einschließlich der Patienten, die in der Plazebo-Gruppe einen Rückfall erlitten hatten und deshalb offen Etanercept erhalten hatten), betrug der Anteil 80 %.

Verträglichkeit

Die Gesamtzahl berichteter unerwünschter Wirkungen war nach Adjustierung der Expositionsdauer in der Plazebo-Gruppe größer als in der Etanercept-Gruppe.

Allerdings gab es in der Etanercept-Gruppe unerwünschte Wirkungen, die in der Plazebo-Gruppe nicht auftraten (**Tab. 1**).

Da sich die Expositionsdauer zwischen der Plazebo- und der Etanercept-Gruppe erheblich unterscheidet – 18,8 Jahre unter Plazebo- vs. 164,8 unter Etanercept-Behandlung – ist trotz Adjustierung der Vergleich zwischen den Gruppen schwierig. Bei Ereignissen, die in der Plazebo-Gruppe nicht auftraten, wie schweren Infektionen (in der Etanercept-Gruppe n = 4), bleibt unklar, ob dieser Unterschied aufgrund der kurzen Expositionsdauer in der Plazebo-Gruppe zustande kommt oder ob es sich dabei tatsächlich um einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen handelt.

Während der offenen Behandlungsphase mit Etanercept traten bei drei Patienten schwere unerwünschte Wirkungen auf: eine ovarielle Zyste und Infektionen (Gastroenteritis und Pneumonie). Die Langzeitverträglichkeit kann bei einer Studiendauer von 48 Wochen nicht ausreichend untersucht werden, da insbesondere mögliche schwerwiegende Risiken wie Lymphome auch erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten können.

Zusammenfassung und Fazit

Etanercept ist nach den Ergebnissen dieser Studie für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine gut wirksame Therapieoption, insbesondere wenn mit anderen Therapien keine ausreichenden Erfolge erzielt werden konnten.

Die Ergebnisse der dritten Phase geben Hinweise darauf, dass die Behandlungsfrequenz nach Erreichen einer Remission unter Beibehaltung der Symptomkontrolle möglicherweise reduziert werden kann. Dies sollte nach Ansicht der Autoren in weiteren Studien untersucht werden.

Quellen

AWMF-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Therapie der Psoriasis vulgaris, Leitlinien-Register Nr. 013/001, Entwicklungsstufe 3, letzte Überarbeitung 01/2007.

Paller AS, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med 2008;358:241–51.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
http://www.arzneimitteltherapie.de
Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Aus Forschung & Entwicklung

Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Venöse Thromboembolien

Idraparinux als Alternative zur Standardtherapie?

Bei Patienten mit tiefer Venenthrombose zeigte Idraparinux, einmal wöchentlich subkutan über drei oder sechs Monate verabreicht, eine ähnliche Wirksamkeit wie Heparin und anschließende Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten. Bei Patienten mit einer Lungenembolie hingegen war Idraparinux weniger wirksam als die Standardtherapie. Unter einer Langzeitbehandlung war das Risiko für schwerwiegende Blutungen erhöht.

Hintergrund

Die Standardmedikation für venöse Thromboembolien, darunter tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, basiert auf einer Initialtherapie mit hochmolekularem (unfraktioniertem) oder niedermolekularem (fraktioniertem) Heparin und anschließender Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten über einen Zeitraum von drei bis zwölf Monaten. Diese Therapie zeichnet sich zwar durch eine gute Wirksamkeit aus, als nachteilig zu bewerten ist jedoch, dass eine ständige Überwachung der Therapie und eine Dosisanpassung nötig sind.

Idraparinux ist ein neues synthetisches Pentasaccharid, das den Gerinnungsfaktor Xa selektiv hemmt. Es unterscheidet sich vom synthetischen Antithrombotikum Fondaparinux (Arixtra®), das bereits zur Vorbeugung venöser thromboembolischer Ereignisse zugelassen ist, durch eine deutlich längere Halbwertszeit. Vorteilhaft ist auch, dass Idraparinux in einer fixen Dosierung *einmal wöchentlich subkutan* verabreicht werden kann. Die Substanz befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Entwicklung und wird in verschiedenen Studien untersucht.

Studienziel und -design

Zu den drei im Folgenden beschriebenen Van-Gogh-Studien gehören die DVT-Studie (deep venous thrombosis), die PE-Studie (pulmonary embolism) und die Van-Gogh-Extension-Studie. In diesen drei Studien wird der Fokus auf die Langzeitbehandlung von Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie gerichtet. Sicherheit und Wirksamkeit von Idraparinux und der gängigen Standardtherapie werden verglichen. Ziel ist nachzuweisen, dass Idraparinux ebenso effektiv wie die Standardtherapie, aber in puncto Sicherheit der Standardtherapie überlegen ist.

Bei der DVT- und PE-Studie handelt es sich um zwei randomisierte, offene Nicht-Unterlegenheitsstudien. In die DVT-Studie wurden 2 904 Patienten mit *tiefer Venenthrombose* eingeschlossen. in die PE-Studie 2 215 Patienten mit *Lungenembolie*. Die Probanden erhielten randomisiert entweder Idraparinux, einmal wöchentlich 2,5 mg subkutan, oder eine Standardtherapie, bestehend aus einem Heparin, gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten. Die Studienmedikation wurde über drei bzw. sechs Monate verabreicht. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit rezidivierender symptomatischer venöser Thromboembolien (nichttödlich oder tödlich) nach drei Monaten.

In einer dritten Studie, einer Erweiterungsstudie (Van-Gogh-Extension-Studie) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer um sechs Monate verlängerten Langzeitprophylaxe mit Idraparinux gegen rezidivierende venöse Thromboembolien untersucht. Die Probanden mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie waren zuvor innerhalb der vorangegangenen van-Gogh-Studien bereits während sechs Monaten mit Idraparinux oder einem Vitamin-K-Antagonisten (innerhalb oder außerhalb der van Gogh-Studien) behandelt worden. Die 1 215 Studienteilnehmer bekamen randomisiert entweder wöchentlich 2,5 mg Idraparinux oder Plazebo subkutan injiziert. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit rezidivierender Thromboembolien und schwerwiegender Blutungen.

Studienergebnis

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die Auswertung der Daten der DVT-Studie zeigte für die Wirksamkeit die Nicht-Unterlegenheit von Idraparinux gegenüber der Standardmedikation. Das Auftreten *klinisch relevanter Blutungen* nach drei Monaten Therapie war in der Idraparinux-Gruppe signifikant geringer als in der Plazebo-Gruppe. So kam es bei 65 Patienten (4,5 %) in der

Tab. 1. Ergebnisse der DVT- und PE-Studie zum primären Endpunkt, Tag 92 (Auswahl)

	DVT-Studie			PE-Studie		
	Idraparinux (n = 1 452)	Standardtherapie (n = 1 452)	Odds-Ratio	Idraparinux (n = 1 095)	Standardtherapie (n = 1 120)	Odds-Ratio
Patienten mit rezidivierenden Thromboembolien, [n] (%)	42 (2,9)	43 (3,0)	0,98 (0,63–1,50)	37 (3,4)	18 (1,6)	2,14 (1,21–3,78)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Ergebnisse der Van-Gogh-Extension-Studie (Auswahl)

	Idraparinux-Gruppe (n = 594)	Plazebo-Gruppe (n = 621)	Odds-Ratio	p-Wert
Rezidivierende Thromboembolien [n] (%)	6 (1)	23 (3,7)	0,27 (0,11–0,66)	0,002
Idraparinux vor Randomisierung (%)	1,2	0,7	1,58 (0,26–9,55)	0,68
Vitamin-K-Antagonist vor Randomisierung (%)	0,9	5,9	0,14 (0,04–0,48)	< 0,001
Schwerwiegende Blutungen [n] (%)	11 (1,9)	0	–	< 0,001
Idraparinux vor Randomisierung	3,1	0	–	–
Vitamin-K-Antagonist vor Randomisierung	0,9	0	–	–

Idraparinux-Gruppe und bei 101 Patienten (7,0 %) in der Standardtherapie-Gruppe zu klinisch relevanten Blutungen (p=0,004). Nach sechs Monaten waren die Blutungsraten in beiden Studienarmen vergleichbar.
In der identisch durchgeführten PE-Studie ergaben sich *abweichende Ergebnisse*. Hier konnte die Nicht-Unterlegenheit von Idraparinux nicht gezeigt werden. Klinisch relevante Blutungen traten signifikant weniger in der Idraparinux- als in der Standardtherapie-Gruppe auf. So erlitten 63 Patienten (5,8 %) der Idraparinux-Gruppe und 92 Patienten (8,2 %) mit Standardtherapie (p=0,02) klinisch relevante Blutungen.

