

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
23. Jahrgang · Heft 11  
November 2005

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk  
Dipl.-Journ. Bettina Polk  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Telefon (0711) 25 82-234  
Telefax (0711) 25 82-283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-  
gesellschaft.de  
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

## Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München  
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,  
Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
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  
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf  
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts

## Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Arzneimitteltherapie aktuell

Dieter Adam, München, Torsten Bauer, Gernot Rohde, Bochum,  
Bernd Salzberger, Regensburg, Tom Schaberg, Rotenburg,  
Reinhold E. Schmidt und Tobias Welte, Hannover

**Influenza-Pandemie – wie vorbeugen, wie behandeln?** 343

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Ulrike Blume-Peytavi, Berlin

**Eflornithin** 347

Fortschritt in der Lokalbehandlung des verstärkten Haarwachstums  
bei Hirsutismus

Susanne Heinzl, Stuttgart

**Pflaster, Tablette oder Inhalation?** 352

Neue Applikationsformen für Insulin

## Übersicht

Dominic Fenske und Katja Steinkamp im Auftrag der  
AABG-Arbeitsgruppe ADKA e.V.

**Betablocker zur Behandlung der Hypertonie, KHK und  
Herzinsuffizienz** 355

Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen  
nach § 115c SGBV

## Referiert & kommentiert

### Klinische Studien

CIBIS-III-Studie: Betablocker vor ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz  
Dekompensierte Herzinsuffizienz: Kosten-Nutzen-Effekt von Nesiritid  
ST-Hebungsinfarkt: Koronarintervention auch 12 Stunden nach Symptomeintritt sinnvoll

**Aus Forschung & Entwicklung** 369

Schubförmig remittierende multiple Sklerose: FTY720 zeigt gute Ergebnisse in  
Phase-II-Studien

### Therapiehinweise

Metastasiertes Mammakarzinom: Weniger Nebenwirkungen mit pegyliertem  
liposomalem Doxorubicin  
Multiples Myelom: Bortezomib in der Zweitlinientherapie  
Hepatitis-C-Infektion: Frühe Diagnose verbessert die Heilungschance  
Antibiotika: Makrolide – Nachweis zusätzlicher antientzündlicher Effekte  
Epilepsie: Zonisamid – „neuer“ alter Arzneistoff  
Makrolid-resistente Pneumokokken: Inzidenz-Rückgang durch neues Impfprogramm

**Impressum** 378

# Influenza-Pandemie – wie vorbeugen, wie behandeln?

Dieter Adam, München, Torsten Bauer, Gernot Rohde, Bochum, Bernd Salzberger, Regensburg, Tom Schaberg, Rotenburg, Reinhold E. Schmidt und Tobias Welte, Hannover

**Das Risiko einer Influenza-Pandemie ist derzeit nach Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation sehr hoch. Was ist die Ursache, welche prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten gibt es? Das nachfolgende Papier fasst die Ergebnisse einer Expertendiskussion zusammen.\***

*Arzneimitteltherapie 2005;23:343–6.*

## Was ist eine Pandemie?

Eine Influenza-Pandemie ist eine *weltweite* Influenza-Epidemie, die durch ein neuartiges Influenzavirus verursacht wird und zu Erkrankungs- und Sterberaten führt, die übliche, auch schwere Influenza-Wellen um ein Vielfaches übertreffen. Voraussetzung für eine Influenza-Pandemie ist das Auftreten eines Virus-Subtyps, der bisher in der menschlichen Bevölkerung nicht zirkulierte und der in der Lage ist, schwere Erkrankungen hervorzurufen und sich effektiv von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Die seit 2004 in zahlreichen asiatischen vor allem südostasiatischen Ländern endemische Geflügelpest (Vogelgrippe) birgt das Risiko der Entstehung eines solchen Pandemievirus.

## Hochpathogenes Vogel-Influenzavirus

Der Subtyp H5N1 des Influenzavirus A (A/H5N1) führte 1997 in Hongkong zu einem Ausbruch der Vogelgrippe, während der 18 Menschen erkrankten und 6 verstarben. Dieses Virus hat sich seitdem in weitere Regionen von Südchina, Südostasien bis Japan ausgebreitet. Zur Eindämmung der Ausbrüche mussten etwa 100 Millionen Stück Geflügel getötet werden. Seit 2004 wurden in Kambodscha, Thailand und Vietnam Erkrankungen bei mindestens 100 Menschen registriert, von denen 57 tödlich verliefen. Verursacht werden diese Ausbrüche

### Influenzapandemieplanung

Nationaler Influenzapandemieplan. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48: 356–90.  
[http://www.rki.de/cln\\_011/nn\\_387378/DE/Content/InfAZ/Influenza/Influenzapandemieplan.html](http://www.rki.de/cln_011/nn_387378/DE/Content/InfAZ/Influenza/Influenzapandemieplan.html)

durch den Genotyp Z des H5N1-Influenzavirus, der auch hochpathogen für zahlreiche Säugetiere ist. Dieser Genotyp ist zudem relativ stabil gegenüber Umwelteinflüssen, das heißt, er bleibt etwa 6 Tage außerhalb des Organismus infektiös und ist resistent gegenüber den Virustatika Amantadin und Rimantadin.

Mitte Oktober wurde offiziell bestätigt, dass bei Geflügel in der Türkei, in Rumänien sowie auch im europäischen Teil Russlands der in Asien zirkulierende Virusstamm H5N1 nachgewiesen wurde.

Alarmierend ist der Ausbruch der Vogelgrippe bei Zugvögeln, die das Virus über große Gebiete verbreiten können. Deshalb wurde Mitte Oktober 2005 verfügt, dass in Deutschland – zunächst bis Mitte Dezember 2005 – Geflügel im Stall zu halten ist.

Obwohl es bisher zu keiner effizienten Virusübertragung von Mensch zu Mensch gekommen ist, besteht die große Gefahr, dass dies nach Mutation oder Reassortment des Virus eintreten könnte.

## Pandemie – nur eine Frage der Zeit?

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) warnt bereits seit einigen Jahren vor dem Auftreten einer Influenza-Pandemie und hat deshalb die Aufstellung nationaler Pandemiepläne gefordert. Nach übereinstimmender Expertenmeinung ist es nicht mehr die Frage ob, son-

---

*Prof. Dr. Dr. Dieter Adam, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie, Lindwurmstraße 4, 80337 München, E-Mail: D.Adam@kk-i.med.uni-muenchen.de*  
*Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Bauer, Bergmanns-Heil-Universitätsklinik, Medizinische Klinik III, Bärle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, E-Mail: torsten.bauer@rub.de*  
*Dr. Gernot Rohde, Medizinische Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Bärle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, E-Mail: gernot.rohde@rub.de*  
*Prof. Dr. Bernd Salzberger, Klinikum der Universität, Klinik für Innere Medizin I, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg, E-Mail: bernd.salzberger@klinik.uni-regensburg.de*  
*Prof. Dr. Tom Schaberg, Zentrum für Pneumologie/Diak., Verdener Straße 200, 27356 Rotenburg, E-Mail: schaberg@diako-online.de*  
*Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt, Abteilung Klinische Immunologie, Zentrum für Innere Medizin der Med. Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Immunologie@mh-hannover.de*  
*Prof. Dr. Tobias Welte, Med. Hochschule Hannover, Pneumologie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Welte.Tobias@mh-hannover.de*  
*Beratung: Prof. Dr. Peter Wutzler, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena, E-Mail: Peter.Wutzler@med.uni-jena.de*

\*Expertengespräch, München 26. August 2005, unterstützt von Glaxo Smith Kline, München

**Nützliche Links**

www.rki.de: Homepage des Robert-Koch-Instituts mit vielen weiterführenden Informationen und Links (sehr empfehlenswert)

www.who.int/csr/disease/avian\_influenza/en/: Seiten der WHO zur jeweils aktuellen Situation bei der Vogelgrippe

www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/: Seiten der WHO zur Vorbereitung auf eine Pandemie

www.grippeinfo.de

dern nur *wann* es dazu kommen wird, dass ein neues Pandemievirus entsteht. Das globale Überwachungssystem der WHO ist darauf abgestimmt, die epidemiologische Lage engmaschig zu kontrollieren und rechtzeitig zu reagieren. Der Beginn einer Pandemie würde durch die WHO ausgerufen werden, wenn der neue Virustyp mehrere Ausbrüche *in mindestens einem Land* ausgelöst hat, auf andere Länder übergreifen hat und Erkrankungen hervorruft, die eine hohe Morbidität und Letalität wahrscheinlich machen. Mit großer Wahrscheinlichkeit würde eine Influenza-Pandemie nicht von Deutschland ausgehen, sondern von einem südostasiatischen Land. In diesen Regionen, wo derzeit H5N1-Influenzaviren endemisch sind und ganzjährig humane Influenzaviren zirkulieren, werden durch das enge Zusammenleben von Mensch und Haustieren die Entwicklung neuartiger Viren, die die Artengrenzen überschreiten können, begünstigt. Der Überwachung (*Surveillance*) kommt also eine *entscheidende Rolle* zu. Entsprechende Informationen können in Deutschland aktuell beim Robert-Koch-Institut (www.rki.de) oder bei der Arbeitsgemeinschaft Influenza (www.influenza.rki.de/agi) abgerufen werden.

**Klinische Diagnose**

Während eines Influenza-Ausbruchs wird die Diagnose in erster Linie *klinisch* gestellt. Bei einer Pandemie ist

mit einer besonders hohen Treffsicherheit der Diagnose zu rechnen, so dass Laboruntersuchungen und Schnelltests kaum eine Rolle spielen. Bei Verdacht auf eine H5N1-Infektion ist das Nationale Referenzzentrum für Influenza am Robert-Koch-Institut in der Lage, die anfallenden Proben zu untersuchen und innerhalb von Stunden ein Ergebnis zu liefern.

Das klinische Bild der Influenza ist gekennzeichnet durch eine relativ charakteristische Symptomkombination:

- Plötzlich auftretendes hohes *Fieber*
- *Schweres Krankheitsgefühl* mit Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen
- Vorwiegend *Atemwegssymptomatik* mit Halsschmerzen und trockenem Reizhusten

Möglicherweise kann ein mit dem *H5N1-Influenzavirus* verwandtes Pandemievirus noch weitere klinische Symptome hervorrufen, wie zum Beispiel gastrointestinale Beschwerden. Welche besonderen Symptome mit *H5N1-Erkrankungen* verbunden sind, ist derzeit noch nicht umfassend bekannt.

**Prophylaxe durch Impfung****Pandemie-Impfstoff**

Die wirksamste und kostengünstigste Maßnahme zur Prävention der Influenza ist die Impfung. Im Pandemiefall bedarf es nach der Identifizierung des pandemischen Virus einer Vorlaufzeit von mehreren Monaten bis ein Impfstoff zur Verfügung steht. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass die erste pandemische Welle in vielen Ländern bereits ihren Höhepunkt erreicht hat oder abflacht, bevor in der Bevölkerung ein ausreichender Impfschutz besteht.

Im Pandemieplan ist festgelegt, welche Gruppen primär geimpft werden. Für den Zeitraum bis ein Impfschutz aufgebaut werden kann, müssen alternative Schutzmaßnahmen eingesetzt werden.

**Erhöhung der Impfraten in der inter-pandemischen Zeit**

Im Pandemieplan wurde für Deutschland als Ziel eine Durchimpfungsrate von mindestens einem Drittel der

Gesamtbevölkerung angegeben. Derzeit liegen die Influenza-Impfraten in Deutschland mit 24 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung, mit 30 bis 60 % für die empfohlenen Zielgruppen und mit schätzungsweise 10 bis 20 % für medizinisches Personal noch sehr niedrig.

Die Impfung mit dem derzeit verfügbaren Influenza-Impfstoff trägt auch dazu bei, dass ein mögliches Vermischen (Reassortment) der zirkulierenden humanen Influenzaviren mit aviären Viren durch Hemmung der Ausbreitung der Influenza verhindert werden könnte. Es sollte deshalb alles unternommen werden, die Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut (STIKO) umzusetzen.

Nach den Empfehlungen der STIKO ist die Grippe-Impfung insbesondere anzuraten bei

- Personen über 60 Jahre
- Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung, beispielsweise chronischen Erkrankungen, die das Risiko einer Influenza und von Komplikationen erhöhen
- Personen mit erhöhter Gefährdung, zum Beispiel medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit starkem Publikumsverkehr sowie Personen, die häufig Kontakt zu Menschen aus den Risikogruppen haben.

Im Gesundheitssystem können sich Erkrankungen durch die hohe Zahl der Kontakte besonders schnell ausbreiten. Beim medizinischen Personal sind deshalb *Impfraten von 100 %* anzustreben. *Optimaler Impfzeitpunkt* sind die Monate Oktober/November.

**Pneumokokkenimpfung**

Im Pandemiefall ist durch die hohe Zahl an Influenza-Erkrankungen auch mit einer entsprechend hohen Anzahl an bakteriellen Superinfektionen der Lunge zu rechnen, die unter anderem durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen werden. Die Impfung der definierten Risikogruppen mit einem Pneumokokkenimpfstoff ist deshalb ein wichtiger Beitrag zur Vorbereitung auf eine mögli-

che Pandemie. Die STIKO empfiehlt eine Impfung mit Polysaccharid-Impfstoff bei Personen über 60 Jahren. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Immundefekten oder chronischen Krankheiten wird eine Impfung empfohlen (siehe aktuelle STIKO-Empfehlungen vom Juli 2005).

## Infektionsschutz

In frühen Phasen einer Influenza-Pandemie muss versucht werden, mit konventionellen infektionshygienischen und antiepidemischen Maßnahmen die Virusübertragung zu verhindern, um die Dynamik der ersten Influenza-Welle abzuschwächen. Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) sieht gegebenenfalls seuchenrechtliche Maßnahmen wie das Schließen von Kindergärten und Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen, das Verbot von Veranstaltungen oder sonstigen Ansammlungen einer größeren Anzahl von Menschen (§ 28 IfSG) und die Quarantäne/Absonderung von Kranken, Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen (§ 30 IfSG) vor. Da infizierte Personen bereits 1 bis 2 Tage vor Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen Viren ausscheiden, kann durch derartige Maßnahme die Ausbreitung der Influenza zwar verlangsamt, aber nicht gestoppt werden.

## Antivirale Prophylaxe und Therapie im Pandemiefall

Da zu Beginn einer Pandemie kein Impfstoff verfügbar sein wird, sind *antiviral wirkende Arzneimittel* zur Reduktion von Morbidität und Letalität der Bevölkerung essenziell. In der Frühphase einer Pandemie besteht unter Umständen eine Chance, dass durch eine Postexpositionsprophylaxe bei Kontaktpersonen die weitere Ausbreitung verlangsamt werden kann (Kurzzeitprophylaxe). Die Langzeitprophylaxe für exponierte Berufsgruppen könnte dazu eingesetzt werden, um die öffentliche Gesundheitsversorgung und öffentliche Ordnung aufrechtzuerhalten.

### Allgemeine Ratschläge und prophylaktische Maßnahmen

In Ballungsräumen lebende Menschen sind vermutlich stärker durch die Influenza gefährdet als Menschen in ländlichen Gebieten. Massenansammlungen, überfüllte Warteräume und öffentliche Verkehrsmittel bieten optimale Übertragungsbedingungen für Influenzaviren. Allgemeine Hygieneregeln, die einen Schutz vor Infektionen bieten, sind:

- Vermeiden von Händegeben, Anhusten, Anniesen
- Vermeiden von Berührungen der Augen, Nase oder Mund
- Nutzung und sichere Entsorgung von Einmaltaschentüchern
- Intensive Raumbelüftung, regelmäßige Raumdurchlüftung
- Gründliches Händewaschen nach Personenkontakten, nach der Benutzung von Sanitäreinrichtungen und vor jeder Nahrungsaufnahme
- Kein Kontakt von an Influenza erkrankten Personen mit Säuglingen, Kleinkindern und chronisch erkrankten Personen
- An der Grippe erkrankte Patienten sollten nach Möglichkeit zu Hause bleiben, um weitere Ansteckungen zu verhindern (nicht zur Arbeit gehen)
- Vermeidung von engen Kontakten zu möglicherweise erkrankten Menschen

Da Personal in Krankenhäusern, Arztpraxen und Apotheken besonders gefährdet ist und darüber hinaus eine Multiplikatorfunktion hat, ist hier sehr sorgfältig auf die Einhaltung der allgemeinen Hygieneregeln zu achten. Separate Warte- und Behandlungsräume sind in Erwägung zu ziehen.