Die Ergebnisse der Van-Gogh-Extension-Studie sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Hier traten in der Idraparinux-Gruppe signifikant weniger venöse Thromboembolien auf als in der Plazebo-Gruppe. Bei Patienten, die zuerst Idraparinux und danach sechs Monate Plazebo erhalten hatten, zeigte sich eine geringere Häufigkeit für wiederkehrende Thromboembolien als bei Patienten, die zuerst eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten erhielten. Schwerwiegende Blutungen waren in der Verum-Gruppe signifikant häufiger.

Fazit

Für Patienten mit tiefer Venenthrombose könnte das synthetische Antithrombotikum Idraparinux eine Alternative zur gängigen Standardtherapie mit Heparin und einem Vitamin-K-Antagonisten sein. Die Substanz erwies sich als ebenso effektiv mit einer nahezu identischen Häufigkeit von Rezidiven. Das überraschend abweichende Ergebnis bei Patienten mit Lungenembolie lässt sich derzeit nicht erklären und sollte in einer weiteren Studie noch einmal untersucht werden.
Die verbesserte Wirksamkeit von Idraparinux bei einer verlängerten Langzeitbehandlung geht mit einer größeren Blutungshäufigkeit einher. In diesem Fall sollten Nutzen und Risiko der Therapiemethode sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Quellen

The van Gogh Investigators, Buller HR, et. al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007;357:1094–104.
The van Gogh Investigators. Buller HR, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. N Engl J Med 2007;357:1105–12.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Akute Herzinsuffizienz

Endothelin-Rezeptorantagonist Tezosentan nicht wirksam

Für den Endothelin-Rezeptorantagonisten Tezosentan wurde im Rahmen der VERITAS-Studien keine günstige Auswirkung auf das Hauptsymptom Dyspnoe bei akuter Herzinsuffizienz nachgewiesen. Ebenso war die Inzidenz schwerwiegender oder tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse nicht reduziert.

Eine akute Herzinsuffizienz äußert sich in erster Linie durch Atemnot. Die Atemnot ist vermutlich auf eine Drucksteigerung in den Lungenvenen zurückzuführen, die häufig zusammen mit einem Abfall des Schlagvolumens und des Herzindex sowie einem Anstieg des Gefäßwiderstands im großen Kreislauf auftritt. Zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz werden derzeit Diuretika und gefäßerweiternd und positiv inotrop wirkende Arzneistoffe eingesetzt.
Da bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte Plasmakonzentrationen des stark vasokonstriktorisch wirkenden Peptids Endothelin-1 mit schlechteren klinischen Ergebnissen der Patienten korreliert wurden, könnte der Einsatz von Endothelin-Rezeptorantagonisten ein neuer Therapieansatz sein. Der kurzwirksame Endothelin-Rezeptorantagonist Tezosentan wurde zur intravenösen Anwendung bei Herzinsuffizienz entwickelt. Tezosentan besitzt Affinität zu den Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B.
In klinischen Studien wurde bereits die gefäßerweiternde Wirkung nachgewiesen. Es kam dosisabhängig zu einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und des Verschlussdrucks der Lungengefäße sowie zu einer Steigerung der Auswurfleistung des Herzens. Im Rahmen der VERITAS-Studien (value of endothelin receptor inhibition with tezosentan in acute heart failure studies) sollte untersucht werden, ob Tezosentan bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz günstige Auswirkungen auf das Hauptsymptom Dyspnoe oder die klinischen Ergebnisse der Patienten zeigt.

Studiendesign

Die Studien (VERITAS-1 und VERITAS-2) wurden von April 2003 bis Januar 2005 in zwei unabhängigen Zentren gleichzeitig, unter identischen Bedingungen, randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführt.

Insgesamt wurden 1448 Patienten in die Studie aufgenommen. 60% davon waren männlich, das mittlere Alter lag bei 70 Jahren, die mittlere linksventrikuläre Auswurfleistung betrug 29%. Die Patienten mussten maximal 24 Stunden zuvor wegen akuter Herzinsuffizienz in die Klinik eingewiesen worden sein, unter anhaltender Dyspnoe leiden sowie eine Atemfrequenz von mindestens 24/min aufweisen.

Die Diagnose Herzinsuffizienz musste bestätigt sein durch beispielsweise erhöhte Plasmakonzentrationen an natriuretischem Peptid vom B-Typ (BNP) und linksventrikuläre Dysfunktion, definiert als eine linksventrikuläre Auswurffraktion von < 40%.

Weiterhin mussten die Patienten 2 bis 24 Stunden vor der erstmaligen Applikation von Tezosentan oder Plazebo mindestens einmal intravenös ein Diuretikum erhalten haben. 730 Patienten wurde zunächst über 30 Minuten 5 mg/h Tezosentan infundiert, anschließend wurde je nach Zustand über einen Zeitraum von mindestens 24 bis 72 Stunden 1 mg/h Tezosentan gegeben. Die 718 Patienten der Plazebo-Gruppe erhielten über 24 Stunden eine Kochsalzlösung.

Primärer Endpunkt der beiden einzelnen VERITAS-Studien war die Veränderung der Dyspnoe gegenüber der Ausgangssituation während der ersten 24 Stunden der Behandlung, gemessen nach 3, 6 und 24 Stunden. Die Dyspnoe wurde von den Patienten mit einer visuellen Analogskala bewertet.

Primärer Endpunkt der zusammengefassten Studien war das Auftreten von Todesfällen oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb eines Zeitraums von 7 Tagen.

Ergebnis

Nur 82% der ursprünglich vorgesehenen Patientenzahl (1760) wurden behandelt, da die Studie vorzeitig gestoppt wurde.

Sowohl im primären Endpunkt für die beiden einzelnen Studien als auch in dem für die zusammengefassten Studien wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (**Tab. 1**).

Tab. 1. Primäre Endpunkte der VERITAS-Studien, in denen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit Tezosentan oder Plazebo behandelt wurden

	Tezosentan (n = 727) (VERITAS-1 und -2)	Plazebo (n = 708) (VERITAS-1 und -2)
Primärer Endpunkt einzelne Studien		
Abnahme Dyspnoe in 24 h*, Mittelwert (95%-KI) [mm · h]	–562 (–628 bis –497) (V1) –367 (–432 bis –302) (V2)	–550 (–617 bis –483) (V1)§ –342 (–410 bis –274) (V2)+
Primärer Endpunkt zusammengefasste Studien		
Tod innerhalb von 7 Tagen [n]	11	8
Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb von 7 Tagen [n]	180	179

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

*Die Veränderung der Dyspnoe nach 24 h gegenüber der der Ausgangssituation wurde mit einer visuellen Analogskala ermittelt (0 = beschwerdefrei; 100 = maximale Beschwerden; 10-cm-Skala), wiedergegeben als Fläche unter der Kurve (Y-Achse: Veränderung der Dyspnoe [mm]; X-Achse: Zeit [h])

§p = 0,80; +p = 0,60

In beiden Behandlungsgruppen nahm die Dyspnoe nach Applikation der Medikation rasch ab, es zeigte sich innerhalb von 24 Stunden kein Unterschied zwischen der Tezosentan- und der Plazebo-Gruppe (p = 0,80 bzw. p = 0,60 für VERITAS-1 und -2).

Innerhalb von 7 Tagen betrug die Rate an Todesfällen oder einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz in beiden Behandlungsgruppen 26% (Odds-Ratio 0,99; 95%-Konfidenzintervall 0,82–1,21; p = 0,95).