### Verfügbare Arzneimittel

Gegen Influenzaviren wirkende Arzneimittel sind die M2-Membranproteinhemmer *Amantadin* und *Rimantadin* (in Deutschland nicht zugelassen) sowie die Neuraminidasehemmer *Oseltamivir* und *Zanamivir*.

Amandatin kann nur zur Therapie und Prophylaxe der Influenza A eingesetzt werden. In Deutschland verfügen verschiedene Amantadin enthaltende Antiparkinsonarzneimittel über diese Zusatzindikation für Personen ab dem 5. Lebensjahr. Aufgrund der raschen Resistenzentwicklung unter Behandlung und der Unwirksamkeit gegenüber den derzeit dominanten Vogel-Influenzaviren vom Subtyp H5N1 ist es für den Einsatz im Pandemiefall kaum von Bedeutung.

### Neuraminidasehemmer

In der klinischen Wirksamkeit bestehen nach gegenwärtiger Datenlage keine relevanten Unterschiede zwischen Oseltamivir und Zanamivir. Vergleichende klinische Studien fehlen jedoch. Von zentraler Bedeutung für die Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer ist der *frühe Therapiebeginn*. Wenn innerhalb

von 30 bis maximal 48 Stunden mit der Behandlung begonnen wird, lässt sich die Erkrankung um 1 bis 2 (3) Tage verkürzen, Schwere der Krankheitsercheinungen und nachfolgende Komplikationen lassen sich signifikant reduzieren.

Die prophylaktische Effektivität von Neuraminidasehemmern wird in Studien mit 69 bis 74 % in der saisonalen Prophylaxe und mit 79 bis 90 % in der familiären Postexpositionsprophylaxe angegeben.

*Oseltamivir* (Tamiflu®) wird als Kapsel oder Suspension verabreicht. Mit diesem Mittel können Jugendliche und Erwachsene sowie Kinder ab einem Jahr behandelt werden. Es ist auch zur Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren zugelassen.

*Zanamivir* (Relenza™), das in Deutschland zur Therapie der Influenza A und B für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene zugelassen ist, wird als Pulver inhaliert. In mehreren Ländern besteht eine Zulassung zur Therapie und Prophylaxe für Personen ab dem 5. Lebensjahr. Patienten mit schwerem Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die eine Dauertherapie mit Bronchodi-

latatoren erhalten, sollen diese vor dem Virustatikum anwenden.

Obwohl eine klinisch relevante *Resistenzentwicklung* gegenüber den Neuraminidasehemmern bisher nicht beobachtet wurde, ist dies bei extensivem Gebrauch nicht auszuschließen. Oseltamivir und Zanamivir unterscheiden sich geringfügig in ihren Bindungsstellen an der Neuraminidase, so dass keine komplette Kreuzresistenz zwischen den beiden Wirkstoffen besteht. Zanamivir könnte also gegenüber Oseltamivir-resistenten Virusstämmen wirksam

sein und umgekehrt [Weekly Epidemiological Record, 2004;No. 33:79:3018]. Bei der Langzeit-Prophylaxe der pandemischen Influenza könnte die alternierende Anwendung von Oseltamivir und Zanamivir eine Resistenzentwicklung möglicherweise verzögern.

### Pandemieplan

Im Falle einer Pandemie muss das öffentliche Gesundheitssystem mit den niedergelassenen Ärzten und den Krankenhäusern eng und konzentriert ko-

operieren. Zur Vorbereitung auf diesen Fall ist ein nationaler Pandemieplan von einem Expertengremium erarbeitet worden. Im nationalen Influenza-Pandemieplan sind Eckpunkte für die notwendigen Maßnahmen zur Vorbereitung auf eine Pandemie vorgegeben und Richtlinien für das fachlich-organisatorische Management in der Frühphase und während der gesamten Pandemie bereitgestellt. Eine Pandemie ist eine Herausforderung für alle Beteiligten im Gesundheitswesen und in der Politik.

## AMT – Bücherforum

### Antidepressiva

Von Ursula Breyer-Pfaff, Hans Jörg Gaertner und Pierre Baumann. **Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. XII, 159 Seiten, 3 Abbildungen, 13 Tabellen. [Medizinisch-pharmakologisches Kompendium, Band 5]. Kart. € 28,-. Vorzugspreis für Bezieher der Reihe: € 22,40.**

Die Autoren und Autorinnen dieses Buchs, das sich schon in seiner ersten Auflage durch pharmakologische Expertise und kritische Distanzierung von klinischen „Wir wissen doch, dass ...“-Behauptungen auszeichnete, stehen für ausgewiesene psychopharmakologische Kompetenz. Daher unterscheidet sich dieses Kompendium von anderen Depressionsbüchern wohlthuend dadurch, dass, auch wenn die Klinik der Depressionsbehandlung ausführlich und differenziert dargestellt wird, doch dem Verständnis der erwünschten und unerwünschten pharmakologischen Wirkungen von Antidepressiva und ihrem

Schicksal im menschlichen Körper ausführlicher Raum gewidmet wird. (Dabei ist freilich bedauerlich, dass immer noch an dem altmodischen und pharmakologisch sinnlosen Begriff der „Trizyklika“ festgehalten wird, statt sich des modernen und vom Wirkungsmechanismus her logischen Begriffs der NSMRI = nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren zu bedienen.) Wer als Arzt oder Apotheker detaillierte Information und vor allem quantitative Daten zur Pharmakologie einzelner Antidepressiva sucht – hier wird er sie in komprimierter und mit Literatur belegter Darstellung finden! Erfreulicherweise wird die Leserschaft auch über ganz aktuelle Entwicklungen und Erkenntnisse wie etwa die faszinierenden Ergebnisse zu den neuroprotektiven Effekten von Lithiumsalzen informiert, die wiederum in Beziehung gesetzt werden zu modernen Sichtweisen der Depression als einer neurodegenerativen Erkrankung. Teilweise wurde Literatur bis zum Jahre 2003/2004 berücksichtigt. Die objektive, von Industrieinflüssen ungetrübte Sicht der Autoren zeigt sich beispielsweise in der gut balancierten Darstellung der

Vor- und Nachteile von SSRI, in dem kurzen Hinweis auf die schlecht belegte Wirksamkeit von Opipramol (einer der in Deutschland meistverordneten antidepressiven Substanzen!) oder in einem kritischen Kommentar über die beschränkte Validität von Aussagen zum UAW-Spektrum neuer Substanzen anhand der Ergebnisse klinischer Studien. Die derzeitige Evidenz bezüglich der antisuizidalen Wirksamkeit von Lithiumsalzen ist ebenso prägnant dargestellt wie auch die aktuelle Diskussion über das Risiko suizidaler Handlungen unter SSRI offen und kritisch angesprochen wird, ohne dass voreilige Schlussfolgerungen in der einen oder anderen Richtung gezogen werden. Insgesamt wird hier statt einer Kumulation von Fachinformationen aller vorhandenen Substanzen eine kompakte, kompetente und kritische Darstellung der Eigenschaften und adäquaten Anwendung von Antidepressiva geboten, die das Buch lesenswert auch für Studierende der Medizin oder Pharmazie machen sollte.

Prof. Dr. med.  
B. Müller-Oerlinghausen, Berlin

# Eflornithin

## Fortschritt in der Lokalbehandlung des verstärkten Haarwachstums bei Hirsutismus

Ulrike Blume-Peytavi, Berlin

**Die Einführung von Eflornithin zur topischen Behandlung der verstärkten Gesichtsbehaarung bei Hirsutismus stellt eine interessante Bereicherung des therapeutischen Spektrums zur lokalen Haarwachstumshemmung dar. Eflornithin ist ein selektiver Inhibitor der Ornithin-Decarboxylase, die ursächlich in die Polyaminsynthese eingreift, ohne die hormonelle Regulation des Haarfollikels zu beeinflussen. Durch die zweimal tägliche topische Applikation kann das vermehrte Gesichtshaarwachstum signifikant verlangsamt werden, so dass andere Methoden zur Haarentfernung seltener durchgeführt werden müssen. Die Anwendung ist gut verträglich und nur in wenigen Fällen mit leichten kutanen Nebenwirkungen verbunden. Nach Beendigung der Behandlung ist die Verlangsamung des Haarwachstums innerhalb von 8 Wochen vollständig reversibel.**

*Arzneimitteltherapie 2005;23:347–51.*

Unter *Hirsutismus* versteht man das Wachstum von Terminalhaaren mit männlichem Behaarungsmuster bei einer Frau, wohingegen die *faziale Hypertrichose* einer insgesamt verstärkten Gesichtsbehaarung unabhängig von den klassisch männlichen Lokalisationen entspricht. Die verstärkte Behaarung insbesondere im Gesichtsbereich ist für die betroffenen Patientinnen psychisch äußerst belastend und stellt sie vor immense Probleme im täglichen sozialen Kontakt und auch im persönlich-familiären Bereich.

Etwa 10 % aller Frauen sind von Hirsutismus betroffen. Nach ungesicherten Schätzungen sollen etwa 30 % der weißen weiblichen Bevölkerung in Europa eine unterschiedlich stark ausgeprägte faziale Hypertrichose aufweisen. Die Diagnosen Hirsutismus und ausgeprägte Hypertrichose erfordern eine intensive differenzialdiagnostische Abklärung. Ein Hirsutismus kann idiopathisch oder kausal, das heißt durch endokrine Störungen oder medikamentös bedingt sein.

Bei den meisten betroffenen Patientinnen liegt ein idiopathischer Hirsutismus vor, der durch einen normalen oder allenfalls leicht erhöhten Androgen-Spiegel gekennzeichnet ist. Bei diesem auch

häufig ethnisch bedingten Hirsutismus ist die Ursache meist in einer genetisch bedingten erhöhten Enzymausstattung oder einer erhöhten Androgen-Rezeptordichte in den betroffenen Haarfollikeln zu sehen [7]. Es kommt dann durch eine intrafollikulär verstärkte Synthese von Androgenen zu einer Umwandlung von feinem Flaumhaar in kräftiges Terminalhaar.

Die häufigste endokrine Ursache eines Hirsutismus ist das Syndrom der *polyzystischen Ovarien* (PCO). Eine Hyperplasie der Nebennierenrinde (NNR) oder Androgen-produzierende Tumoren der NNR oder der Ovarien können bei einem kleineren Teil der Patienten vorliegen. Die klinische Korrelation von Seborrhö, Akne, Hypertrichose/Hirsutismus und Alopezie wird als *SAHA-Syndrom* bezeichnet und kann im Rahmen der genannten Ursachen entstehen oder auch bei einer Hyperprolaktinämie beobachtet werden.

Die Gabe von Hormon-Präparaten mit restandrogener Wirkung oder andere, eine verstärkte Behaarung induzierende Medikamente wie Phenytoin, Ciclosporin, Spironolacton, Glucocorticoide (Androgen-Hemmer/Antagonisten) können einen Hirsutismus, aber auch eine verstärkte Hypertrichose auslösen.

Beim Management von Hirsutismus und Hypertrichose steht die Behandlung des Grundleidens im Vordergrund, so dass entweder die Grunderkrankung ursächlich behandelt werden muss oder eventuell die auslösenden Medikamente ab- oder umgesetzt werden müssen. Verschiedene klinische Untersuchungen haben den Stellenwert der systemischen Therapie mit einem antiandrogen wirksamen Medikament, beispielsweise in Form einer hormonellen Kombinationstherapie, Cyproteronacetat + Ethinylestradiol (Diane 35®) oder Chlormadinonacetat + Ethinylestradiol (Neoeunomin®, Belara®) belegt. Hier dauert es aber in der Regel *mindestens ein Jahr*, bevor die Haare feiner werden und die Haardichte abnimmt. An kosmetischen Interventionsmöglichkeiten stehen die folgenden Behandlungen zur Verfügung:

- Epilation (mit Pinzette, Wachs, Elektroepilation)
- Chemische Enthaarung (Thioglykolate)
- Trocken- oder Nassrasur

*Prof. Dr. Ulrike Blume-Peytavi, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin, E-Mail: [ulrike.blume-peytavi@charite.de](mailto:ulrike.blume-peytavi@charite.de)*

Weiterhin kann das Haar mit Wasserstoffperoxid (2–5%ig) gebleicht werden. Die meisten kosmetischen Verfahren sind vorübergehend und lediglich für die Dauer der Anwendung wirksam. Eine Destruktion des Haarfollikels kann durch Elektrolyse oder Thermolyse erzielt werden, geht aber zum Teil mit Narbenbildung einher. Einen wichtigen Stellenwert nimmt aktuell die Fotoepilation mit verschiedenen Lasersystemen, beispielsweise Alexandritlaser, Blitzlampe oder NdYAG, ein. Keines der bisher bekannten Verfahren kann jedoch eine komplette permanente Epilation herbeiführen. Lediglich die selektive Fotoepilation zeigt nach mehrfachen Anwendungen eine deutliche Abnahme der Haardichte; sie kann aber nur bei braunem und schwarzem Haar angewandt werden, und der Erfolg ist abhängig vom Typ des eingesetzten Lasers. Der finanzielle und zeitliche Aufwand ist beachtlich.

Ein neuer topischer Ansatz im Management der verstärkten Gesichtsbehaarung unabhängig von der Haarfarbe besteht in der lokalen Anwendung von Eflornithin (Vaniqa®) im Gesichtsbereich bei partiellem Hirsutismus.

## Pharmakodynamik und -kinetik von Eflornithin

Eflornithin wurde ursprünglich für die systemische Behandlung der *Trypanosomiasis*, der Schlafkrankheit, erfolgreich als so genanntes „Resurrection drug“ eingesetzt. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde eine generalisierte Hemmung des Haarwachstums beobachtet, die bei Absetzen wieder vollkommen reversibel war. Aufgrund dieser klinischen Beobachtungen wurde mit der Entwicklung einer topischen Applikationsform von Eflornithin zur Therapie von verstärktem Haarwachstum begonnen.

Der Wirkungsmechanismus von Eflornithin beruht auf der spezifischen, irreversiblen Hemmung des Enzyms *Ornithin-Decarboxylase*, das in der Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zellmigration eine entscheidende Rolle spielt. Das Enzym katalysiert die

Umwandlung von Ornithin zu Putrescin, Spermidin und Spermin. Fehlt Putrescin, so hat dies eine Verlangsamung der Proliferation von Matrixzellen des Haarfollikels und damit der Bildung des keratinisierten Haarschafts zur Folge [1]. Präklinische Untersuchungen am Hamstermodell zeigten, dass die topische Applikation von Eflornithin den follikulären Spiegel der Ornithin-Decarboxylase in 24 Stunden um den Faktor 2 bis 3 reduziert. Nach dreiwöchiger Anwendung konnte eine dosisabhängige Abnahme der Gesamthaarmasse um bis zu 85 % dokumentiert und eine Verkleinerung der Haarfollikelgröße beobachtet werden [10].

An 10 Frauen mit Hirsutismus wurde die perkutane Aufnahme von radioaktiv markiertem Eflornithin untersucht. Es zeigte sich nach einer einmaligen Applikation von Eflornithin-Hydrochlorid-Monohydrat auf einem 50 cm<sup>2</sup> großen rasierten Areal unterhalb des Kinns eine Aufnahme von weniger als 1 %. Bei zweimal täglicher Applikation wurde bereits nach 4 Tagen das Steady-State der Plasmakonzentration erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag die maximale Plasmakonzentration bei 10 µg/l, die minimale bei 5 µg/l, und die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Konzentrationskurve bei 93 µg x h/l. Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit betrug 8 Stunden. Das über die Haut aufgenommene Eflornithin wurde überwiegend über den Urin unverändert ausgeschieden [5]. Es zeigte sich somit insgesamt eine geringe systemische Belastung.

## Wirksamkeit und Verträglichkeit

Eine Dosisfindungsstudie an Frauen mit übermäßigem Haarwuchs im Gesicht, definiert als Bewuchs von mehr als 50 % des Kinns mit Terminalhaaren in mittlerer bis maximaler Dichte, zeigte, dass eine Creme mit 13,9 % Eflornithin-Hydrochlorid (entsprechend 15 % Eflornithin-Hydrochlorid-Monohydrat) das Haarwachstum signifikant gegenüber Placebo verminderte. Die mittlere Haarlänge nahm nach 24 Wochen um

47 % gegenüber einer 15%igen Reduktion unter Placebo-Gabe ab. In niedrigeren Dosierungen konnte Eflornithin das Haarwachstum ebenfalls verlangsamen, jedoch nicht signifikant besser als Placebo [11].

Die Verträglichkeit von Eflornithin-Creme im Vergleich zur reinen Cremegrundlage wurde an insgesamt 315 Patienten im Rahmen von 4 klinischen Studien untersucht [3]. Des Weiteren konnte keine Induktion einer Kontakt- oder Photosensibilisierung in klinischen Untersuchungsreihen zur Frage der irritativen, allergischen, photoallergischen und phototoxischen Eigenschaften von Eflornithin nachgewiesen werden. Eine leichte Hautirritation trat auf, wenn die Eflornithin-Creme unter Okklusion angewendet wurde. Insgesamt wurde anhand der verschiedenen klinischen Untersuchungsreihen sowohl die Eflornithin-Creme als auch die Cremegrundlage als unbedenklich eingestuft.

Die Wirksamkeit von topischem Eflornithin bei der Inhibition des Haarwuchses wurde in Phase-III-Studien an 596 erwachsenen Frauen mit unerwünschtem Haarwuchs im Gesicht geprüft [8]. Es wurden Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die mehr als zweimal pro Woche Maßnahmen zur Haarentfernung angewendet hatten. Vor der Behandlung wurde mittels Videobildanalyse festgestellt, dass bei den Frauen 48 Stunden nach der letzten Rasur mehr als 5 Terminalhaare pro cm<sup>2</sup> in 4 verschiedenen Gesichtsräumen wuchsen. Die Patientinnen wurden 2:1 randomisiert und doppelblind entweder mit Eflornithin-Creme oder mit der reinen Cremegrundlage als Placebo behandelt. Die Creme wurde zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen angewandt, danach erfolgte eine Nachbeobachtung über weitere 8 Wochen. Die primäre Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der 4-stufigen Physician-Global-Assessment-Skala (Tab. 1) durch den behandelnden Arzt 48 Stunden nach einer Rasur in Relation zu den Ausgangswerten. Sekundäre Studienendpunkte waren die Selbstbewertung der Frauen auf einem neu entwickelten Selbstbeobachtungsfragebogen

Tab. 1. 4-stufige Physician-Global-Assessment-Skala

Reine/fast reine Haut	Keine oder fast keine sichtbaren Terminalhaare in den behandelten Gesichtsregionen. Keine oder fast keine Verdunkelung im Erscheinungsbild der Haut durch Terminalhaare.
Deutliche Verbesserung	Bedeutende Abnahme der sichtbaren Terminalhaare in den behandelten Gesichtsregionen. Nur minimale Verdunkelung im Erscheinungsbild der Haut durch Terminalhaare.
Verbesserung	Klinisch messbare Abnahme der sichtbaren Terminalhaare in den behandelten Gesichtsregionen. Bemerkbare Aufhellung im Erscheinungsbild der Haut.
Keine Verbesserung/Verschlechterung	Entweder keine Abnahme oder eine Zunahme der sichtbaren Terminalhaare in den behandelten Gesichtsregionen. Verdunkelung im Erscheinungsbild der Haut durch Terminalhaare hat sich nicht aufgehellt oder ist dunkler geworden.

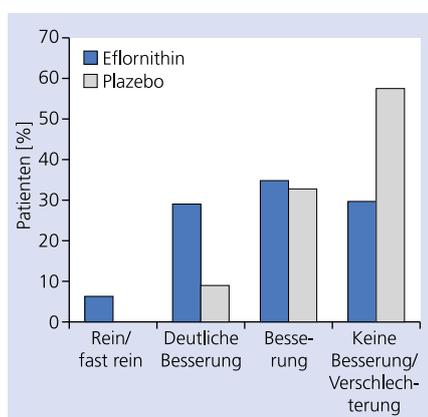


Abb. 1. Wirksamkeit von 13,9%iger Eflornithin-Creme (n = 393) vs. Placebo (n = 201) bei Frauen mit unerwünschtem Haarwuchs im Gesicht auf der 4-stufigen Physicians-Global-Assessment-Skala nach 24 Behandlungswochen [mod. nach 1]

und eine Reduktion der Haarlänge oder Haardichte in einer erneuten Videobildanalyse.

Die Patientinnen, bei denen die Beurteilung eine deutliche Verbesserung bis zu reiner/fast reiner Haut zeigten, wurden als klinischer Erfolg bewertet. Unter der Therapie kam es bereits nach 8 Wochen zu einem signifikanten Rückgang des Haarwachstums unter der Behandlung mit Eflornithin-Creme gegenüber Placebo. Die Anzahl der erfolgreich behandelten Patientinnen nahm während der gesamten Studiendauer weiter zu. Insgesamt wurde bei rund einem Drittel der Patientinnen ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie beobachtet, ein Drittel sprach gut und ein Drittel nicht auf die Therapie an (Abb. 1). Nach Beendigung der Behandlung war der Effekt vollständig reversibel, so dass nach 8 Wochen mit allen Messmethoden eine Rückkehr

zum ursprünglichen Haarwachstum nachgewiesen wurde.

Als unerwünschte Wirkungen wurden vor allem Hauterscheinungen beobachtet (Tab. 2). Am häufigsten kam es zu der Entwicklung einer Akne, die jedoch in der gleichen Häufigkeit wie unter Placebo-Therapie beobachtet wurde. *Kribbeln, Brennen, Stechen* und *Rötung* traten unter Eflornithin signifikant häufiger als unter Placebo-Applikation auf, waren allerdings im Allgemeinen nur leicht ausgeprägt.

Zwei Langzeitbeobachtungsstudien an insgesamt 970 Patientinnen dienten der Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit bei der zweimal täglichen Anwendung von Eflornithin-Creme über 6 bzw. 12 Monate [9]. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit mehr als 20 Terminalhaaren auf Oberlippe und Kinn, die gewöhnlich mehr als zweimal pro Woche Haare im Gesicht entfernten. Dabei wurde keine Einschränkung hinsichtlich Hauttyp oder ethnischer Herkunft getroffen. Die Veränderungen der Behaarung wurden von den behandelnden Ärzten in regelmäßigen Abständen mittels der Physician-Global-Assessment-Skala (Tab. 1) bewertet. 754 Frauen wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten und 216 Frauen für 12 Monate beobachtet. Daran war eine Beobachtungsphase von 4 Wochen ohne Behandlung angeschlossen. Auch diese Studien zeigten eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Nur 2% der Patientinnen brachen die Studie aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen ab. Wiederum waren die Nebenwirkungen auf die Haut beschränkt und in

der Ausprägung in der Regel so leicht, dass keine Dosisanpassung erforderlich war. Bezüglich der Wirksamkeit waren die Ergebnisse ähnlich. In der kürzeren Studie zeigte sich bei 47% der Patientinnen nach 6 Monaten ein klinischer Erfolg der Behandlung, in der längeren Studie wurde bei 24% der Patientinnen eine deutliche Besserung festgestellt.

## Kombination von topischer Eflornithin-Therapie mit Fotopilation

Die Anwendung von Eflornithin verspricht aufgrund des unterschiedlichen Wirkungsmechanismus einen synergistischen Effekt zur Haarentfernung mittels Laser. In einer Studie an 31 Patientinnen mit Hirsutismus wurde doppelblind, randomisiert und Placebokontrolliert untersucht, inwieweit diese Annahme berechtigt ist. Dabei zeigten nach 24 Wochen 68% der Frauen mit alleiniger Laserbehandlung eine vollständige Haarentfernung, bei der Kombination mit Eflornithin jedoch 96%. Damit war die Haarentfernung durch Laserbehandlung in Kombination mit Eflornithin der alleinigen Laserbehandlung signifikant überlegen [2]. In einer weiteren Studie an 54 Patientinnen zeigte sich ebenfalls ein verbesserter Effekt der Haarentfernung bei Kombination von Eflornithin mit Laserbehandlung. Der Vorteil war bereits nach 6 Wochen und der ersten Laserbehandlung nachweisbar [6]. Drei Viertel der Patientinnen beurteilten während des gesamten Studienzeitraums die Therapie mit Eflornithin als effektiver.

## Zusammenfassende Beurteilung

Mit Eflornithin (Vaniqa®) steht erstmals ein Medikament zur Verfügung, das ursächlich bei Hirsutismus wirkt, ohne in den Androgen-Haushalt einzugreifen. Durch die selektive Hemmung der Ornithin-Decarboxylase, die in der Zellteilung und Zelldifferenzierung eine entscheidende Rolle spielt, wird das Haarwachstum verlangsamt (Abb. 2 und 3). Aufgrund der Pharmakokine-

Tab. 2. Häufigkeit an beobachteten Nebenwirkungen, zusammengefasst aus den beiden Zulassungsstudien

Nebenwirkung	Eflornithin 15 % Creme (n = 393)	Cremergrundlage, Placebo (n = 201)
Akne	21,3	21,4
Pseudofolliculitis barbae	16,2	15,4
Brennen, Stechen, Kribbeln*	14,2	5,0
Pruritus	3,8	4,0
Trockene Haut	1,8	3,0
Alopezie	1,5	2,5
Erythem*	1,3	0
Hautirritation	1,3	1,0
Dermatitis	1,0	0,5
Hautausschlag*	2,0	0

\* Nebenwirkungen, die unter Eflornithin-Behandlung signifikant häufiger auftraten als unter Placebo-Therapie

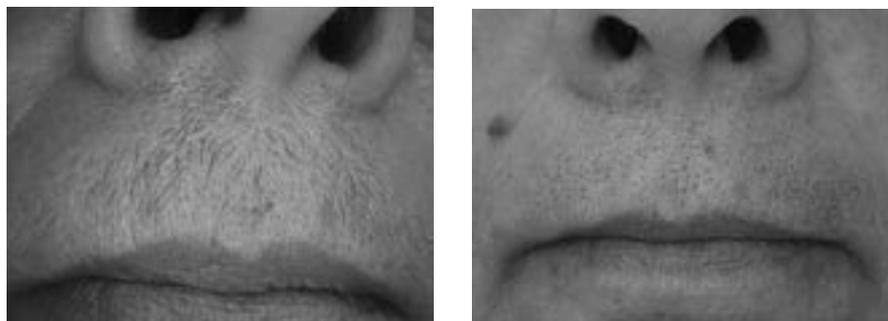


Abb. 2. Klinischer Befund vor (links) und nach 18-wöchiger Lokalbehandlung mit Eflornithin

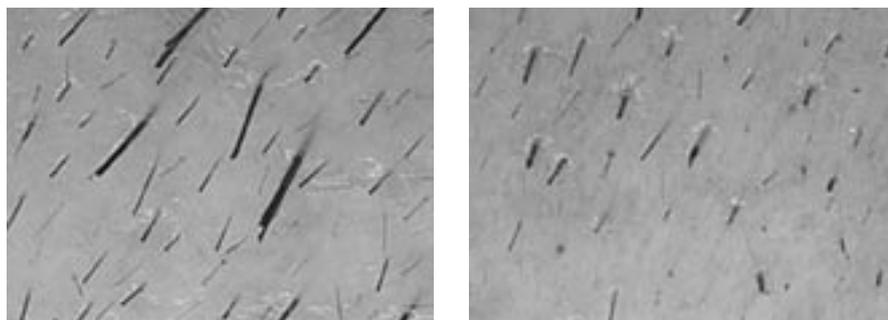


Abb. 3. Trichoscan vor Beginn der Behandlung (links) und nach 18-wöchiger Lokalbehandlung (rechts) mit Eflornithin-Creme (Vaniqa®) mit deutlich reduzierter Haarwachtums-geschwindigkeit und reduzierter Dichte der Flaumhaare

tik von Eflornithin hat sich die zweimal tägliche Applikation von 13,9 % Eflornithin-Hydrochlorid-Creme als sinnvoll ergeben. Dabei wird weniger als 1 % des Wirkstoffes perkutan aufgenommen, so dass keine systemischen Nebenwirkungen auftreten, aber die entsprechenden erwünschten Wirkungen auf das Haarwachstum eintreten.

An unerwünschten Wirkungen wurden überwiegend auf die Haut beschränk-

te Effekte wie Kribbeln, Brennen, Stechen und Rötung beobachtet, die jedoch in der Regel nur leicht ausgeprägt waren und meist keine Dosisreduktion erforderten.

Die Wirksamkeit von Eflornithin auf den fazialen Hirsutismus wurde in Studien mit bisher fast 600 Patientinnen nachgewiesen. Etwa zwei Drittel der Patientinnen zeigten ein sehr gutes bis gutes Ansprechen auf die Therapie und

ein Drittel sprach nicht auf die Therapie an.

Ob eine Patientin auf den Einsatz dieser neuen Lokalbehandlung zur Verlangsamung des Haarwachstums profitiert, lässt sich meist nach etwa 8-wöchiger Anwendung beurteilen. Die Patientinnen müssen aber auch darauf hingewiesen werden, dass nach Beendigung der Behandlung mit Eflornithin der erzielte Effekt innerhalb von 8 Wochen wieder vollständig rückläufig ist. Die Therapie ist damit gut steuerbar. Neue Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Eflornithin auch geeignet ist, um die Haarentfernung bei gleichzeitiger Laserbehandlung zu verbessern.

#### Literatur

1. Barman Belafour JA, McClellan K. Topical eflornithine. Am J Clin Dermatol 2001;2: 197–201.
2. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. Combined treatment with laser and topical eflornithine is more effective than laser treatment alone for removing unwanted facial hair – a placebo-controlled trial [poster]. American Society for Laser Medicine and Surgery Abstracts 2003 21–26 March; San Francisco.
3. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9 % cream (Vaniqa TM), a novel treatment for excessive facial hair. Curr Med Res Opin 2001;16:235–44.
4. Kunte C, Wolff H. Hirsutismus und Hypertrichosen. Dermatology 2004;10:315–21.
5. Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9 % cream in women with unwanted facial hair. J Clin Pharmacol 2001;41:972–8.
6. Smith SR, Piacquadio D, Beger B. A randomized, double-blind, vehicle controlled bilateral comparison study of the efficacy and safety of eflornithine hydrochloride 13.9 % cream in combination with laser in the treatment of unwanted facial hair in women [poster]. American Academy of Dermatology 61<sup>st</sup> Annual Meeting; 2003 Mar 21–26; San Francisco.
7. Rittmeister RS. Hirsutism. Lancet 1997;349: 191–5.
8. Schrode K, Huber F, Staszak J, Altman DJ, et al. Randomized, double-blind, vehicle-controlled safety and efficacy evaluation of eflornithine 15 % cream in the treatment of women with excessive facial hair [poster]. American Academy of Dermatology 58<sup>th</sup> Annual Meeting; 2000 Mar 10–15; San Francisco.
9. Schrode K, Huber F, Staszak J, Altman DJ, et al. Evaluation of the long-term safety of eflornithine 15 % cream in the treatment of women with excessive facial hair [poster]. American Academy of Dermatology 58<sup>th</sup> Annual Meeting; 2000 Mar 10–15; San Francisco.