Lediglich hämodynamische Parameter wie Blutdruck und Verschlussdruck der Lungengefäße innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Tezosentan waren im Vergleich zu Plazebo deutlicher gebessert.

14,2% der Patienten aus der Tezosentan-Gruppe und 9,6% aus der Plazebo-Gruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Am häufigsten führte Hypotonie zum Studienabbruch, bei 8,3% der Patienten in der Tezosentan- und bei 4,7% in der Plazebo-Gruppe.

Diskussion

Der Endothelin-Rezeptorantagonist Tezosentan konnte weder die Dyspnoe als Hauptsymptom der akuten Herzinsuffizienz noch die Prognose der Patienten günstiger beeinflussen als Plazebo. Ein positiver Einfluss auf die hämodynamischen Parameter wie die Reduktion des Blutdrucks und des Verschlussdrucks der Lungengefäße (nur Patienten mit Lungenarterienkatheter) bei der Therapie mit Tezosentan bestätigte jedoch die viel versprechenden Ergebnisse vorangegangener klinischer Studien. Möglicherweise wurde der positive Einfluss von Tezosentan auf den Verschlussdruck der Lungengefäße durch eine andere nachteilige Wirkung der Endothelin-Rezeptorblockade wieder aufgehoben.

Berücksichtigt werden muss, dass die Methode zur individuellen Einschätzung der Dyspnoe mit Hilfe einer visuellen Analogskala nicht vollständig ausgereift ist. Auch die starke Verbesserung der Dyspnoe in der Plazebo-Gruppe erschwert den Nachweis eines zusätzlichen Effekts in der Verum-Gruppe.

Wegen der relativ kurzzeitigen Anwendung von Tezosentan ist eine signifikante Verbesserung von Morbidität und Sterblichkeit nicht unbedingt zu erwarten.

Quelle

McMurray JJV, et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure. The VERITAS randomized controlled trials. JAMA 2007;298:2009–19.

Dr. Monika Neubeck, Kaiserslautern

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung

Intrakoronare Anwendung von Streptokinase

Die intrakoronare Applikation niedrig dosierter Streptokinase (250 000 I. E.) unmittelbar nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) verbesserte die mikrovaskuläre Reperfusion des Myokards signifikant. Eine signifikante Auswirkung auf die linksventrikuläre Funktion und Größe wurde jedoch nicht gezeigt. So die Ergebnisse einer Pilotstudie.

Die perkutane koronare Intervention (PCI) ist eine etablierte Methode zur Reperfusion nach Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung. Die Schädigung des Myokards kann jedoch auch nach der Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß weiter fortschreiten. Eine Ursache könnte eine durch Embolisierung oder Thrombusbildung in kleinsten Gefäßen des Myokards beeinträchtigte mikrovaskuläre Perfusion sein. In einer Pilotstudie wurde untersucht, ob unmittelbar nach einer PCI intrakoronar applizierte Streptokinase durch Auflösen von entweder lokal gebildeten Thromben oder Thromboembolien zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion beiträgt.

Studiendesign

Im Zeitraum von Oktober 2004 bis März 2006 wurden 41 Myokardinfarkt-Patienten mit ST-Strecken-Hebung randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeordnet. 21 Patienten wurde nach primärer PCI (Ballondilatation, Stent-Implantation) intrakoronar Streptokinase (250 000 I. E.) verabreicht, die anderen 20 Patienten erhielten keine zusätzliche Streptokinase-Behandlung. Zwei Tage nach der primären PCI wurde eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um die mikrovaskuläre Funktion zu bestimmen.

Primäre Endpunkte waren die Koronarreserve, der mikrovaskuläre Widerstand, die Kollateraldurchblutung, der mittlere koronare Verschlussdruck und die diastolische Dezelerationszeit. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. korrigierte TIMI Frame Counts (thrombolysis in myocardial infarction; zur Bestimmung des Perfusionsstatus des Herzmuskels; gemessen wird die Zeit, die ein appliziertes Kontrastmittel benötigt, um standardisierte Stellen am Ende des therapierten Gefäßes zu erreichen), Veränderungen der linksventrikulären Größe und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Reinfarkt, Revaskularisierung oder Tod festgelegt.

Ergebnisse

Die verschlossene Arterie konnte bei allen Patienten erfolgreich wieder eröffnet werden.

Die mikrovaskuläre Funktion war zwei Tage nach der primären PCI in der Streptokinase-Gruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe; in allen primären Endpunkten zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse (**Tab. 1**).

Der korrigierte TIMI Frame Count war zwei Tage nach intrakoronarer Applikation signifikant niedriger als ohne die zusätzliche Gabe von Streptokinase (22,52 ± 5,58 vs. 31,79 ± 7,58; p = 0,001).

6 Monate nach PCI wurde lediglich für die beiden Parameter korrigierte TIMI Frame Counts und enddiastolisches Volumen eine statistische Signifikanz erreicht. Die Ergebnisse für beide Parameter waren zugunsten der Streptokinase-Gruppe signifikant niedriger.

Diskussion

Zurzeit gibt es keine allgemein anerkannte Methode zur Bestimmung der mikrovaskulären Koronarperfusion. Daher wurde in der vorliegenden Pilotstudie versucht, die Reliabilität der Studie durch Messung einer Vielzahl hämodynamischer Parameter zu erhöhen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die intrakoronare Applikation von niedrig dosierter Streptokinase (250 000 I. E.) unmittelbar nach einer PCI die mikrovaskuläre Reperfusion des Myokards signifikant besserte. Die Therapie zeigte jedoch keine signifikanten Ergebnisse für die Langzeitwirkung auf die linksventrikuläre Größe und Funktion. Allerdings war die Studie auch nicht dafür angelegt, Unterschiede in den Langzeitergebnissen zu zeigen. Die Resultate dieser Pilotstudie bedürfen in jedem Fall einer Überprüfung durch weitere klinische Studien, in denen auch die Erhebung der hämodynamischen Parameter doppelblind erfolgt. Weiterhin sollte auch der Einfluss anderer begünstigender Faktoren, die zur Entstehung neuer Gefäßverschlüsse nach PCI führen könnten, eingehender untersucht werden. So könnten die Bildung freier Sauerstoffradikale, eine erhöhte Calcium-Konzentration in myokardialen Zellen, zelluläre und interstitielle Ödeme sowie eine Vasokonstriktion das Geschehen nach PCI ebenfalls maßgeblich beeinflussen.

Quelle

Sezer M, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2007;356:1823–34.

Dr. Monika Neubeck, Kaiserslautern

Tab. 1. Mikrovaskuläre Funktion zwei Tage nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) und anschließender intrakoronarer Applikation von Streptokinase (250 000 I. E.) bzw. keiner zusätzlichen Medikation; Ergebnisse primärer Endpunkte

	Streptokinase (n = 21)	Keine Medikation (n = 20)	Mittlere Differenz (95%-KI)	p-Wert
Koronarreserve	2,01 ± 0,57	1,39 ± 0,31	0,62 (0,35 bis 0,93)	0,002
Index des mikrovaskulären Widerstands [Unit]	16,29 ± 5,06	32,49 ± 11,04	–16,20 (–21,75 bis 10,64)	< 0,001
Kollateraldurchblutungsindex	0,08 ± 0,05	0,17 ± 0,07	–0,09 (–0,13 bis –0,06)	0,002
Mittlerer koronarer Verschlussdruck [mm Hg]	10,81 ± 5,46	17,20 ± 7,93	–6,39 (–10,73 bis –2,05)	0,04
Diastolische Dezelerationszeit [msec]	828 ± 258	360 ± 292	468 (261 bis 676)	0,001

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Altersabhängige Makuladegeneration

Kein Schutz durch Antioxidanzien

Menschen, die mit der Nahrung relativ große Mengen an Antioxidanzien aufnehmen, haben kein geringeres Risiko, an altersabhängiger Makuladegeneration zu erkranken, als Menschen, die vergleichsweise weniger aufnehmen. Dies ist das Ergebnis einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse.