10. Shander D, Funkhouser MG, Ahluwalia GS, McCallum AM. Pharmacology of hair growth inhibition by topical treatment with eflornithine-HCl monohydrate (DFMO) using hamster flank organ model [Abstract no. 123] American Academy of Dermatology 59<sup>th</sup> Annual Meeting; 2001 Mar 2–7; Washington, DC.
11. Shander D, Funkhouser MG, Harrington FE, et al. Clinical dose range studies with topical application of ornithine decarboxylase inhibitor eflornithine HCl (alpha-(difluoromethyl)-DL-ornithine; DFMO) in women with facial hirsutism [abstract no. 228]. American Academy of Dermatology 59<sup>th</sup> Annual Meeting; 2001 Mar 2–7; Washington, DC.
12. Thuro-Schöffel HC. Neuartiger Wirkmechanismus verzögert Haarwuchs im Gesicht. *Hautarzt* 2005;56:192–3.

## AMT – Bücherforum

### Immunologie

**Grundlagen und Wirkstoffe. Von Angelika Vollmar und Theodor Dingermann. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. XX, 456 Seiten, 203 Abbildungen, 47 Tabellen. Geb. € 56,-.**

Während der letzten zwei Dekaden wurde eine Vielzahl von Therapeutika entwickelt, die gezielt Funktionen des Immunsystems beeinflussen können. Prototypisch hierfür sind die vielbesprochenen Anti-TNF-Antikörper, die zurzeit bei chronisch entzündlichen Krankheiten eingesetzt werden (z. B. rheumatoide Arthritis). Die Zahl der Pharmazeutika und die zugehörigen Zielstrukturen des Immunsystems sind für den nicht ständig mit Immunologie beschäftigten Arzt und Pharmazeuten nahezu unüberschaubar geworden. Das vorliegende Buch schließt eine wichtige Lücke zwischen den Grundlagen der Immunologie und der Immunpharmazie. Es erhebt nicht den Anspruch auf eine ausgefeilte Darstellung immunologischen Basiswissens, da dieses Themengebiet in anderen didaktisch gut aufbereiteten Lehrbüchern umfassend abgehandelt wird.

Die Autoren stellen einen wichtigen Abschnitt über die Grundlagen der Immunologie voran, der die „Hauptakteure“ des Immunsystems vorstellt. Hier wird ein Verständnis immunologischer Prozesse vermittelt, ohne das die Konsequenzen einer medikamentösen Intervention kaum

nachvollziehbar sind. Dabei werden auch wichtige membranrezeptorvermittelte Interaktionen (z. B. Extravasation von Immunzellen) und zentrale Signaltransduktionskaskaden (z. B. *Toll-like*-Rezeptoren, T-Zellrezeptor) dargestellt. Zweifelsohne ist das Kapitel zur Immunpathologie kurz ausgefallen, und die Autoren verweisen zu Recht auf ausführliche Lehrbücher.

Der zentrale Abschnitt des Lehrbuchs behandelt die Immuntherapeutika, die in Immunsuppressiva, Immunstimulanzien (z. B. pegylierte Alfa-Interferone, Kolonie-stimulierende Faktoren), Impfstoffe, Seren und Immunglobuline, therapeutische Antikörper (z. B. Anti-TNF-Antikörper) und schließlich antiallergische Therapie-strategien aufgeteilt sind. Aufgrund der Vielzahl der Immuntherapeutika sind die Kapitel zum Teil kurz ausgefallen. Dieser Abschnitt erinnert in einigen Teilen an die von der Industrie gegebenen Arzneimittelinformationen. Darüber hinausgehend ordnen die Autoren die einzelnen Immuntherapeutika in den Kontext immunologischer und pathophysiologischer Vorgänge ein. Gerade bei den so genannten *Biologicals* wird der Wirkungsmechanismus durch anschauliche Abbildungen verdeutlicht.

In einem kurzen dritten Abschnitt werden verschiedene immunologische Techniken dargestellt. Trotz des sehr anschaulichen Bildmaterials bleibt die Bedeutung dieses Abschnitts etwas unklar, da hier keine absolut notwendigen Aspekte zum Verständnis des Lehrstoffs aufgezeigt werden.

Das Buch ist im Stil eines Lehrbuchs gehalten und erhebt daher in einigen Aspekten nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Es ist ideal für Studenten und Ärzte geeignet, die dieses komplexe Thema aus einem Blickwinkel des Anwenders von Immuntherapeutika bearbeiten wollen. Es ist aber auch für den Lehrenden geeignet, der in diesem Werk die wichtigsten Immuntherapeutika und deren in übersichtlichen Abbildungen aufbereitete Wirkungsweise und Strukturformeln wiederfindet. Da der Lehrstoff der Immunpharmazie keineswegs zum Basislehrstoff des Medizinstudiums gehört und da die verschiedenen Fachgebiete der Medizin die für sie wichtigen Immuntherapeutika getrennt abhandeln, stellt das vorliegende Werk eine willkommene Zusammenstellung dieses ansonsten diversifizierten Lehrstoffs dar. Des Weiteren ist es den Autoren und dem Verlag auf erfreuliche Weise gelungen, dieses komplexe Thema durch eine Vielzahl sehr ansprechender Abbildungen und Tabellen didaktisch gut aufzubereiten. Die Weitergabe der Abbildungsinhalte in Form einer CD wäre wünschenswert. Ein Lehrbuch dieser Art lebt von einer Fortsetzung, da gerade dieses Feld der Arzneimittelentwicklung einen hohen Umsatz aufweist. Man darf gespannt sein, wie, wann und in welchem Umfang die Autoren sich dieser offensichtlichen Herausforderung stellen werden.

Prof. Dr. med. Rainer H. Straub,  
Regensburg

# Pflaster, Tablette oder Inhalation?

## Neue Applikationsformen für Insulin

Bericht von Susanne Heinzl, Stuttgart

Patienten mit Diabetes mellitus sind durch eine Vielzahl von mikro- und makrovaskulären Komplikationen gefährdet. Eine rechtzeitige und konsequente Therapie reduziert die Komplikationsrate und kann möglicherweise das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten. Die parenterale Gabe von Insulin setzt jedoch eine erhöhte Compliance von Arzt und Patient voraus, daher wird intensiv nach alternativen Insulin-Zubereitungen gesucht, die diese Applikationsform umgehen können. Am weitesten entwickelt ist die Inhalation.

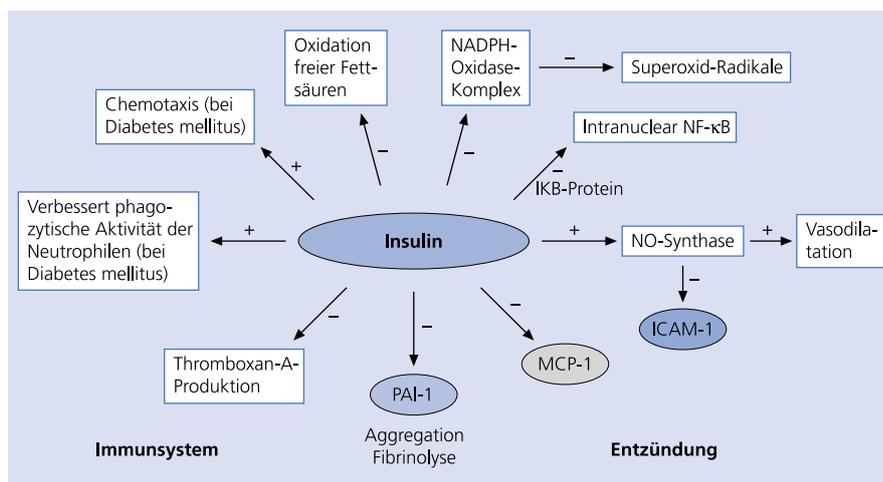
*Arzneimitteltherapie 2005;23:352–4.*

### Erhalt der Betazell-Funktion

Im Verlauf des Diabetes mellitus nimmt die Funktion der pankreatischen *Beta*-zellen immer stärker ab, wobei bislang unbekannt ist, ab welchem Zeitpunkt oder ab welchem Funktionsdefizit sich für den Patienten klinische Folgen bemerkbar machen. Auch die Betazell-Masse sinkt im Verlauf der Erkrankung. Für die *frühe Insulin-Therapie* bei Typ-2-Diabetikern wird postuliert, dass sie die Betazell-Funktion bewahrt, was anhand verschiedener Parameter in unterschiedlichen Studien nachgewiesen wurde. Bislang liegen Daten aus vier klinischen Studien vor, die auf eine Verbesserung oder eine Erhaltung der Betazell-Funktion durch eine frühe intensive Insulin-Behandlung hinweisen. Allerdings sind alle vier Studien unkontrolliert durchgeführt worden. In über lange Zeit angelegten kontrollierten Studien muss nun gezeigt werden, dass eine dauerhafte glykämische Kontrolle nach initialer intensiver Insulin-Therapie mit niedrig dosierter Basalinsulin-Behandlung oder mit Insulin zu den Mahlzeiten erreicht werden kann.

### Verringerung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Eine weitere wichtige Frage ist, ob Insulin und Insulinsensitizer *kardiovaskulä-*



**Abb. 1.** Wirkungen von Insulin, die zusätzlich zur Wirkung auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel auftreten

*re Risikofaktoren* verringern können. Insulin hat neben der Blutzuckersenkung eine Reihe weiterer Wirkungen (Abb. 1), unter anderem kann es auch Entzündungsreaktionen und oxidativen Stress verringern. Insulin induziert beispielsweise die Freisetzung von endothelalem NO und verstärkt die Expression der NO-Synthase. Es vermindert die Konzentration von Plasma-Tissue-Faktor und verringert die Produktion verschiedener Matrix-Metalloproteinasen. Bei Herzinfarkt und bei Nicht-Diabetikern kommt es bei Insulin-Gabe zu einer Senkung der Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP) und des PAI-1-Werts (Plasminogenaktivator-In-

hibitor), hier sind die Ergebnisse aber noch uneinheitlich.

### Insulin und Compliance

Der Anwendung von Insulin stehen jedoch einige Faktoren entgegen:

- Für eine optimale Stoffwechselkontrolle sind teilweise mehrfach tägliche Injektionen erforderlich

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion *Arzneimitteltherapie*, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

- Patientenwiderstand mit Non-Compliance, Angst vor der Spritze und vor Schmerzen
- Ärztlicher Widerstand mit Mangel an Zeit um eine intensive Therapie zu planen und zu begleiten
- Gewichtszunahme

Eine Querschnittstudie in Deutschland zeigte, dass ein Drittel der Typ-2-Diabetiker einer Insulin-Therapie ablehnend gegenüber stehen. Ein wichtiger Grund für die Ablehnung war neben der Spritzenangst, die mangelnde Kenntnis der positiven Wirkungen von Insulin auf die Lebensqualität der Patienten.

Die Herausforderung der Insulin-Therapie ist es, möglichst die physiologische Insulin-Sekretion im 24-Stunden-Profil nachzuahmen. Derzeit ist die parenterale Gabe, also die Injektion, die einzig verfügbare Applikationsart für Insulin. Verschiedene Optionen werden jedoch geprüft und entwickelt, um die Hautbarriere zu umgehen.

### Pens, Pflaster, Nasenspray

So wird die Applikation von Insulin durch Pens schon sehr erleichtert, inadäquate Mischungen können jedoch hier ein Problem sein. So genannte *Jet-Injektoren* können ähnliche Missempfindungen wie Injektionen hervorrufen, zudem kann sich die Absorptionsrate von Insulin ändern.

Der Resorption über die Haut bedienen sich Verfahren wie *Pflaster* (transdermale Systeme), die sich derzeit in der klinischen Entwicklung befinden. Insulin kann mit Hilfe von Iontophorese, niedrig frequentem Ultraschall oder Wärmeenergie möglicherweise durch die Haut in den systemischen Kreislauf transportiert werden. Phosphatidylcholin-basierte Carrier sind die so genannten *Transfersomen*, die Insulin als „*Transfersulin*“ durch die Haut transportieren sollen.

Eine weitere neue Methode der Insulin-Zufuhr ist beispielsweise das *intranasale Insulin*. Es hat einen raschen Wirkungseintritt und kann nach bisherigen Untersuchungen die Hyperglykämie signifikant verringern. Probleme sind vor allem eine Irritation der Nasenschleim-

haut bei gleichzeitig niedriger Bioverfügbarkeit des Insulins.

Um Insulin *oral* applizieren zu können, werden verschiedene Beschichtungsverfahren und Absorptionsförderer getestet. So wird beispielsweise eine Beschichtung mit *Chitosan*, ein Schutz mit Proteasehemmern oder eine Einbettung in Mikrosphären geprüft. Ein weiterer Versuch zur oralen Gabe ist die Verbesserung der Insulin-Permeabilität, indem das Molekül an Caproinsäure-Moleküle angeheftet wird.

### Insulin zur Inhalation

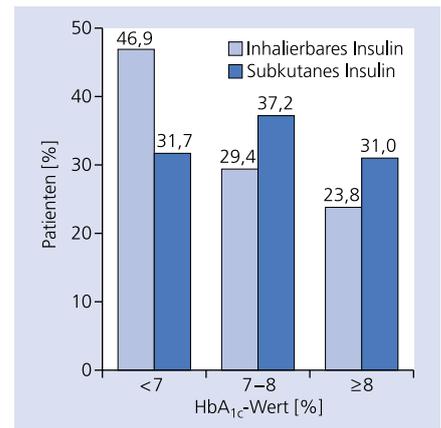
Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Prüfung ist die Insulin-Applikation über die Bronchial- und Lungenschleimhaut durch *Inhalation*. Beim Einsatz von inhalierbarem Insulin sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen wie

- Partikelgröße, Partikeldichte, Partikelform
- Zubereitung (Trockenpulver vs. Flüssigkeit)
- Charakteristika des Applikators
- Nebenwirkungsprofil
- Begleitende Atemwegserkrankungen
- Atemmuster des Patienten

Vorteile der Applikation über die Lunge sind die große Oberfläche in diesem Organ, die hohe Permeabilität, die niedrige Proteasekonzentration, das Fehlen einer First-Pass-Clearance und die akzeptable Bioverfügbarkeit.

### Wirkungen auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Bisher vorliegende Daten zeigen, dass mit inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eine ähnlich gute Wirkung auf die Stoffwechsellparameter wie Glucose-Konzentration und HbA<sub>1c</sub>-Wert erreicht werden kann, wie mit subkutan verabreichtem Insulin. In einer sechs Monate dauernden Studie bei Typ-2-Diabetikern erreichten mehr Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % mit inhalierbarem Insulin als Patienten mit subkutan appliziertem Insulin (**Abb. 2**). Beim Vergleich von inhalierbarem Insulin gegen eine Thiazolidindion-Therapie über



**Abb. 2.** Wirkung von subkutan und inhaliertem Insulin auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert nach sechs Monaten Behandlung [Hollander PA, et al. *Diabetes Care* 2004;27:2356–62].

12 Wochen bei Patienten mit frühem Typ-2-Diabetes, die bisher nur durch Lebensstiländerung behandelt wurden, konnte bei 44 % der Insulin-behandelten Patienten ein HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % erreicht werden, mit den oralen Antidiabetika bei 17,9 %. Auch in einer weiteren 12-Wochen-Studie im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoff wurde mit dem inhalierbaren Insulin häufiger ein HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % erreicht. Diese Daten zeigen, dass inhalierbares Insulin therapeutisch wirksamer als orale Antidiabetika ist und dass es mindestens gleich gut wirksam wie subkutanes Insulin den Stoffwechsel kontrolliert.

Die gepoolte Auswertung von zwei Phase-III-Studien mit 304 Typ-2-Diabetikern, die über zwei Jahre mit inhalierbarem Insulin plus orale Antidiabetika oder einem Nicht-Insulin als Antidiabetikum behandelt worden waren, zeigten, dass die Kombination mit Insulin zu einer kontinuierlich guten Blutzuckereinstellung führte (**Tab. 1**).

Zudem wurden mit diesem Therapie-regime keine klinisch relevanten Änderungen der Lungenfunktion im Vergleich zu den nur oral behandelten Diabetikern beobachtet.

Für eine optimale Zufuhr von Insulin über die Lunge sollten die Partikel eine Größe zwischen 1 und 3 µm haben. Pulver hat den Vorteil, dass es keine kühle Lagerung benötigt und dass das mikrobielle Wachstum im Vergleich zu flüssigen Formen nur sehr gering ist.

Tab. 1. Wirkungen von inhalierbarem Insulin in zwei Phase-III-Studien im Vergleich zu nicht-insulinischen Antidiabetika

	Inhalierbares Insulin (n = 158)	Vergleich (n = 146)
HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert [%]	9,6	9,6
HbA <sub>1c</sub> -Endwert [%]	7,7	8,1
Hypoglykämie-Rate (Ereignisse pro Patientenmonat)	0,12	0,148
Änderung der FEV <sub>1</sub>	-0,077	-0,067

Zur Frage der Dosierung von inhalierbarem Insulin liegen bislang keine umfangreichen Daten vor. Auf jeden Fall sind wegen der schlechteren Bioverfügbarkeit höhere Dosierungen erforderlich. In zwei randomisierten, offenen Phase-II-Studien lagen die mittleren täglichen Dosen bei 12,2 mg (äquivalent zu 36,6 I.E. subkutanem Insulin) und 14,6 mg (äquivalent zu 43,8 I.E. subkutanem Insulin).

Offenbar ist auch geplant, die Dosierung von inhalierbarem Insulin in mg und nicht in I.E. anzugeben, wodurch die Gefahr besteht, dass der Patient verunsichert wird.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Fragen zur Sicherheit des inhalierten Insulins konzentrierten sich zunächst auf den Respirationstrakt. In der Lunge wird jedoch das Insulin über eine so große Fläche verteilt, dass dieses Organ keinen höheren Konzentrationen ausgesetzt ist als nach einer subkutanen Injektion. Tiertoxyzikologische Untersuchungen haben auch keinerlei Hinweise auf toxische Effekte gezeigt.

Bisher abgeschlossene Phase-II- und Phase-III-Studien bis zu einer Dauer von vier Jahren mit inhalierbarem Insulin zeigten, dass es in der Lungenfunktion nur zu geringen und nicht weiter fortschreitenden Veränderungen kam, die nach Absetzen auch einer Langzeittherapie reversibel waren. Wenn Veränderungen der Lungenfunktion auftreten, treten sie rasch auf, stabilisieren

sich dann und verschwinden nach Beendigung der Therapie. Weitere Studien sind erforderlich um die Mechanismen, die diesen Veränderungen zugrunde liegen, besser zu verstehen.

Die häufigste Nebenwirkung an den Atemwegen bei der Anwendung von inhalierbarem Insulin war *Husten*. Der Husten wird im Allgemeinen als leicht bis mäßig schwer charakterisiert, er nimmt über die Zeit ab und ist nicht mit einer deutlichen Verminderung der Lungenfunktion verknüpft.

Bei Patienten mit *Atemwegsinfektionen* nimmt die Wirksamkeit von inhaliertem Insulin nicht ab, es kann jedoch zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kommen. Bei Patienten mit *Asthma bronchiale* ist aufgrund einer Verengung der Atemwege mit einer Änderung der Bioverfügbarkeit zu rechnen. Bei Rauchern ist die Bioverfügbarkeit erhöht, und zwar umso stärker, je länger der Patient raucht oder geraucht hat. Bei Rauchern ist inhalierbares Insulin kontraindiziert, da hier das Risiko der Hypoglykämie aufgrund der erhöhten Bioverfügbarkeit steigt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit inhalierbarem Insulin behandelt wurden, kam es zu signifikant höheren *Insulin-Antikörperspiegeln* als bei Behandlung mit subkutanem Insulin. Allerdings bildete sich ein Konzentrationsplateau nach etwa sechs Monaten aus, der Antikörperspiegel stieg dann im Verlauf der weiteren Behandlung über 24 Monate nicht weiter. Die

Antikörperbildung ist bei Abbruch der Therapie reversibel und zeigt keinen Zusammenhang mit der Lungenfunktion. Außerdem wurde festgestellt, dass die Insulin-Antikörper nicht mit der Stoffwechselkontrolle interferieren, die Wirkung auf HbA<sub>1c</sub>, nüchtern und postprandial gemessene Glucosespiegel, Hyperglykämie und Insulin-Dosis war nicht nachzuweisen.

Das inhalierbare Insulin Exubera<sup>®</sup>, entwickelt von sanofi-aventis und Pfizer Pharma, ist ein Insulin-Pulver, das vor den Mahlzeiten inhaliert wird. Es wird mit einem speziellen Inhalator, der von Nektar Therapeutics entwickelt und patentiert wurde, appliziert. Die Zulassung für dieses Insulin ist in den USA und in der EU zur Behandlung erwachsener Typ-1- und Typ-2-Diabetiker beantragt.

### Quellen

- Prof. Dr. Julian Rosenstock, Prof. Dr. Vivian Fonseca, Symposium „Paradigm shifts in the management of type 2 diabetes“, 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, 11. Juni 2005.
- Prof. Dr. Richard M. Bergenstal, Prof. Dr. Joseph D. Brain, Symposium „Inhaled insulin: an approach to overcoming patient and physician challenges to glycemic control“, 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 13. Juni 2005.
- Cefalu WT, et al. Long term use of Exubera in type 2 diabetes: observation on glycemic control pulmonary function and antibody formation. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 14. Juni 2005.
- Dumas R, Krasner AS, England RD, Rirese RJ et al. Immunologic response to Exubera<sup>®</sup> in patients with type 1 diabetes is not associated with functional evidence of airway sensitization. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 11. bis 14. Juni 2005.
- Crispin A, Weitkunat R, Stridde E, Huppertz E, et al. Barrieren gegen Insulin bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland. 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Berlin, 4. bis 7. Mai 2005.
- Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. Int J Clin Pract 2004;58:394-401.
- Scrip, 14. September 2005, 19.

# Betablocker zur Behandlung der Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz

## Vergleichstabellen zu preisgünstigen Therapiealternativen nach § 115c SGBV

Dominic Fenske und Katja Steinkamp im Auftrag der AABG-Arbeitsgruppe ADKA e.V.

Das Arzneimittelausgabenbegrenzungsgesetz (AABG) sieht mit § 115c SGBV vor, dass bei Krankenhausentlassung ein preisgünstigerer Therapievorschlagn anzugeben ist. Als Entscheidungshilfe für eine Aut-simile Substitution stellt die AABG-Arbeitsgruppe des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. Vergleichstabellen zu häufig eingesetzten Wirkstoffen zur Verfügung. Die vorliegende Tabelle vergleicht Eigenschaften der Betablocker zur Behandlung der Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit und der Herzinsuffizienz im Rahmen der vorgegebenen Mastertabelle.

Bei dieser Fassung handelt es sich um die aktualisierte Version der Publikation in Krankenhauspharmazie 2003;24:208–17 mit Stand vom 1. Mai 2005.

Arzneimitteltherapie 2005;23:355–65.

Bei Betablockern handelt es sich um sichere Antihypertonika, die seit Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts im klinischen Einsatz sind. Seit der Markteinführung von Propranolol 1964 ist eine Vielzahl chemisch unterschiedlicher Betablocker entwickelt worden. Dazu bemerken Lüllmann und Mohr: „Diese bedenkliche Entwicklung ist typisch für eine Stoffgruppe, die therapeutisch und merkantil eine große Rolle spielt und bei der die Wirkstruktur vorgegeben ist.“ [2]

Anhand ihrer unterschiedlichen Wirkung auf die Subtypen der Beta-Rezeptoren werden die Betablocker in folgende Gruppen eingeteilt:

- Nichtselektive Betablocker
- Beta<sub>1</sub>-selektive Betablocker
- Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA)
- Betablocker mit weiteren, vasodilatierenden Eigenschaften

In der Therapie haben sich die beta<sub>1</sub>-selektiven Substanzen durchgesetzt, während die Bedeutung von Substanzen mit ISA rückläufig ist. Weitere Entwicklungen umfassen Substanzen mit zusätzlichen alpha<sub>1</sub>-antagonistischen bzw. beta<sub>2</sub>-agonistischen Eigenschaften oder sie weisen eine NO-Freisetzung auf.

Da keine großen vergleichenden Studien vorliegen, ist die klinische Relevanz dieser Eigenschaften derzeit nur schwer, am besten neutral zu beurteilen [3]. So betont auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dass „alle Betablocker über eine vergleichbare antihypertensive Wirkung verfügen“ [4]. Die unerwünschte Blockade der Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren in Bronchien und Gefäßen tritt bei beta<sub>1</sub>-selektiven Betablockern erst in höheren Dosierungen auf. Somit weisen sie gegenüber nicht selektiven Betablockern ein besseres Nebenwirkungsprofil auf. Da die Beta<sub>1</sub>-Selektivität nur relativ ist, müssen die üblichen Kontraindikation für Betablocker weiterhin beachtet werden.

### Indikationen

Hauptindikationen für Betablocker sind die essentielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit (KHK).

### Hypertonie und koronare Herzkrankheit

Betablocker sind nach den aktuellen Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften weiterhin Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der ar-

teriellen Hypertonie. So empfehlen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wie auch die British Hypertension Society (BHS) Betablocker insbesondere für Patienten in jüngerem und mittlerem Alter mit unkomplizierter Hypertonie [4, 5].

Spezielle Indikationen für Betablocker bei Hypertonikern sind das gleichzeitige Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder Zustand nach Myokardinfarkt oder die Gabe in Kombination mit ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA II bis IV.

Beachtet werden muss, dass in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt Wirkstoffe mit intrinsischer Aktivität solchen ohne diese Eigenschaft unterlegen sind [4].

### Herzinsuffizienz

Der Einsatz von Betablockern bei Herzinsuffizienz hat sich aufgrund der drei großen Interventionsstudien CIBIS II

Dr. Dominic Fenske, Apotheke des Klinikums der Johann Gutenberg-Universität, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
Katja Steinkamp, Lauternstr. 9, 55116 Mainz

(The cardiac insufficiency Bisoprolol study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure) und COPERNICUS (The Carvedilol prospective randomized cumulative survival) von einer Kontraindikation zu einer Indikation gewandelt [6–8].

Die Zulassung für die Therapie bei Herzinsuffizienz haben derzeit nur Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol. Eine dieser Substanzen sollten Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV, linksventrikuläre Auswurfraction <45 %) in der vom Patienten maximal tolerierten Dosis zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern (alternativ Angiotensin-Rezeptorantagonisten), Diuretika und gegebenenfalls herzwirksamen Glykosiden erhalten [9–11].

In der 2003 veröffentlichten COMET-Studie (Carvedilol or metoprolol european trial) wurden erstmals zwei Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz direkt miteinander verglichen. Dabei senkte Carvedilol (Zieldosis 2 x 25 mg/Tag) die Gesamtmortalität stärker als Metoprolol (Zieldosis 2 x 50 mg/Tag). Die Studie zeigt somit einen Vorteil für Carvedilol gegenüber Metoprolol. Insbesondere über die Dosierung und die Galenik von Metoprolol ist seither viel diskutiert worden, war doch die Zieldosis von Metoprolol in der COMET-Studie nur halb so hoch wie in der MERIT-HF-Studie (Zieldosis 200 mg Metoprolol/Tag), die erstmals die Wirksamkeit von Metoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz belegt hatte. Somit könnte die Betablockade im „Metoprolol-Arm“ der COMET-Studie nicht ausreichend gewesen sein. Auch hatte Metoprolol in der MERIT-HF-Studie zu einer vergleichbaren Mortalitätsreduktion wie Carvedilol in der COPERNICUS-Studie geführt (34 vs. 35 %). Weiterhin wurde Metoprolol in einer unretardierten Form eingesetzt, eine modernere Galenik hätte die Ergebnisse möglicherweise zugunsten von Metoprolol verschoben. Denkbar ist aber auch, dass Carvedilol durch die zusätzliche Blockade von Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren zu einer vollständigeren Abschir-

mung des Herzens vor der sympathomimetischen Aktivierung führt, und dies die Ursache für das bessere Abschneiden von Carvedilol in der COMET-Studie ist.

Insgesamt bleibt es schwierig, Vorteile für eine der genannten Substanzen abzuleiten [7, 8, 12–18].

In der kürzlich veröffentlichten SENIORS-Studie (Study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure) wurde Nebivolol bei Patienten mit Herzinsuffizienz gegen Placebo getestet. Auch in dieser Studie konnte ein Nutzen für herzinsuffiziente Patienten gezeigt werden, allerdings scheint Nebivolol schwächer wirksam gewesen zu sein als Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprolol in den entsprechenden Studien [6–8]. Die SENIORS-Studie unterscheidet sich in drei Punkten von den vorgenannten Studien:

1. Es wurden wesentlich ältere Patienten (Durchschnittsalter 76 Jahre) eingeschlossen
2. Die Nachbeobachtungszeit in SENIORS war länger (1,75 vs. maximal 1,3 Jahre)
3. Es wurden Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction über 35 % eingeschlossen.

Insgesamt ist deshalb auch hier kaum eine vergleichende Aussage möglich. Bislang ist noch keine Zulassung für Nebivolol bei Herzinsuffizienz erfolgt [19–21].

Die Ergebnisse der CITAS-Studie (Cardiac insufficiency talinolol study), einer mit Talinolol durchgeführten Studie bei herzinsuffizienten Patienten, sind noch nicht bekannt [22]

Zu beachten ist, dass die Mortalitätsreduktion durch einen Betablocker bei Herzinsuffizienz kein Klasseneffekt ist. So wurde der in Deutschland nicht erhältliche Betablocker Bucindolol ebenfalls in einer großen Studie bei Herzinsuffizienz geprüft und hatte keinen signifikanten Effekt auf die Prognose [9–11, 23].

### Herzinfarkt

Gut belegt ist die Wirkung der Betablocker zur Sekundärprophylaxe des Herz-

infarkts. Interessanterweise können diese Ergebnisse aber offenbar nicht auf die Primärprävention übertragen werden. Es ist derzeit unklar, warum Betablocker Erstinfarkte nicht, sehr wohl aber Zweitinfarkte reduzieren können [3, 24–26]. Die Prognoseverbesserung in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt korreliert mit der Reduktion der Herzfrequenz. Betablocker mit intrinsischer Aktivität sind unwirksam [3, 27, 28].

Beim Herzinfarkt vermindert die frühzeitige Gabe von Atenolol oder Metoprolol die Letalität um etwa 10 % [29, 30].

Die Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen ist ein weiteres Einsatzgebiet der Betablocker. Während in Mitteleuropa hierzu vornehmlich lang wirksame Glyceroltrinitrat-Verbindungen verwendet werden, werden in angelsächsischen Ländern meist Betablocker verordnet. Ebenfalls möglich ist die Prophylaxe mit Calciumantagonisten [3]. Die genannten Therapien vermindern zwar die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle und erhöhen die körperliche Belastbarkeit, eine Verminderung der kardiovaskulären Sterblichkeit kann dadurch jedoch nicht erreicht werden [3, 31].