Mit der wachsenden Zahl älterer Menschen nehmen auch die Fälle altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) zu. Mit dem Anti-VEGF-Antikörperfragment Ranibizumab (Lucentis®) steht zwar seit einiger Zeit ein neuer Wirkstoff zur Behandlung zur Verfügung, dieser ist allerdings nur für die neovaskuläre (feuchte), nicht für die trockene (atrophe) Form der AMD geeignet (siehe **Kasten**).

Bei der Pathogenese der AMD wird als Auslöser eine oxidative Schädigung der Retina vermutet. Eine verbreitete Hypothese ist daher, dass Antioxidanzien die Retina, die eine hohe Konzentration an mehrfach ungesättigten Fettsäuren aufweist, vor dieser krankheitsauslösenden oxidativen Schädigung schützen können. Hohe Dosen Vitamin C und E, Zink und β-Carotin scheinen bei frühen Formen der AMD das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung reduzieren zu können. Die Rolle von Antioxidanzien zur Primärprävention ist dagegen unklar und war Gegenstand einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse.

Tab. 1. Ergebnisse der in die Metaanalyse eingeschlossenen Kohortenstudien zur Entstehung einer AMD; dargestellt als gepooltes Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]) (Vergleich von höchster mit niedrigster Aufnahme) [nach Chong EWT, et al. 2007]

Antioxidans	Gepoolte Studien [n]	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Vitamin A	3	0,98 (0,81–1,18)	0,83
Vitamin C	4	1,11 (0,84–1,46)	0,47
Vitamin E	3	0,83 (0,69–1,01)	0,06
Zink	4	0,91 (0,74–1,11)	0,34
Lutein und Zeaxanthin	6	0,98 (0,86–1,13)	0,82
α-Carotin	4	1,05 (0,87–1,26)	0,59
β-Carotin	4	1,04 (0,86–1,25)	0,71
β-Kryptoxanthin	4	1,01 (0,85–1,22)	0,88
Lykopin	4	1,05 (0,88–1,25)	0,61

Studiendesign

Sieben Datenbanken (u. a. Medline, Embase, Cochrane Library) wurden nach Begriffen wie AMD und 9 verschiedenen Antioxidanzien (Vitamine A, C, E; Zink; Lutein und Zeaxanthin; α-Carotin, β-Carotin, β-Kryptoxanthin, Lykopin) durchsucht. Es wurden Publikationen bis einschließlich Februar 2007 berücksichtigt. Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien und prospektive Kohortenstudien, in denen die Wirkung von antioxidativ wirksamen Nahrungsbestandteilen (Kohortenstudien) bzw. einer Nahrungsergänzung mit diesen Stoffen (randomisierte Studien) zur Primärprävention von AMD untersucht wurde. Ausgeschlossen wurden Studien, bei denen die Studienteilnehmer bereits an einer frühen Form von AMD erkrankt waren. Die Studienqualität wurde mit validierten Checklisten bestimmt.

Auf diese Weise wurden 9 prospektive Kohortenstudien und 3 randomisierte Studien identifiziert. Es ist zu berücksichtigen, dass die Studien in westlichen Ländern durchgeführt und dadurch ausgewogen ernährte Studienteilnehmer eingeschlossen wurden.

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Bei der AMD werden zwei Ausprägungen unterschieden:

1. Non-neovaskuläre (trockene) Form:
beruht auf lokalen Atrophien von Zellen im Bereich der zentralen Netzhaut (Makula)
2. Neovaskuläre (feuchte) Form:
ist geprägt von choroidalen Gefäßneubildungen

Tipp zum Weiterlesen:

Intravitreale Anti-VEGF-Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration. Krankenhauspharmazie 2006;27:417–27.

In den randomisierten Studien wurden Vitamin E (335 mg/d bzw. 50 mg/d), β-Carotin (20 mg/d) und α-Carotin (50 mg jeden zweiten Tag) gegen Plazebo untersucht. In keiner dieser Studien wurde ein präventiver Effekt festgestellt. Allerdings war das Follow-up mit 4 bis 6 Jahren der beiden vollständig veröffentlichten Studien relativ kurz (eine randomisierte Studie lag lediglich als Abstract vor).

Die Beobachtungszeit der eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien betrug durchschnittlich 9 Jahre (5–18 Jahre). 3 Studien waren bevölkerungsbasiert, 4 schlossen Freiwillige bzw. Ärzte ein und waren damit weniger repräsentativ. Bei allen Kohortenstudien wurden validierte Fragebögen zur Ermittlung der täglichen Aufnahme der untersuchten Antioxidanzien verwendet.

Ergebnisse

Die Metaanalyse ergab, dass Menschen, die mit der Nahrung relativ große Mengen an Antioxidanzien aufnehmen, kein geringeres Risiko haben, eine AMD zu entwickeln, als Menschen mit vergleichsweise geringer Aufnahme (**Tab. 1**). Die einzelnen antioxidativ wirksamen Nahrungsbestandteile wurden allerdings isoliert betrachtet, so dass mögliche synergistische Effekte nicht erfasst werden konnten.

Betrachtet man nur die Metaanalyse der Kohortenstudien, bildet lediglich

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Vitamin E eine Ausnahme: Eine hohe Aufnahme dieses Vitamins war mit einem um rund 20 % erniedrigten Odds-Ratio verbunden (0,83; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,69–1,01). Wurden lediglich die beiden methodisch hochwertigen Kohortenstudien in die Metaanalyse eingeschlossen, ergab sich ein signifikantes Ergebnis (Odds-Ratio: 0,75; 95%-KI: 0,59–0,94). Allerdings wurden für Vitamin E auch 2 Plazebokontrollierte, randomisierte klinische Studien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen, bei denen Vitamin E in 2,5- bzw. 15-fach höherer Dosierung eingesetzt wurde als bei den prospektiven Kohortenstudien. In diesen Studien, die eine höhere Glaubwürdigkeit in die gefundenen Studienergebnisse liefern, wurde kein primärpräventiver Effekt durch die Einnahme hoher Dosen Vitamin E festgestellt.

Fazit

Nach den Ergebnissen dieser Übersichtsarbeit kann die vermehrte Aufnahme einzelner Antioxidanzien nicht vor AMD schützen. Die einzige beeinflussbare Maßnahme zur Primärprävention mit erwiesenem Nutzen bleibt daher weiterhin, das Rauchen einzustellen.

Quellen

Chong EWT, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007;335:755–9.
Evans J. Primary prevention of age related macular degeneration. BMJ 2007;335:729.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Lichen ruber mucosae

Neue Aspekte bei der Therapie

Zur Behandlung des oralen Lichen ruber planus (Lichen ruber mucosae) stehen zwar eine ganze Reihe medikamentöser Therapieoptionen zur Verfügung, deren Wirksamkeit in dieser Indikation wurde allerdings noch nicht in großen, randomisierten und kontrollierten Studien nachgewiesen. Eine Fallserie und eine kleine randomisierte Studie sollen nun dazu beitragen, den Nutzen der verschiedenen medikamentösen Therapien bei oralem Lichen ruber mucosae besser einschätzen zu können.

Abb. 1. Lichen ruber mucosae
[Quelle: Niedner R. und Adler Y. Hautkrankheiten im Blick, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2004]

Ein in der Mundhöhle lokalisierter Lichen ruber mucosae (orale Knötchenflechte) kommt relativ häufig vor: Etwa 0,5 bis 2 % der Bevölkerung sind davon betroffen. Damit sind orale Manifestationen von Lichen ruber planus so verbreitet wie die Schuppenflechte (Psoriasis). Beim Lichen ruber mucosae handelt es sich vermutlich um eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Infiltration von Lymphozyten in die subephitelialen Hautschichten und eine entsprechende Verdickung der Epidermis gekennzeichnet ist. Typischerweise tritt die Erkrankung als herdförmig flächige oder netzartig weißliche Zeichnung an Wangenschleimhaut, Zunge und/oder Gingivasaum auf (**Abb. 1**). Es handelt sich in der Regel um kleinere Läsionen, die allerdings sehr schmerzhaft und hartnäckig sein können. Häufig haben die Betroffenen Schmerzen beim Essen und Trinken, was eine Mangelernährung zur Folge haben kann. Darüber hinaus kann sich aus einem erosiven oralen Lichen ruber mucosae ein Mundhöhlenkarzinom entwickeln. Zur medikamentösen Linderung der Symptome können Glucocorticoide (lokal, intraläsional oder systemisch), topische Immunmodulatoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) oder Retinoide (topisch oder systemisch) eingesetzt werden, wobei Glucocorticoide als Mittel der ersten Wahl gelten. Wie wirksam die einzelnen Therapieoptionen bei oralem Lichen ruber mucosae tatsächlich sind, ist bisher weitgehend unklar.

Therapie anhand einer „therapeutischen Leiter"

In einer Fallserie mit 50 Patienten, die an einem durch Biopsie bestätigten oralen Lichen ruber mucosae litten, wurden die Behandlungserfolge mit unterschiedlichen medikamentösen Therapien über einen Zeitraum von durchschnittlich zwei Jahren dokumentiert. Das Untersuchungsdesign (breites Krankheitsspektrum der Patienten, unterschiedliche Vorbehandlung, unterschiedliche Therapieregime) lässt zwar keine allgemeingültige Folgerungen zur Überlegenheit einer bestimmten Therapie zu, dennoch konnten einige wichtige Erkenntnisse gewonnen werden:

- Die in Schüben verlaufende Erkrankung konnte bei den meisten Patienten gut kontrolliert, aber nicht geheilt werden.
- Auch bei Patienten, bei denen bereits verschiedene Therapien versagt hatten, war noch ein Behandlungserfolg möglich, ohne dass schwere unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen werden mussten. Die Autoren beschreiben eine stufenweise Behandlung der Patienten entlang einer „therapeutischen Leiter" (**Tab. 1**).
- Niedrig dosiertes Methotrexat, dessen Einsatz bei oralem Lichen planus bisher wenig beschrieben worden ist, war besonders wirksam. Patienten mit therapierefraktärem oralem Lichen ruber mucosae könnten von einer Therapie mit Methotrexat profitieren, da mit diesem Wirkstoff auch ein aggressiver oraler Lichen ruber mucosae gut kontrolliert werden konnte.

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

Tab. 1. Stufenweise Behandlung („therapeutische Leiter") bei Lichen ruber mucosae [nach Torti DC, et al. 2007]

Wirkstoff(-gruppe)
Topisch applizierbare Glucocorticoide[1]
Topisch applizierbare Retinoide[1]
Stark wirksame lokale Glucocorticoide[1]
Topisch applizierbare Immunmodulatoren[1] (z. B. Tacrolimus)
Intraläsional applizierbare Glucocorticoide[1]
Metronidazol, oral[2]
Antimalariamittel[1]
Systemische Retinoide[3]
Niedrig-dosiertes Methotrexat[1] (einmal wöchentlich)
Systemische Glucocorticoide[2]
Ciclosporin[2]
Biologicals (z. B. Etanercept)[2]

[1] Klinische Fallserien, [2] Einzelfallberichte, [3] Doppelblinde Studie

Therapie mit oral applizierbarer Pimecrolimus-Creme

In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie, an der 12 Patienten mit einem durch Biopsie bestätigten oralen Lichen ruber mucosae teilnahmen, wurde die Wirksamkeit einer 1 % Pimecrolimus-Creme, die vier Wochen lang zweimal täglich auf die betroffenen Stellen aufgetragen wurde, mit Plazebo verglichen. Während der Studie wurden die Plasmakonzentrationen von Pimecrolimus bestimmt. Bei den Patienten, die mit dem Calcineurin-Inhibitor Pimecrolimus behandelt wurden, zeigte sich nach 28 Tagen eine deutliche Besserung der Symptome, die anhand einer 12-Punkte-Skala (siehe **Kasten**) bestimmt wurden (durchschnittlich 6,83 Punkte auf einer Symptomskala zu Beginn vs. 3,33 Punkte an Tag 28; $p = 0{,}04$). Die Besserung in der Plazebo-Gruppe war hingegen deutlich geringer (durchschnittlich 4,67 Punkte zu Beginn vs. 3,33 Punkte an Tag 28; $p = 0{,}22$). Nach Absetzen der Therapie kam es allerdings bei allen Patienten, deren Symptome sich während der Behandlung mit Pimecrolimus gebessert hatten, zu einem Rückfall. Die Messung der Pimecrolimus-Plasmakonzentrationen ergab Werte, die dreimal höher waren als bei einer kutanen Anwendung von Pimecrolimus. Durch die nicht unerhebliche Resorption über die Mundschleimhaut können sich insbesondere bei Langzeitanwendung kumulative Effekte ergeben, so dass ein Einfluss auf die systemische Immunantwort nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem weist eine Warnung der FDA auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Lymphome bei topischer Anwendung von Immunmodulatoren hin. Dennoch kann nach den Ergebnissen dieser Studie bei Patienten mit schweren Formen von oralem Lichen ruber mucosae die kurzfristige, palliative Anwendung topischer Immunmodulatoren eine Therapieoption darstellen.

12-Punkte-Skala zur Beurteilung der Behandlungseffizienz bei Lichen ruber mucosae

Anhand eines Punktesystems wurden die Kriterien spontane Schmerzen, durch Nahrung verursachte Schmerzen und Ausdehnung der Erosionen durch einen Arzt bewertet. Für jedes Kriterium konnten, je nach Schweregrad, 0 bis 4 Punkte vergeben werden. Die maximale Punktzahl betrug 12 Punkte.

Quellen

Bruce A, Rogers RS. New and old therapeutics for oral ulcerations. Arch Dermatol, 2007;143:519–23.

Passeron T, et al. Treatment of oral erosive Lichen planus with 1% Pimecrolimus Cream. A double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus cream. Arch Dermatol 2007;143:472–6.

Torti DC, et al. Oral Lichen planus. A case series with emphasis on therapy. Arch Dermatol 2007;143:511–5.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Antiarrhythmika

Wird Amiodaron zu häufig eingesetzt?

Amiodaron sollte nur zur Behandlung und Prävention bestimmter Tachyarrhythmien eingesetzt werden. Soweit das Ergebnis eines aktuellen klinischen Reviews, in dem die derzeitige Evidenzlage zum Nutzen von Amiodaron zusammengefasst wurde.

Amiodaron gehört zu den in Deutschland am häufigsten verordneten Antiarrhythmika.

Der antiarrhythmische Wirkungsmechanismus dieser Substanz ist äußerst komplex: Es dominiert zwar die Verzögerung des repolarisierenden K^+-Ausstroms, daneben blockiert Amiodaron aber auch β-Rezeptoren sowie Natrium- und Calciumkanäle. Möglicherweise ist diese komplexe Wirkungsweise der Grund für die gute Wirksamkeit und das im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika geringere proarrhythmische Potenzial dieser Substanz. Bei Langzeitverabreichung von Amiodaron sind aber teils schwerwiegende extrakardiale Nebenwirkungen (**Tab. 1**) und das hohe Interaktionspotenzial zu beachten. Zudem hat Amiodaron eine sehr variable Bioverfügbarkeit (22–86 %) und eine lange Eliminationshalbwertszeit.