### Anwendung der Mastertabelle auf die Betablocker

Die Zusammenstellung der Vergleichstabellen erfolgt anhand einer Mastertabelle (**Tab. 1**) [1]. Die Vergleichstabelle für die Betablocker ist ab Seite 358 abgedruckt (**Tab. 2**).

#### 1. Zugelassene Indikationen

Die zugelassenen Indikationen der verschiedenen Betablocker sind relativ einheitlich. Sie umfassen die „Hypertonie“, teilweise spezifiziert als „arterielle Hypertonie“, sowie die „koronare Herzkrankheit“ oder deren Symptomkomplexe wie stabile und instabile Angina pectoris. Weitere mögliche Indikationen sind tachykarde Arrhythmien, Akutbehandlung des Herzinfarkts und bei einigen Substanzen die Herzinsuffizienz.

## 2. Formulierungen

Die aufgeführten Substanzen stehen in oraler Form als Tablette zur Verfügung und sind zumindest in nicht retardierter Form auch alle teilbar.

## 3. Dosierung

In der Tabelle ist jeweils die mittlere Dosierung bei Hypertonie sowie die mittlere Dosierung bei KHK aufgeführt, beide Dosierungsempfehlungen können identisch sein, oft wird bei KHK jedoch eine vollständigere Betablockade angestrebt und daher höher dosiert.

Generell ist zu sagen, dass die Dosierung der Betablocker individuell, nach dem Behandlungserfolg und der Pulsfrequenz festgelegt werden sollte. Dabei strebt man in der Regel eine Herzfrequenz in Ruhe von 55 bis 60 Schlägen/Minute an [3, Fachinformationen]. Ist die Herzfrequenz auf diesen Wert gesunken, der Blutdruck aber noch über den Zielwerten, muss eine Kombinationstherapie eingeleitet oder ein Gruppenwechsel erwogen werden. Bei Herzinsuffizienz wird mit einer niedrigen Dosis begonnen und langsam bis zur maximal vom Patienten tolerierten Dosis herauftitriert, gemäß dem angelsächsischen Merkspruch „start low go slow but high“ [9].

Über die Anforderungen der Master-tabelle hinaus wurde eine Spalte „Einnahmehinweise“ eingefügt, in der der günstigste Einnahmezeitpunkt angegeben wird.

Äquivalenzdosierungen werden in der Tabelle nicht angegeben, weil dafür die Datenlage nicht ausreichend ist und individuelle Dosierungen gewählt werden müssen.

## 4. Pharmakokinetik

Es hat sich als schwierig herausgestellt, Daten zur Variabilität der Bioverfügbarkeit zu erhalten. Da Betablocker wirkungsbezogen dosiert werden, sind Schwankungen der Bioverfügbarkeit nicht von hoher Relevanz.

## 5. Relevante unerwünschte Wirkungen

Betablocker haben ein typisches Nebenwirkungsprofil, das sich aus den

Tab. 1. Mastertabelle für den Vergleich von Wirkstoffen [1]

1	Zugelassene Indikationen
2	Formulierungen
2.1	Anzahl
2.2	Teilbarkeit von Oralia
2.3	Sondengängigkeit
2.4	Anwenderfreundlichkeit
3	Dosierung
3.1	Dosierung
3.1.1	Initialdosis, Erhaltungsdosis, Tageshöchstosis
3.1.2	Äquivalenzdosis orientiert an mittlerer Erhaltungsdosis
3.2	Dosisanpassung
3.2.1	Alter
3.2.2	Leberinsuffizienz
3.2.3	Niereninsuffizienz
3.2.4	Dialysierbarkeit
4	Pharmakokinetik
	Klinisch relevante pharmakokinetische Daten, z. B. Variabilität der Resorption
5	Relevante unerwünschte Wirkungen (Gruppeneffekte spaltenübergreifend)
6	Relevante Wechselwirkungen (Gruppeneffekte spaltenübergreifend)
6.1	Arzneimittel
6.2	Nahrungsmittel
7	Klinischer Nutzen
8	Dokumentation
8.1	Anzahl Patienten in Studien
8.2	Anzahl behandelter Patienten
9	Kosten DDD (Arzneiverordnungsreport oder Berechnung auf Grundlage N3 der passenden Dosierungsform)
10	Verfügbarkeit Generika

pharmakologischen Eigenschaften der Substanzgruppe ableiten lässt. Substanztypische, nicht gruppenspezifische Nebenwirkungen sind den Autoren nicht bekannt. Zur Diskussion von Eigenschaften wie ISA, Beta<sub>1</sub>-Selektivität und Beta<sub>2</sub>-Agonismus siehe [32].

## 6. Interaktionen

Analog zu Punkt 5 sind ausschließlich gruppentypische Interaktionen angegeben, da auch hier substanztypische Interaktionen den Autoren nicht bekannt sind.

## 7. Klinischer Nutzen

Dieser Punkt ist für die Bewertung einer Substanz sicherlich von zentraler Bedeutung, dennoch findet sich in der Tabelle hier vielfach keine Angabe.

## Hypertonie-Behandlung

Bei Betablockern handelt es sich neben den Diuretika um die älteste, noch in größerem Umfang im klinischen Einsatz befindliche Gruppe von Antihypertensiva. Der für die Zulassung erforderliche Nachweis der antihypertensiven

Wirkung gibt keine Auskunft darüber, ob mit der Anwendung eine verminderte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Therapie mit Betablockern war etabliert, bevor große, endpunktkontrollierte Studien üblich wurden. Mitte der 80er Jahre wurden dann Studien durchgeführt, die den Nachweis einer verminderten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch Behandlung mit Betablockern erbringen sollten. Bei diesen Studien wurden aber nach heutigen Maßstäben geringe Patientenzahlen eingeschlossen, teilweise wurden in einer Studie auch mehrere/unterschiedliche Betablocker eingesetzt und ein Großteil der Patienten erhielt zusätzlich Diuretika [33–36]. Der Nutzen einer Monotherapie mit Betablockern ist damit nicht feststellbar. Die Heterogenität der Studienergebnisse wird zusätzlich noch dadurch vergrößert, dass unterschiedlich alte Patienten mit unterschiedlichem Ausgangsblutdruck eingeschlossen wurden. Bei neueren Substanzen besteht von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers kein Interesse große und teure Stu-



<b>5. Relevante unerwünschte Wirkungen [23]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bradykardie</li> <li>– AV-Block</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verstärkung einer Herzinsuffizienz</li> <li>– Parästhesien und Kältegefühl, periphere Durchblutungsstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lebensbedrohliche Bronchokonstriktion</li> <li>– Hypoglykämie</li> </ul>
<b>6. Relevante Wechselwirkungen</b>			
6.1 mit Arzneimitteln	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulin, orale Antidiabetika: deren Wirkung wird verstärkt, Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden</li> <li>– Andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Nitroglycerin, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ sowie andere Antiarrhythmika (kontraindiziert !): Hypotonie, negativ inotrope Effekte, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Clonidin, Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin: zusätzliche Senkung der Herzfrequenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Noradrenalin, Adrenalin oder andere Sympathomimetika: Blutdruckanstieg</li> <li>– Cimetidin: verstärkte Wirkung des Betablockers</li> <li>– Narkotika: verstärkte kardiodepressive Effekte</li> <li>– Mutterkornalkaloide: Verstärkung kardiodepressiver Effekte</li> <li>– Indometacin: verminderte Blutdrucksenkung</li> <li>– Herzglykoside: verstärkt negativ chrono- und dromotrope Effekte</li> <li>– MAO-Hemmer: verstärkte Hypertension möglich</li> <li>– Periphere Muskelrelaxanzien: deren Wirkung kann verstärkt werden</li> </ul>	
6.2. mit Nahrungsmitteln [25, 26]	k. A.	Keine Wechselwirkungen beschrieben	k. A.
<b>7. Klinischer Nutzen [25]</b>			Herzinsuffizienz: Nutzen nachgewiesen in CIBIS II-Studie
<b>8. Dokumentation [25]</b>			
8.1 Patienten in Studien	Keine Angaben erhältlich	< 3000 Patienten	Zahl ist unbekannt
8.2 Verordnungszahlen	Keine Angaben erhältlich	104,7 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	271,6 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]
<b>9. Kosten (DDD) [22]</b>	0,40 Euro (errechnet, Prent®200 mg, 100 St., 2 × tägl. Gabe)	0,27–0,31 Euro	0,39–0,50 Euro
<b>10. Anzahl verfügbarer Generika [20]</b>	1	> 20	Derzeit 20
<b>Quellen</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fachinfo Prent®, Stand 12/96</li> <li>2. Fachinfo Tenormin®, Stand 12/01</li> <li>3. Fachinfo Kerlone®, Stand 09/00</li> <li>4. Fachinfo Concor®, Stand 01/01</li> <li>5. Fachinfo Betadrenol®, Stand 07/01</li> <li>6. Fachinfo Endak®, Stand 03/94</li> <li>7. Fachinfo Dilatrend®, Stand 06/02</li> <li>8. Fachinfo Selectol®, Stand 09/01</li> <li>9. Fachinfo Corindolan®, Stand 10/98</li> <li>10. Fachinfo Beloc-Zok®, Stand 10/02</li> <li>11. Fachinfo Solgol®, Stand 05/99</li> <li>12. Fachinfo Nebilet®, Stand 07/96</li> <li>13. Fachinfo Trasicor®, Stand 03/02</li> <li>14. Fachinfo Betapressin, Stand 05/01</li> <li>15. Fachinfo Visken®, Stand 02/00</li> <li>16. Fachinfo Dociton®, Stand 03/00</li> <li>17. Fachinfo Cordanum®, Stand 07/01</li> <li>18. ABDA-Datenbank</li> <li>19. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. München: Urban &amp; Fischer, 2002:234.</li> <li>20. Lauer-Taxe Stand 09/04</li> <li>21. Pecar A, Vetter-Kerkhoff C. Orale Arzneimittel, Einnahmehinweise und Teilbarkeit. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt 2001.</li> <li>22. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004:352-64.</li> <li>23. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban &amp; Fischer, 2001:204.</li> <li>24. Fresenius Kabi. Medikamentengabe über Sonde</li> <li>25. Herstellerangaben</li> <li>26. Drugdex, Stand April 2003</li> <li>27. Arzneimittelprofile. Wirkstoffbezogene Beratungsempfehlungen für die pharmazeutische Betreuung. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, Stand 1998.</li> </ol>		

Tab. 2. Fortsetzung

Substanzname Beispiele für Handelsnamen	Carteolol Endak®	Carvedilol Dilatrend®, Querto®	Celiprolol Selectol®, Celipro XY®	Mepindolol Corindolan®	Metoprolol Beloc-Zok®, Lopresor®, Prelis®, Meto XY®	Nadolol Solgol®
Pharmakologische Eigenschaften	Nicht selektiv ISA	Nicht selektiv α <sub>1</sub> -Antagonist	β <sub>1</sub> -selektiv β <sub>2</sub> -Agonist	Nicht selektiv ISA	β <sub>1</sub> -selektiv	Nicht selektiv
<b>1. Zugelassene Indikationen [6–11]</b>	– Hypertonie – Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (Angina pectoris, Stenokardien, Zustand nach Herzinfarkt) – Hyperkinetisches Herzsyndrom – Tachykarde Rhythmusstörungen und Extrasystolen	– Essenzielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Stabile chronische Herzinsuffizienz aller Schweregrade	– Hypertonie – Koronare Herzkrankheit	– Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Hyperkinetisches Herzsyndrom	– Hypertonie – Angina pectoris – Hyperkinetisches Herzsyndrom – Tachykarde Arrhythmien – Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) – Migräneprophylaxe – Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt	– Arterielle Hypertonie – Angina pectoris
<b>2. Formulierungen</b>						
2.1 Anzahl [20]	Tabletten (5, 10 mg)	Tabletten (3, 125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg)	Filmtabletten (200 mg)	Tabletten (2,5 mg, 5 mg)	Retardtabletten (23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg, 190 mg)	Tabletten (60, 120 mg)
2.2 Teilbarkeit [21]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2.3 Sondengängigkeit [25]	Ja, zermörserbar	Es liegen keine Untersuchungen vor	Ja, zermörserbar	Nicht untersucht	Ja, nicht mörsern, nur in Wasser zerfallen lassen!	Ja, zermörserbar
2.4 Anwenderfreundlichkeit	Tab. Ø: 0,5 cm, leicht entnehmbar	Tab. Ø: 0,7 cm, leicht entnehmbar, Schrift in Gebrauchsinformation sehr klein	Oblong-Tabletten: 1,2 cm leicht entnehmbar	Tab. Ø: 0,7 cm, leicht entnehmbar	Oblong-Tabletten: 1,4 cm leicht entnehmbar, kleine Schrift in Gebrauchsinformation	Oblong-Tabletten-L: 1,5 cm, leicht entnehmbar, schlecht teilbar
<b>3. Dosierung</b>						
3.1 Einnahmehinweise [25, 26]	Morgens	Bei Hypertonie morgendliche Einnahme empfohlen	Morgens, nüchtern	Morgens, nüchtern	Unabhängig von den Mahlzeiten, vorzugsweise morgens	Keine Angaben
3.2.1 Dosierung bei Hypertonie	1 × 5 mg bis 2 × 10 mg	1 × 12,5–25 mg	1 × 200 mg	1 × 5–10 mg	1 × 47,5–190 mg	1 × 30–60 mg
3.2.2 Mittlere Dosierung bei KHK	1 × 5 mg bis 2 × 10 mg	2 × 25 mg höher dosieren für volle Beta-blockade, 2 × um akuten Blutdruckabfall zu vermeiden	1 × 200 mg	1 × 5 mg, nur vereinzelt 10 mg	1 × 47,5–190 mg	1 × 60–120 mg
3.2.3 Tageshöstdosis	Bis 20 mg	2 × 25 mg	1 × 400 mg	k. A.	1 × 190 mg	1 × 120 mg
3.3 Dosisanpassung [nach 6–11, 26]						

3.3.1 Alter	k. A.	Therapiebeginn: 12,5 mg täglich, falls erforderlich kann Dosis in Intervallen von 14 Tagen bis auf 50 mg täglich erhöht werden	Keine Dosisanpassung	k. A.	Keine Untersuchungen bei Patienten über 80 vorhanden 100 mg Metoprolol/Tag werden gut vertragen	Evtl. eingeschränkte Nierenfunktion beachten
3.3.2 Leberinsuffizienz	k. A.	Dosisreduktion erforderlich, bei starker Leberinsuffizienz kontraindiziert	Dosisreduktion	Bei schwerer Insuffizienz Dosisreduktion vor	Evtl. Dosisreduktion notwendig, es liegen keine Untersuchungen vor	Keine Dosisreduktion notwendig
3.3.3 Niereninsuffizienz	Serum-Creatinin > 220 µmol/l: Dosis halbieren	Keine Dosisanpassung notwendig	Clearance < 10 ml/min: Dosis halbieren	Bei schwerer Insuffizienz Dosisreduktion vor	Evtl. Dosisreduktion notwendig, es liegen keine Untersuchungen vor	Dosisreduktion notwendig
3.3.4 Dialysierbarkeit	k. A. zur Dialysierbarkeit	Nicht dialysierbar	k. A. zur Dialysierbarkeit	k. A. zur Dialysierbarkeit	k. A. zur Dialysierbarkeit	Dialysierbar
<b>5. Relevante unerwünschte Wirkungen [23]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bradykardie</li> <li>– AV-Block</li> <li>– Verstärkung einer Herzinsuffizienz</li> <li>– Parästhesien und Kältegefühl, periphere Durchblutungsstörungen</li> <li>– Hypoglykämie</li> </ul>					
<b>6. Relevante Wechselwirkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lebensbedrohliche Bronchokonstriktion</li> <li>– Hypoglykämie</li> </ul>					
6.1. mit Arzneimitteln [1–17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulin, orale Antidiabetika: deren Wirkung wird verstärkt, Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden</li> <li>– Andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Nitroglycerin, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ sowie andere Antiarrhythmika (kontraindiziert !): Hypotonie, negativ inotrope Effekte, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Clonidin, Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin: zusätzliche Senkung der Herzfrequenz</li> </ul>					
6.2. mit Nahrungsmitteln [7, 11, 25, 26]	k. A.	Verlangsamte Resorption	Bioverfügbarkeit sinkt, keine weiteren WW	Nicht beschrieben	Kein Einfluss auf Bioverfügbarkeit, keine WW beschrieben	Keine
<b>7. Klinischer Nutzen [25]</b>	Herzinsuffizienz: Nutzen nachgewiesen in COPERNICUS-Studie					
<b>8. Dokumentation [25]</b>	Herzinsuffizienz: Nutzen nachgewiesen in MERIT-HF-Studie					
8.1. Patienten in Studien	2 187 Patienten in 65 Studien	< 10 000	Nicht bekannt	Keine Angaben erhältlich	Nicht bekannt	Keine Angaben erhältlich
8.2. Verordnungszahlen	Keine Angaben erhältlich	59,4 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	Rund 30,7 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	Keine Angaben erhältlich	455,3 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	Keine Angaben erhältlich
<b>9. Kosten (DDD) [22]</b>	0,86 Euro (errechnet, Endak®10, 100 St., 1 × tägl. Gabe)	0,35 – 0,75 Euro (errechnet Carvedilol 25 mg 100 St., 1 x tägl. Gabe)	0,31–0,33 Euro	0,59 Euro (errechnet, Corindolan®, 5 mg 100 St., 1 × tägl. Gabe)	0,13–0,83 Euro	0,59 Euro (errechnet, Solgol®mitte 60 mg, 100 St., 1 × tägl. Gabe)
<b>10. Anzahl verfügbarer Generika [20]</b>	0	20	4	0	> 20	0
				Anm.: Metoprolol muss 1–2 x täglich gegeben werden, entscheidend ist nicht das Salz, sondern die Galenik.		