Studiendesign und Ergebnisse

Eine systematische Übersichtsarbeit, für die 92 klinische Studien und Metaanalysen ausgewertet wurden, hatte zum Ziel, die Indikationen zu identifizieren, bei denen der Einsatz von Amiodaron nach aktueller Evidenzlage ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

Nach den Ergebnissen dieser Übersichtsarbeit ist eine Behandlung mit Amiodaron nur bei folgenden Indikationen indiziert:

- Zur Prophylaxe von Arrhythmien in der perioperativen Phase einer Herzoperation

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen von Amiodaron [nach Vasallo und Trohman, 2007]

Organ	Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Empfehlung
Herz	QT-Verlängerung; Torsades de pointes; Bradykardie	Dosis verringern oder Amiodaron absetzen
Haut	Photosensibilisierung gegenüber UV-Licht, blau-graue Hautverfärbung	Sonnenlicht vermeiden, Sonnenschutz verwenden
Schilddrüse	Hyperthyreose	Amiodaron absetzen
	Hypothyreose	Substitution mit Levothyroxin
Leber	Serumtransaminasen ≥ 2 x obere Grenze des Referenzbereichs	Dosis verringern oder Amiodaron absetzen
Nervensystem	Tremor, Ataxie, Parästhesien, Insomnia, Gedächtnisstörungen	Dosis verringern oder Amiodaron absetzen
Auge	Mikroablagerungen an der Hornhaut	Therapie fortsetzen
	Optische Neuropathie	Amiodaron absetzen
Lunge	Schädigung der Lunge (u. a. lebensgefährliche interstitielle Lungenfibrose)	Bei entsprechenden Symptomen (Husten, Fieber, Atemnot) Amiodaron sofort absetzen und Glucocorticoid-Therapie erwägen

- Bei Vorhofflimmern nur bei gleichzeitiger linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz; bei dieser Indikation sollten nach Ansicht der Autoren individuell für jeden Patienten auch alternative Behandlungsmöglichkeiten wie eine Therapie mit Antikoagulanzien oder eine elektrische Ablation (Katheterablation) erwogen werden
- Bei Herzstillstand und hämodynamisch stabiler ventrikulärer Tachykardie
- Bei „electrical storm" (=repetitive, maligne Tachyarrhythmien) zusammen mit Betablockern
- Begleitend zu einer Rhythmisierung mittels implantierbarem Cardioverter-Defibrillator

Wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen sollten bei einer Dauertherapie regelmäßig Augen und Funktion von Leber, Schilddrüse und Lunge überwacht werden. Mit Amiodaron behandelte Patienten sollten darüber hinaus Sonnenexposition vermeiden oder Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor anwenden, da ein erhöhtes Risiko für Photosensibilisierung besteht.

Quellen

Vassallo P, Trohman RG. Prescribing Amiodarone. An evidence-based review of clinical indications. JAMA 2007;298:1312–22.

Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2007, Springer-Verlag, Heidelberg, S. 281

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

HIV/AIDS

Raltegravir: Neue Daten bestätigen Wirksamkeit

Bei vorbehandelten HIV-Infizierten wurde mit dem Integrase-Hemmer Raltegravir (Isentress®), der zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie gegeben wurde, auch nach 48 Wochen verglichen mit der Kontrollgruppe (optimierte Hintergrundtherapie alleine) signifikant häufiger eine maximale Suppression der Virusvermehrung erreicht. Diese Daten wurden auf einem von MSD Sharp & Dohme veranstalteten Satellitensymposium bei den 12. Münchner AIDS-Tagen in Berlin am 14. März 2008 präsentiert.

Bei der 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Boston Anfang Februar 2008 wurden die 48-Wochen-Ergebnisse der Phase-III-Studien BENCHMRK-1 und -2 vorgestellt. In diesen laufenden, randomisierten, doppelblinden Studien erhalten vorbehandelte HIV-Infizierte entweder zweimal täglich 400 mg Raltegravir oder Plazebo zu einer optimierten Hintergrundtherapie.

In beiden Studien wurde im primären Endpunkt (Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml nach 24 Wochen Therapie) ein signifikanter Vorteil zugunsten von Raltegravir gezeigt. Dieser Vorteil war auch nach 48 Wochen festzustellen: 74 % bzw. 71 % der Patienten der Raltegravir-Gruppen gegenüber 36 % bzw. 38 % der Patienten in den Kontrollgruppen erreichten eine Reduktion der Viruslast < 400 Kopien/ml (jeweils $p < 0{,}001$). Ein signifikanter Vorteil wurde auch für die Reduktion der Viruslast < 50 Kopien/ml gezeigt ($p < 0{,}001$) und die CD4-Zellzahl hatte gegenüber der Ausgangssituation nach 48 Wochen in den Raltegravir-Gruppen stärker zugenommen als in den Kontrollgruppen ($p < 0{,}001$).

Quelle

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh, Bonn, Dr. med. Jan van Lunzen, Hamburg, Prof. Dr. med. Joachim Hauber, Hamburg. Satellitensymposium „Alles rund um die HIV-Integrase" veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 12. Münchner AIDS-Tage, Berlin, 14. März 2008.

am

Ausführliche Informationen zur HIV-Therapie mit Raltegravir finden Sie in diesem Heft auf den Seiten 153 ff.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neurochirurgische Patienten

Wann welche antikonvulsive Therapie?

Im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen treten immer wieder Fragen zur antikonvulsiven Pharmakotherapie auf, zum Beispiel nach der Notwendigkeit einer Anfallsprophylaxe bei Hirntumoren oder nach der Gestaltung der Antikonvulsiva-Therapie rund um einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Verschiedene regelmäßig auftretende Situationen wurden bei einem Satellitensymposium der Firma UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin diskutiert.

Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten?

Bei einem Hirntumor oder nach seiner Entfernung treten nicht selten erstmalig epileptische Anfälle auf, deshalb ist zu überlegen, ob Patienten mit Hirntumoren *prophylaktisch* ein Antikonvulsivum erhalten sollten.

Zu dieser Frage wurde eine Metaanalyse von fünf prospektiven randomisierten Studien durchgeführt, in denen insgesamt 403 Patienten für eine Woche (1 Studie) oder 5 bis 12 Monate ein Antikonvulsivum (Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure) erhielten oder nicht. Erstmalige epileptische Anfälle traten ohne Antikonvulsivum bei 39/193 Patienten (20%), mit Antikonvulsivum bei 39/210 Patienten (19%) auf. Der prophylaktische Einsatz eines Antikonvulsivums ist demnach nutzlos und nebenwirkungsbehaftet. Vor allem das Hautausschlag-Risiko war auffällig erhöht, insbesondere in Verbindung mit einer Strahlentherapie. Hautausschlag trat in den Studien bei 14% der Patienten auf (mit Carbamazepin oder Phenytoin bei malignen Gliomen sogar bei 26%). Außerdem wurden bei je 5% Enzephalopathie und Übelkeit/Erbrechen und bei 3% eine Myelosuppression beobachtet. Die Metaanalyse ergab ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine generelle Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten. Sinnvoll könnte aber eine *einwöchige Prophylaxe* nach *operativer Tumorentfernung* sein, denn es gibt Befunde, dass Carbamazepin und Phenytoin „provozierte (Früh-)Anfälle" nach einer Kraniotomie oder einem Schädel-Hirn-Trauma reduzieren.

Welches Antikonvulsivum für Hirntumorpatienten?

Wenn im Zusammenhang mit dem Hirntumor erstmals epileptische Anfälle auftreten, stellt sich die Frage nach einem geeigneten Antikonvulsivum. Bei der Auswahl spielen unter anderem folgende Faktoren eine Rolle:

Das Antikonvulsivum sollte nicht mit einer gegebenenfalls notwendigen Chemotherapie interagieren. Die *induzierende Wirkung* von Carbamazepin (z.B. Tegretal®) und Phenytoin (z.B. Phenhydan®) auf Cytochrom-P450-Enzyme kann hier problematisch sein. Inwieweit die *Enzymhemmung* durch Valproinsäure (z.B. Ergenyl®) bei Hirntumorpatienten relevant ist, ist unklar. Bei Gabapentin (z.B. Neurontin®), Lamotrigin (z.B. Lamictal®) , Levetiracetam (Keppra®) und Topiramat (Topamax®) sind keine pharmakokinetischen Interaktionen mit der Chemotherapie zu erwarten.

Die *Eindosierung* sollte möglichst rasch erfolgen können. Das spricht gegen die Wahl von Carbamazepin (2–4 Wochen) oder Lamotrigin (6–9 Wochen). Bei Gabapentin, Levetiracetam, Phenytoin und Valproinsäure ist dagegen höchstens eine Woche zur Eindosierung erforderlich.