Tab. 2. Fortsetzung

Substanzname Beispiele für Handelsnamen	Nebivolol Nebilet®	Oxprenolol Trasitor®	Penbutolol Betapressin®	Pindolol Visken®	Propranolol Dociton®	Talinolol Cordanum®
Pharmakologische Eigenschaften	β <sub>1</sub> -selektiv NO-Freisetzung	Nicht selektiv ISA	Nicht selektiv ISA	Nicht selektiv ISA	Nicht selektiv	β <sub>1</sub> -selektiv
<b>1. Zugelassene Indikationen</b> [12–17]	– Essenzielle Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Herzrhythmusstörungen – Funktionelle, sympathikotone Herz-Kreislauf-Störungen	– Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Herzrhythmusstörungen – Funktionelle, sympathikotone Herz-Kreislauf-Störungen	– Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Tachykarde Rhythmusstörungen – Zustand nach Herzinfarkt – Hyperkinetisches Herzsyndrom und verwandte funktionelle kardiovaskuläre Störungen der hyperdynamen Form	– Arterielle Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Tachykarde Herzrhythmusstörungen – Hyperkinetisches Herzsyndrom	– Arterielle Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Tachykarde Herzrhythmusstörungen – Reinfarktprophylaxe – Hyperkinetisches Herzsyndrom – Primäres Angstsyndrom – Essenzieller Tremor – Migräneprophylaxe – Hypertyreose	– Arterielle Hypertonie – Koronare Herzkrankheit – Tachykarde Herzrhythmusstörungen – Akuter Myokardinfarkt und Reinfarktprophylaxe – Hyperkinetisches Herzsyndrom
<b>2. Formulierungen</b>						
2.1. Anzahl [20]	Tabletten (5 mg)	Tabletten (40, 80 mg), Retardtabletten (160 mg)	Filmtabletten (40 mg)	Tabletten (2,5, 5, 15 mg) Ampullen (0,4 mg), Retardtabletten (20 mg)	Tabletten (10, 40, 80mg), Ampullen (1 mg), Retardkapseln (80, 160 mg)	Filmtabletten (50, 100mg), Am- pullen (10 mg)
2.2. Teilbarkeit [21, 25]	Ja	Tab.: Ja, Ret.: Nein	Ja	Tab.: Ja, Ret.: Nein	Ja	Ja
2.3. Sondenängigkeit [24, 25]	k.A.	k.A.	Ja, zermörserbar	k.A.	Tab.: Ja, zerkleinerbar; Ret.: Kapseln öffnen, Pellets nicht zermösern	Ja, mörserbar, suspendierbar
2.4. Anwenderfreundlichkeit	Tab. Ø: 0,9 cm, leicht entnehmbar, gut teilbar	Tab. Ø: 0,8 cm, leicht entnehmbar, schlecht teilbar	Tab. Ø: 0,9 cm, leicht entnehmbar	Tab. Ø: 0,7 cm, leicht entnehmbar, schwer teilbar	Tab. Ø: 0,6 cm, leicht entnehmbar, schwer teilbar	Tab. Ø: 0,9 cm, leicht entnehmbar, schwer teilbar
<b>3. Dosierung</b>						
3.1 Einnahmehinweise [25]			Morgens			Morgens
3.2.1 Dosierung bei Hypertonie	1 × 2,5–5 mg	2 × 80 mg	1–2 × 40 mg	3 × 5 mg	2–3 × 40 mg	2 × 50 mg oder 1 × 100 mg
3.2.2 Mittlere Dosierung bei KHK	1 × 5 mg	2–3 × 40 mg	1 × 20–40 mg	3 × 5–10 mg	3–4 × 10–40 mg	2 × 50–100 mg
3.2.3 Tageshöchstosis		2 × 160 mg	2 × 40 mg	3 × 10 mg	4 × 80 mg	Bis 300 mg
3.3 Dosisanpassung [12–17, 26]						
3.3.1 Alter	Anfangsdosis 2,5 mg, falls erforderlich Erhöhung auf 5 mg. Cave: Patienten über 75 Jahre	Keine Dosisanpassung not- wendig	k. A. in Fachinfo	Dosisanpassung notwendig	Vorsichtige Dosisanpassung	k. A. in Fachinfo

3.3.2 Leberinsuffizienz	Anwendung kontraindiziert	Dosisanpassung, Kontrolle der Leberwerte	Evtl. Dosisanpassung	Bei starker Einschränkung evtl. Dosisreduktion erforderlich	Dosisreduktion	Keine Dosisreduktion erforderlich														
3.3.3 Niereninsuffizienz	2,5–5 mg täglich	Keine Anpassung der Dosis notwendig	Keine Dosisanpassung notwendig	Überwachung der Nierenfunktion	Dosisreduktion	Creatinin-Clearance < 30 ml/min: Dosis um 33 % reduzieren; Creatinin-Clearance < 10 ml/min: Dosis um 50 % reduzieren k. A. in Fachinfo														
3.3.4 Dialysierbarkeit	k. A. in Fachinfo	k. A. in Fachinfo	k. A. in Fachinfo	k. A. in Fachinfo	k. A. in Fachinfo	k. A. in Fachinfo														
<b>5. Relevante unerwünschte Wirkungen [23]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bradykardie</li> <li>– AV-Block</li> <li>– Verstärkung einer Herzinsuffizienz</li> <li>– Parästhesien und Kältegefühl, periphere Durchblutungsstörungen</li> <li>– Hypoglykämie</li> </ul>																			
<b>6. Relevante Wechselwirkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulin, orale Antidiabetika: deren Wirkung wird verstärkt, Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden</li> <li>– Andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Nitroglycerin, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ sowie andere Antiarrhythmika (kontraindiziert !): Hypotonie, negativ inotrope Effekte, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: verstärkter Blutdruckabfall</li> <li>– Clonidin, Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin: zusätzliche Senkung der Herzfrequenz</li> </ul>																			
6.2. mit Nahrungsmitteln [12, 13, 25]	Keine	Keine Resorptionsverminderung	k. A.	k. A.	k. A.	Resorption wird vermindert, keine gleichzeitige Einnahme														
<b>7. Klinischer Nutzen [25]</b>	Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz wird z. Z. in Seniors-Studie untersucht																			
<b>8. Dokumentation [25]</b>	<table border="1"> <tr> <td>8.1. Patienten in Studien</td> <td>Keine Angaben erhältlich</td> <td>&gt; 3 000 Patienten</td> <td>Keine Angaben erhältlich</td> <td>Rund 3 000 Patienten</td> <td>&lt; 3 000 Patienten</td> <td>Rund 2 000 Patienten</td> </tr> <tr> <td>8.2. Verordnungszahlen</td> <td>68,7 Mio. DDD 2002 [22]</td> <td>Keine Angaben erhältlich</td> <td>Keine Angaben erhältlich</td> <td>1,7 Mio. DDD 2002 [22]</td> <td>24,7 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]</td> <td>29,5 Mio. DDD 2002 [22]</td> </tr> </table>						8.1. Patienten in Studien	Keine Angaben erhältlich	> 3 000 Patienten	Keine Angaben erhältlich	Rund 3 000 Patienten	< 3 000 Patienten	Rund 2 000 Patienten	8.2. Verordnungszahlen	68,7 Mio. DDD 2002 [22]	Keine Angaben erhältlich	Keine Angaben erhältlich	1,7 Mio. DDD 2002 [22]	24,7 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	29,5 Mio. DDD 2002 [22]
8.1. Patienten in Studien	Keine Angaben erhältlich	> 3 000 Patienten	Keine Angaben erhältlich	Rund 3 000 Patienten	< 3 000 Patienten	Rund 2 000 Patienten														
8.2. Verordnungszahlen	68,7 Mio. DDD 2002 [22]	Keine Angaben erhältlich	Keine Angaben erhältlich	1,7 Mio. DDD 2002 [22]	24,7 Mio. DDD 2002 inkl. der Generika [22]	29,5 Mio. DDD 2002 [22]														
<b>9. Kosten (DDD) [22]</b>	0,81 Euro	0,82 Euro (errechnet, Trasicor® 80 mg, 100 St., 2 × tägl. Gabe)	0,59 Euro (errechnet, Betapresin 40 mg, 100 St., 1 × tägl. Gabe)	0,90 Euro	0,52–0,97 Euro	0,29 Euro														
<b>10. Anzahl verfügbare Generika [20]</b>	0	0	0	3	11	0														

**Buchtip**

Erdmann E (Hrsg). Herzinsuffizienz. Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 4., völlig neu bearbeitete Auflage 2005. XXI, 538 S., 142 s/w Abb., 117 s/w Tab. 2005, 76,00 Euro.

dien zur Morbiditätsreduktion bei Hypertonie und KHK durchzuführen, vor allem, wenn „zu befürchten“ ist, dass der neue Betablocker in dieser Indikation nicht besser ist als beispielsweise ein altes und sehr viel preisgünstigeres Diuretikum (persönliche Mitteilung zweier Produktmanager). Die LIFE-Studie zeigte sogar eine stärkere Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch den AT<sub>1</sub>-Antagonisten Losartan als durch Atenolol, bei vergleichbarer Blutdrucksenkung [37].

Bahnbrechende Studien wie etwa die 4S-Studie zu Simvastatin existieren für Betablocker in den Indikationen KHK und Hypertonie somit nicht. Insgesamt ergibt sich so ein sehr komplexes Bild. Um also nicht unberechtigterweise einzelne Substanzen hervorzuheben, wurden in der Tabelle keine Nutzenstudien zum Thema Hypertonie oder KHK aufgenommen.

**Herzinsuffizienz**

Der Nutzen einzelner Betablocker in der Indikation „Herzinsuffizienz“ wird an anderer Stelle dieses Artikels ausführlich diskutiert. Die wesentlichen Studien und ihre Bewertung sind in der Tabelle aufgeführt.

**8. Dokumentation**

Die Zahl der behandelten Patienten (Verordnungszahlen) wurde bei den Herstellern erfragt. Da meist keine Angaben von den Herstellern zu den Verordnungszahlen erhältlich waren, wurden die Daten dem Arzneimittelverordnungsreport 2004 entnommen, und in Form der DDD im Jahr 2003 angegeben [18]. Ansonsten, wurde in die Tabelle die Standardformulierung „keine Angaben erhältlich“ aufgenommen.

Der 2003 am häufigsten eingesetzte Wirkstoff war wie in den Vorjahren Metoprolol, wiederum gefolgt von Bisoprolol, das einen starken DDD-Zuwachs zu verzeichnen hatte, und Atenolol, dessen Verordnungsvolumen weiter leicht rückläufig war.

Die Verordnungshäufigkeit von Carvedilol ebenso wie die von Nebivolol nahm 2003 wiederum deutlich zu. Beide Substanzen liegen in etwa gleichauf an vierter Stelle der Ordnungszahlen, wenn von dem als Antiarrhythmikum eingesetzten Sotalol abgesehen wird.

Nebivolol ist ein beta<sub>1</sub>-selektiver Betablocker, dessen vasodilatierende Eigenschaften auf einer, mechanistisch noch nicht völlig verstandenen, NO-Freisetzung beruhen. Folge der NO-Freisetzung soll unter anderem eine Nachlastsenkung mit den bekannten positiven Effekten für die Kreislaufsituation des Herzens sein. Es fällt schwer, die klinische Bedeutung dieser Eigenschaften zu beurteilen, da Morbiditätsstudien zu den Indikationen Hypertonie und KHK nicht durchgeführt wurden. Vor dem Hintergrund mehrerer Studien, in denen insbesondere keine Abnahme des peripheren Widerstands gefunden wurde, wird Nebivolol im Arzneiverordnungsreport 2003 als „Analogpräparat mit dreifach höheren Therapiekosten als Atenolol“ bezeichnet [38–41].

Weiterhin wurden die beta<sub>1</sub>-selektiven Verbindungen Talinolol und Betaxolol häufig verschrieben. Auf Präparate mit intrinsischer Aktivität entfielen 2003 nur noch 2% aller Verordnungen, auch die Verordnungshäufigkeit von Propranolol hat 2003 weiter abgenommen [18].

**9. Tagestherapiekosten (DDD)**

Die Tagestherapiekosten wurden wenn möglich dem Arzneiverordnungsreport 2003 [18] entnommen oder aber aufgrund der Apothekenabgabepreise gemäß Lauer-Liste Stand Mai 2005 berechnet.

**Danksagung**

Die Autoren danken Priv.-Doz. Dr. Irene Krämer und Dr. Georg Horstick für das Korrekturlesen des Manuskripts.