Das Antikonvulsivum sollte möglichst einfach zu handhaben sein (standardisierte Eindosierung, keine Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen). Dies ist bei Gabapentin, Levetiracetam und Topiramat gegeben, während vor allem Phenytoin in dieser Hinsicht Probleme bereitet.

Zur *Wirksamkeit* von Antikonvulsiva in dieser Situation gibt es wenig Daten. Zu *Levetiracetam* gibt es vier retrospektive Studien mit insgesamt 93 Patienten, die an primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen litten. Unter der Mono- (n=14) oder Zusatztherapie (n=79) mit Levetiracetam erfuhren 83% der Patienten eine mindestens 50%ige Anfallsreduktion, 51% wurden anfallsfrei. Zu Gabapentin liegen zwei retrospektive Studien mit 64 Patienten (davon 50 Kinder) vor. Bei 80% wurden die Anfälle um mindestens 50% reduziert. Zu Topiramat gibt es eine prospektive Beobachtungsstudie mit 45 Patienten mit primären Hirntumoren. Auf die Zusatz- oder Monotherapie mit Topiramat sprachen 76% der Patienten an, 56% wurden anfallsfrei.

Unter Berücksichtigung von Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Handhabbarkeit ist an der Universitätsklinik Bonn für Hirntumorpatienten mit neu aufgetretener Epilepsie Levetiracetam Mittel der ersten Wahl, alternativ werden Gabapentin, Lamotrigin, Topiramat oder Valproinsäure eingesetzt.

Blutungsrisiko unter Valproinsäure?

Valproinsäure erhöht, insbesondere bei Plasmaspiegeln > 100 µg/ml, das Risiko für eine Thrombozytopenie und damit das Blutungsrisiko. Insgesamt ist das Risiko für Gerinnungsstörungen infolge einer Valproinsäure-Therapie allerdings nicht sehr hoch. Berichtet wird zum Beispiel, dass sie bei 2% von Valproinsäure-behandelten Kindern klinisch manifest wurden und bei weiteren 2% im Zuge von präoperativen Kontrollen erkannt wurden. Generell sollten Valproinsäure-Plasmaspiegel > 100 µg/ml vermieden werden. Solange die Patienten keine Symptome einer erhöhten Blutungsneigung aufweisen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei symptomatischen Patienten muss die Dosis reduziert oder Valproinsäure abgesetzt werden.

Vor epilepsiechirurgischen, also in der Regel elektiven Eingriffen, wird eine umfassende Gerinnungsdiagnostik empfohlen (Thrombozytenzahl, Thrombelastogramm, aktivierte Prothrombinzeit [aPTT], Thrombinzeit, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Faktor XIII); alternativ sollte Valproinsäure abdosiert werden, sofern dies ohnehin geplant ist, weil zum Beispiel nach dem Eingriff von einer antikonvulsiven Kombinationstherapie auf eine Monotherapie umgestellt werden soll. Bei eiligeren operativen Eingriffen genügen einfache Gerinnungstests.

Therapie nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff?

Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff wird die antikonvulsive Arz-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

neimitteltherapie zunächst weitergeführt, nach Möglichkeit als Monotherapie mit einem Antiepileptikum, das bereits vor dem Eingriff genommen und vertragen wurde. Allgemein gelten auch hier die Auswahlkriterien gute Langzeitverträglichkeit, geringes Interaktionspotenzial und (bei Frauen im gebärfähigen Alter) geringes teratogenes Risiko.

Da der epilepsiechirurgische Eingriff meist mit kurativer Absicht durchgeführt wird, stellt sich die Frage, ob und wann das Antiepileptikum abgesetzt werden kann. Dies muss individuell entschieden werden, denn bei routinemäßigem Absetzen kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zum Rückfall. *Für* das Absetzen des Antiepileptikums spricht, wenn eine umschriebene epileptogene Läsion vorlag, die vollständig reseziert werden konnte. Allerdings sollte man nach der Operation ein bis zwei Jahre abwarten, ehe das Antiepileptikum abgesetzt wird. *Gegen* ein Absetzen spricht, wenn postoperativ Auren oder epilepsietypische Potenziale auftreten oder die Epilepsie bereits lange bestanden hat.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bien, Bonn, Satellitensymposium „Epilepsie und Morbus Parkinson – parenterale Therapieoptionen im OP und auf der Intensivstation", veranstaltet von UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin, Wiesbaden, 1. Februar 2008.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft

Welche Arzneistoffe kommen in Frage?

Eine arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft ist sowohl für die Mutter als auch für das Kind eine besondere Risikosituation, die mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Dabei müssen schwangerschaftsbedingte und schwangerschaftsunabhängige Hypertonieformen unterschieden werden. Für die medikamentöse Therapie kommen nur wenige Substanzen in Betracht, nämlich insbesondere Methyldopa und Metoprolol.

Eine arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft erhöht die mütterliche und die perinatale kindliche Sterblichkeit. Grundsätzlich kann ein erhöhter Blutdruck bereits vor Eintritt der Schwangerschaft als primäre oder sekundäre Hypertonie vorliegen.

Alle Frauen mit Kinderwunsch, die an Bluthochdruck leiden, sollten mit Antihypertensiva eingestellt werden, die eine mögliche Schwangerschaft nicht beeinträchtigen. Da ACE-Hemmer und auch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu kardiovaskulären, renalen und ZNS-Missbildungen beim Fötus führen können, sollten sie bereits vor der Konzeption abgesetzt werden. Stattdessen empfiehlt sich eine Umstellung auf Methyldopa (z. B. Presinol®), da dieser Arzneistoff keine schädliche Nebenwirkung beim Feten verursacht. Mit gewissen Einschränkungen kann als Alternative auch Metoprolol (z. B. Beloc-Zok®) eingesetzt werden.

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie wird auch als Gestationshypertonie bezeichnet. Typischerweise tritt die Blutdruckerhöhung bei Schwangeren mit zunächst normalem Blutdruck nach der 20. Schwangerschaftswoche auf, der Blutdruck normalisiert sich spätestens 12 Wochen nach der Geburt. Die Diagnose „Schwangerschaftshypertonie" sollte immer dann gestellt werden, wenn ein Blutdruckwert > 140/90 mm Hg gemessen wird. Betroffen sind in Deutschland etwa 2 bis 3 % aller Schwangerschaften.

Auch wenn die Ätiologie und Pathogenese noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist, so handelt es sich bei der Schwangerschaftshypertonie doch um eine Multiorganerkrankung mit vorwiegend renaler und zerebraler Mangeldurchblutung. Darüber hinaus kommt es zu einer plazentaren Durchblutungsstörung, die mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung des Feten einhergeht.

Antihypertensiva und fetale Entwicklung

Neuere Erkenntnisse sprechen dafür, dass weniger die Hypertonie, sondern vielmehr die Blutdrucksenkung mit potenziellen Risiken für das Kind verbunden ist. Deshalb sollte erst bei einem Blutdruckwert ≥ 170/110 mm Hg eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Nur bei vorbestehender arterieller Hypertonie, präexistenter Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, bei klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Zustand nach korrigiertem angeborenen Vitium besteht die Indikation für eine antihypertensive Therapie bereits ab Blutdruckwerten von 160/100 mm Hg. Grundsätzlich sollten Blutdruckwerte > 160/100 mm Hg nur kurzzeitig und nur unter stationärer Beobachtung toleriert werden. Kann der Blutdruck mit Allgemeinmaßnahmen nicht auf einen Wert < 160/100 mm Hg dauerhaft gesenkt werden, dürfte eine medikamentöse antihypertensive Therapie unverzichtbar sein.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand kann durch eine antihypertensive Therapie aber lediglich das mütterliche kardiovaskuläre Risiko günstig beeinflusst werden. Ein Nutzen für die fetale Entwicklung und somit eine Verbesserung der kindlichen Prognose ist bisher nicht wissenschaftlich belegt. Vielmehr konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass eine medikamentöse Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate wachstumsretardierter Neugeborener und einem verminderten Geburtsgewicht assoziiert ist. Daher stellen die aktuellen Therapieempfehlungen gewissermaßen einen Kompromiss für mütterliches und kindliches Risiko dar.

Nur Entbindung ist eine kausale Therapie

Eine leichte, gut medikamentös einstellbare Hypertonie ohne Proteinurie dürfte im Vergleich zu einer normotensiven Schwangerschaft kein wesentlich erhöhtes Risiko darstellen. Treten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Büchertipp

Schwangerschaftshochdruck. Edition Gynäkologie und Geburtsmedizin, Band 14. Herausgegeben von Jörg Schneider und Hans Weitzel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002. 440 Seiten. Geb. 89,00 Euro.

jedoch zusätzliche Symptome einer eingeschränkten Organfunktion und eine Proteinurie auf oder ergeben sich Hinweise für eine fetale Wachstumsrestriktion, bedeutet dies eine ernsthafte Gefährdung für Mutter und Kind. In solchen Situationen spricht man von einer Präeklampsie. Die schwerste Verlaufsform ist die Eklampsie und das HELLP-Syndrom, das mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und Thrombozytopenie einhergeht (H=hemolysis; EL=elevated liver enzymes; LP=low platelets).

Die einzige kausale Therapie einer schwangerschaftsbedingten Hypertonie im Rahmen einer Gestose ist die Entbindung, die dann aus mütterlicher Sicht klar indiziert ist. Eine Prolongation der Schwangerschaft ist zwar für die Entwicklung des noch ungeborenen Kindes vorteilhaft, sollte jedoch nur angestrebt werden, wenn Frühgeburtsprobleme zu erwarten sind. Der Zeitpunkt der Entbindung ergibt sich somit aus dem Schwangerschaftsalter und der Schwere der Erkrankung.

Fazit

Die schwangerschaftsbedingte Hypertonie ist immer eine lebensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation – für Mutter und Kind. Das Antihypertensivum der Wahl vor einer geplanten und während der Schwangerschaft ist Methyldopa. Eine vertretbare Alternative ist Metoprolol. Eine medikamentöse antihypertensive Therapie ist ab einem Blutdruckwert von 160/100 mm Hg bei weiteren Risikofaktoren, sonst ab 170/110 mm Hg indiziert, und zwar aus mütterlicher Indikation. Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie für die fetale Entwicklung ist bisher nicht gesichert. Bei schweren Verlaufsformen im Sinn einer Eklampsie ist die vorzeitige Entbindung indiziert.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Volker Homuth, Berlin, Priv.-Doz. Dr. med. Walter Klockenbusch, Münster. Symposium „Hypertonie und Schwangerschaft" im Rahmen des 31. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga e.V., Bochum, 23. November 2007.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prostata- und Mammakarzinom

GnRH-Analogon verbessert die Prognose

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon Goserelin (Zoladex®) ist für prämenopausale Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation eine lebensverlängernde Therapieoption. Auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte in Studien eine lebensverlängernde Wirkung dokumentiert werden, so das Fazit einer von der Firma AstraZeneca im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin im Februar 2008 veranstalteten Pressekonferenz.

Mit Goserelin (Zoladex®) steht seit vielen Jahren ein endokrines Therapiekonzept für hormonsensitive Malignome wie Mamma- und Prostatakarzinom zur Verfügung. Die Substanz verfügt über eine umfangreiche Datenbasis aus randomisierten Studien, in die insgesamt 7800 prämenopausale Patientinnen mit Estrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom in der adjuvanten und palliativen Situation und über 5800 Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen wurden.

Adjuvant und palliativ bei Mammakarzinom

Bei 228 prämenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem metastasiertem Mammakarzinom konnte mit Goserelin eine Ansprechrate (komplette und partielle Remission) von 36,4 % und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 44 Wochen dokumentiert werden. Aber auch in der adjuvanten Situation wurde die Substanz bei über 2600 Patientinnen im Rahmen zweier großer Phase-III-Studien (ZEBRA, ABCSG 05) mit dem Chemotherapieregime CMF (6 Zyklen mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) verglichen. In der ZEBRA-Studie (Zoladex early breast cancer research association), die nodalpositive Patientinnen einschloss, zeigte sich nach einer 2-jährigen Behandlung mit Goserelin kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben (Hazard-Ratio [HR] 1,01; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,84–1,20; p = 0,94) und im Gesamtüberleben (HR 0,99; 95%-KI 0,76–1,28; p = 0,92).

In einer anderen Studie der österreichischen Brustkrebsstudiengruppe, in die 1099 Mammakarzinom-Patientinnen mit gemischtem Nodalstatus eingeschlossen wurden, zeigte die 3-jährige Kombination von Goserelin mit Tamoxifen gefolgt von einer weiteren 2-jährigen Tamoxifen-Behandlung sogar ein verbessertes rezidivfreies Überleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit CMF (p = 0,037). Die Kombination von Goserelin und Tamoxifen nach Chemotherapie führte bei nodalpositiven Patientinnen zu einer vergleichbaren Senkung des Rezidivrisikos wie die zusätzliche sequenzielle Gabe von Anthracyclinen. Eine 5-jährige Therapie mit Goserelin plus Tamoxifen nach Chemotherapie mit CAF (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Fluorouracil) bei Frauen mit nodal positivem Mammakarzinom führte bei jüngeren Patientinnen unter 40 Jahren zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Doch bei Auswertung aller Altersgruppen ergab sich kein Unterschied zwischen der Kombination von Goserelin mit Tamoxifen und der allei-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nigen Gabe von Goserelin. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Chemotherapie mit CAF selbst ein hohes Ovar-suppressives Potenzial besitzt.

Frühzeitige Gabe beim Prostatakarzinom

Die Reversibilität der medikamentösen Suppression mit Goserelin ermöglichte erstmals die Behandlung des Prostatakarzinoms in therapeutischen Situationen, in denen ein irreversibles Vorgehen (z. B. Orchiektomie) als mögliche Übertherapie kritisch bewertet wurde. Viele Studien ergaben, dass Goserelin als Zusatztherapie zur primären Bestrahlung oder Operation beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom einen therapeutischen Nutzen hat. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine 2- bis 3-jährige Behandlung mit Goserelin prognostisch günstiger ist als eine 6-monatige Therapie.

Bei Patienten mit nodalpositivem Prostatakarzinom sollte die Therapie mit Goserelin sofort nach der primären Behandlung begonnen werden. In entsprechenden Studien verstarben frühzeitig therapierte Patienten seltener als Patienten, bei denen die Goserelin-Therapie erst bei klinischen Hinweisen für eine Progression der Erkrankung eingeleitet wurde. In mehreren Studien konnte der lebensverlängernde Effekt von Goserelin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eindeutig dokumentiert werden. Ein Vergleich der Überlebenskurven der sofort mit Goserelin behandelten Patientengruppen mit einer alters- und herkunftsgleichen Gruppe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied, so dass für bestimmte Patientengruppen Goserelin durchaus als kurativer Therapieansatz bewertet werden kann.

Fazit

Das GnRH-Analogon Goserelin ist eine effektive Therapie bei hormonsensitiven Malignomen, nämlich Mamma- und Prostatakarzinom. Bei prämenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom hat sich die Substanz sowohl in der palliativen als auch in der adjuvanten Situation bewährt. Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem hohen Risiko für einen Progress sollte die Therapie mit Goserelin möglichst rasch nach der primären Operation oder Strahlentherapie eingeleitet werden.

Quellen

Dr. Stefan Paepke, München, Priv.-Doz. Dr. Frank König, Berlin. Pressekonferenz „20 Jahre Goserelin (Zoladex®) beim Prostatakarzinom: Von den ersten Überlebensdaten bis zur Quantifizierung des kurativen Potenzials“, veranstaltet von der Firma AstraZeneca im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 21. Februar 2008.

Baum M, et al. Eur J Cancer 2006;42:895–904.

Cuzick J, et al. Lancet 2007;369:1711–23.

Roach M, et al. J Clin Oncol 2008;26:585–91.

Messing EM, et al. Lancet Oncol 2006;7:472–9.

Fleshner N, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2008;11:46–52.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung
Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen
Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,–. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,– Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung 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.

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.
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.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

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.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

LA-MED geprüft 2006

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