**Literatur**

1. Krämer I, für die AABG-Arbeitsgruppe der ADKA. § 115c SGB V gemäß Arzneimittelaußgaben-Begrenzungs-gesetz (AABG). Krankenhauspharmazie 2003;24:202–7.
2. Differenzierung von Betablockern. In: Lüllmann H, Mohr K. Taschenatlas der Pharmakologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001:94.
3. Schulz W, Darius H, Kober G. Kardiovaskuläre Therapie – Evidenz-basierte Arzneimitteltherapie in Fragen und Antworten. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis. 2004.
5. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004. BMJ 2004;328:634–40.
6. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9–13.
7. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001–7.
8. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2:20–3.
9. Hoffmann J, Grimm W, Maisch B. Betablocker in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herz 2002;27:150–65.
10. Kukin ML: Beta-blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. Mayo Clin Proc 2002;77:1199–206.
11. Eschenhagen T. Betablocker bei Herzinsuffizienz, welche Relevanz hat die Beta-1-Selektivität? Cardiovasc 2002;2:61–2.
12. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7–13.
13. Dargie HJ: Beta blockers in heart failure. Lancet 2003;362:2–3.
14. Wikstrand J, Fagerberg B, Goldstein S, et al. COMET: a proposed mechanism of action to explain the results and concerns about dose. Lancet 2003;362:1076–7.
15. Hjalmarson A, Waagstein F. COMET: a proposed mechanism of action to explain the results and concerns about dose. Lancet 2003; 362:1077–8.
16. Doggrell SA. Has COMET solved the controversy as to whether carvedilol is better than metoprolol in heart failure? Expert Opin Pharmacother 2004;5:205–8.
17. Bal SK. Does the choice of beta-blocker affect outcome in chronic heart failure? CMAJ 2003;169:1188.
18. Lemmer B. Betarezeptorenblocker. In: Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungs-Report 2004. Berlin, Heidelberg: Springer.
19. Shibata MC, Flather MD, Bohm M, et al. Study of the effects of Nebivolol intervention

- on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol* 2002;86:77–85.
20. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215–25.
  21. McMurray J. Making sense of SENIORS. *Eur Heart J* 2005;26:203–6.
  22. Campeanu A. The cardiac insufficiency talinolol study (CITAS) study design. *Eur J Heart Fail* 2001;3:377–80.
  23. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659–67.
  24. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801–7.
  25. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–14.
  26. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993;11: S61–S73.
  27. The effect of pindolol on the two years mortality after complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:367–75.
  28. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999;1(Suppl H):H 64–H 69.
  29. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1988;1:921–3.
  30. Hoffmann BB, Lewkowitz RJ. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, 2001.
  31. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Koronare Herzkrankheit. Arzneiverordnung in der Praxis. 2004.
  32. Nett M, Fenske D. Substitution von Beta-blockern. *Krankenhauspharmazie* 2002;23: 509–13.
  33. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304: 405–12.
  34. MRC Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:97–104.
  35. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1145–51.
  36. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, et al. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338: 1281–5.
  37. Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
  38. Lemmer B. Betarezeptorenblocker. In: Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003.
  39. Ruf G, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H: Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994;43:279–85.
  40. Pesant Y, Marc-Aurele J, Biemann P, Alau-povic P, et al. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999;6:137–47.
  41. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1429–35.

## AMT – Bücherforum

### Medizinische Chemie

**Targets und Arzneistoffe.** Von Dieter Steinhilber, Manfred Schubert-Zsilavecz und Hermann J. Roth. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005. 630 Seiten, 703 Abbildungen mit 1 877 Formelzeichnungen, 157 Tabellen. Geb. € 89,-.

Das vorliegende Werk stellt eine völlig neue Art von Lehrbuch vor. Es beschäftigt sich nicht mit der Darstellung klassischer Pharmakologie biologisch aktiver Verbindungen, sondern mit deren Wirkungen auf Zielstrukturen und die Verknüpfung von Target-Arzneistoff-Wechselwirkungen. Im Mittelpunkt der einzelnen Kapitel, die nach funktionalen Gesichtspunkten (z. B. Neurotransmission, Entzündung) aufge-

baut sind, steht der Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene und der Metabolismus im Körper. Herausgearbeitet werden für die Wirkstoffe, die in den entsprechenden Kapiteln dargestellt sind, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Beschreibung von therapeutisch relevanten Rezeptoren, Ionenkanälen und Enzymen. Das Werk enthält eine Vielzahl von Tabellen, Abbildungen und Formelzeichnungen. Die ausgezeichnete grafische Aufarbeitung macht Zusammenhänge optisch rasch verständlich. Jedes Kapitel ist am Ende mit einer Synopse versehen, in der die wesentlichen Informationen zusammengefasst und rasch auffindbar sind. Der Anhang umfasst eine Tabelle, in der die Wirkstoffe mit ihren therapeutischen, toxischen und letalen Plasmakonzentrationen sowie einem Verweis auf das Kapitel aufgelistet sind.

Das Buch bringt eine ausgezeichnete Ergänzung der herkömmlichen Lehrbücher für Pharmakologie, Pharmazie und bildet eine Brücke zwischen der biomedizinischen Grundlagenforschung und der klinischen Anwendung von Arzneistoffen. Es zeigt, dass medizinische Chemie eine wichtige Disziplin ist, die die herkömmlichen Fächer gut ergänzt. Das vorliegende Werk kann den aktuellen Kenntnisstand über Targets, Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Metabolismus und Interaktionen der verschiedenen gebräuchlichen Arzneistoffklassen auf der chemischen Ebene gut vermitteln. Das Buch wird ergänzt um eine Homepage beim Deutschen Apotheker Verlag, die aktualisierte Informationen zu den Arzneistoffen und besonders Arzneistoffen, die sich in der Entwicklung befinden, zugänglich macht.

*Prof. Dr. Christoph Gleiter, Tübingen*

# Klinische Studien

## CIBIS-III-Studie

### Betablocker vor ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Die Initialtherapie mit dem Betablocker Bisoprolol (Concor®) anstelle des ACE-Hemmers Enalapril wirkte bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf den primären Endpunkt Gesamtsterblichkeit und Klinikaufenthalt ähnlich gut, wie die Initialtherapie mit dem ACE-Hemmer. Dies ergab die CIBIS-III-Studie (Cardiac insufficiency Bisoprolol study III), in die 1010 Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Herzinsuffizienz aufgenommen wurden.

Betablocker haben sich in der Therapie der Herzinsuffizienz etabliert. In den bisher durchgeführten Studien wurden sie jedoch stets als Zusatztherapie zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern eingesetzt. Dieses Vorgehen war historisch begründet, weil für ACE-Hemmer schon längere Zeit eine günstige Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen war als für Betablocker. Die herausragende Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Progression der Herzinsuffizienz unterstützte die These, dass ein Betablocker als Initialtherapie mindestens

gleich gut, möglicherweise besser wirkt, als ein ACE-Hemmer. In der CIBIS-III-Studie sollte daher gezeigt werden, dass eine Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch mit einem Betablocker begonnen werden kann.

Die CIBIS-III-Studie ist eine Untersucher-initiierte, multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Endpunktauswertung, die zwischen Oktober 2002 und Mai 2005 in 128 Zentren in 18 europäischen Ländern, in Australien und Tunesien durchgeführt wurde. **Abbildung 1** zeigt das Design. Einschlusskriterien waren:

## CIBIS-III-Studie

- + Erster direkter Vergleich zweier bei Herzinsuffizienz bedeutsamer Therapieregime
- + Bisoprolol ist als Initialtherapie Enalapril nicht unterlegen
- + Im Trend geringere Sterblichkeit in der Bisoprolol-Gruppe in der ersten Phase
- Keine Signifikanz im primären Endpunkt in der nach Design wichtigeren Per-Protokoll-Analyse
- Im Trend mehr Hospitalisierung und Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit dem Betablocker

- Alter  $\geq 65$  Jahre
  - Leichte bis mäßig schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis III)
  - Linksventrikuläre Auswurfraction  $\leq 35\%$
  - Stabile Herzinsuffizienz seit 7 Tagen
- Primärer Endpunkt war die Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierungen bei Studienende. Hier sollte die Nicht-Unterlegenheit von Bisoprolol in erster Linie in der nach Protokoll behandelten Patientenpopulation, aber auch in der Intention-to-treat-Population nachgewiesen werden.

Sekundäre Endpunkte waren:

- Einzelkomponenten des primären Endpunkts am Studienende und am Ende der Monotherapie
- Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierungen am Ende der Monotherapie

In die Studie wurden 1010 Patienten aufgenommen, die im Mittel über 1,22 Jahre beobachtet wurden. Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 72 Jahren, es handelte sich also um eine relativ alte Patientengruppe. Über 65 % waren Männer. Die linksventrikuläre Auswurfraction lag bei 28,8 %. Etwa 20 % der Patienten litten an einem Diabetes mellitus.

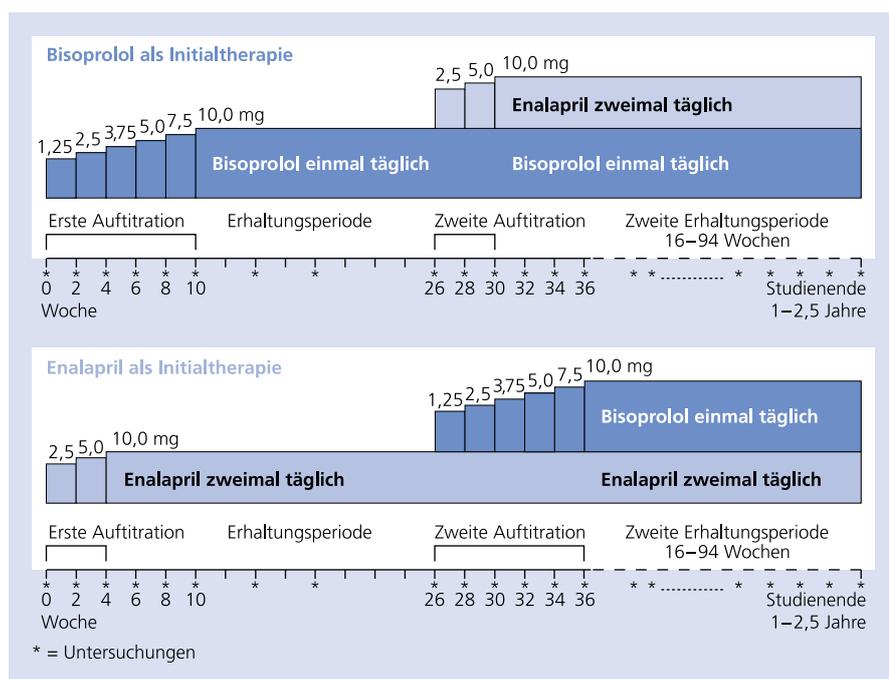


Abb. 1. Design der CIBIS-III-Studie

Die wichtigsten Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst: Die Nicht-Unterlegenheit von Bisoprolol war in der Per-Protokoll-Analyse nach der Definition in der vorgesehenen statistischen Analyse nicht signifikant, in der Intention-to-treat-Gruppe war sie signifikant. Die Initialtherapie mit dem Betablocker erhöhte zwar die Überlebenschancen, allerdings stand dem eine erhöhte Hospitalisierungsrate gegenüber, die vermutlich auf die initiale Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Betablocker-Behandlung zurück zu führen ist. Die Verträglichkeit der beiden Therapieregime war insgesamt ähnlich.

Die von der Firma Merck KGaA, Darmstadt, finanziell unterstützte CIBIS-III-Studie zeigte also, das im Prinzip Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Herzinsuffizienz auch zuerst mit einem Betablocker wie Bisoprolol und anschließend mit einem ACE-Hemmer wie Enalapril behandelt werden kann. Getrübt wird der an sich positive Eindruck durch die aufwendigen statistischen Erläuterungen, mit denen bei der Präsentation im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongresses Anfang September 2005 in Stockholm und in der Publikation in *Circulation* versucht wird, die fehlende Signifikanz bei der Per-Protokoll-Analyse zu erklären. Der klinische Eindruck scheint klar eine Nicht-Unterlegenheit zu zeigen, aber

Tab. 1. Ergebnisse der CIBIS-III-Studie

	Bisoprolol (n = 505)	Enalapril (n = 505)	Hazard-Ratio	p-Wert (Nicht-Unterlegenheit)
Primärer Endpunkt (Per-Protokoll-Analyse)	163 (32,4 %)	165 (33,1 %)	0,97 (0,78–1,21)	0,046
Primärer Endpunkt (Intention-to-treat-Analyse)	178 (35,2 %)	186 (36,8 %)	0,94 (0,77–1,16)	0,019
Todesfälle	65	73	0,88 (0,63–1,22)	0,44
Hospitalisierung	151	157	0,95 (0,76–1,19)	0,66
Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung oder im Krankenhaus	63	51	1,25 (0,87–1,81)	0,23
Primärer Endpunkt am Ende der Monotherapie	109 (22 %)	108 (21 %)	1,02 (0,78–1,31)	0,90
Todesfälle am Ende der Monotherapie	23 (5 %)	32 (6 %)	0,72 (0,42–1,24)	0,24
Hospitalisierung am Ende der Monotherapie	99 (20 %)	92 (18 %)	1,08 (0,81–1,43)	0,59
Todesfälle nach 1 Jahr [n]	42	60	0,69 (0,46–1,02)	0,06

die statistischen Berechnungen ergaben keine Signifikanz. Dies wird unter anderem mit der zu geringen Zahl der Patienten in der Per-Protokoll-Analyse erklärt, andererseits müsste ja bei der Studienplanung klar gewesen sein, dass mit einem gewissen Ausfall zu rechnen ist. Der Kliniker kann sich vermutlich mit den Ergebnissen „arrangieren“, der „Theoretiker“ dürfte sich eventuell schwerer damit tun.

**Quellen**

Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite

sequence. Results of the randomized cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-35.  
 Willenheimer R. CIBIS III: Cardiac insufficiency Bisoprolol study III. ESC 2005, Stockholm, 4. September 2005.  
 P. Lechat, Satelliten-Symposium „CIBIS III: is time to challenge current treatment recommendations for chronic heart failure“, veranstaltet von Merck KGaA im Rahmen des ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005.  
 P. Lechat, H. Krum, R. Willenheimer, Pressekonferenz „New Insights into the management of chronic heart failure today: lessons from CIBIS III“, veranstaltet von Merck KGaA im Rahmen des ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005.  
[www.cibis3.info](http://www.cibis3.info)

sh

**Dekompensierte Herzinsuffizienz**

**Kosten-Nutzen-Effekt von Nesiritid**

**Nesiritid, ein rekombinantes menschliches natriuretisches Peptid vom Typ B, zeigte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz in mehreren Studien eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit als Standardtherapeutika. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Gesamtkosten der Behandlung konnten mit Nesiritid gesenkt werden.**

Weltweit tritt bei immer mehr Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine dekompensierte Herzinsuffizienz auf, woraus erhebliche Kosten für das Gesundheitswesen entstehen. Allein in den USA leiden 5 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz, jedes Jahr werden

550 000 neue Fälle diagnostiziert. Die Kosten für die medikamentöse Therapie belaufen sich in den Vereinigten Staaten auf jährlich 500 Millionen US-Dollar. Diese Zahlen verdeutlichen, dass nach Therapiemöglichkeiten gesucht werden muss, die wirksam und kostengünstig

sind und den Aufenthalt im Krankenhaus verkürzen. *Nesiritid*, ein rekombinantes menschliches natriuretisches Peptid vom Typ B (brain natriuretic peptide, BNP, in Deutschland noch nicht zugelassen), wird zur *intravenösen Behandlung* von Patienten mit *akuter dekompensierter Herzinsuffizienz* eingesetzt, die bereits in Ruhe oder bei minimaler körperlicher Aktivität an Dyspnoe leiden. Inzwischen liegen verschiedene Studien zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Substanz vor. Mit Hilfe verschiedener Datenbanken wurden im Zeitraum 1966 bis 2004 veröffentlichte Artikel und Abstracts ermittelt und ausgewertet.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

In vier randomisierten Multicenterstudien wurde die *Wirksamkeit* von Nesiritid bei hospitalisierten Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz überprüft. Verglichen mit den Ausgangswerten verbesserte das natriuretische Peptid den klinischen Gesamtstatus, Dyspnoe und Ermüdung. In diesen Parametern zeigte Nesiritid im Vergleich zu Standardtherapeutika wie Dobutamin (z. B. Dobutamin® Hexal), Milrinon (Corotrop®) oder Nitroprussidnatrium (nipruss®) keine signifikanten Veränderungen. Allerdings ergab sich eine leichte hämodynamische Überlegenheit von Nesiritid gegenüber Glyceroltrinitrat (z. B. Corangin®). Auch Parameter wie klinischer Gesamtzustand, Dyspnoe und Ermüdung verbesserten sich bei Patienten unter Nesiritid signifikant stärker als bei solchen, die mit Glyceroltrinitrat behandelt wurden. Insgesamt wurde das natriuretische Peptid gut vertragen, als häufigste Nebenwirkung wurde eine *Hypotonie* beschrieben.

Zusätzlich zu den stationär behandelten Probanden wurde Nesiritid in drei kleinen Beobachtungsstudien und einer großen randomisierten Studie an ambulant behandelten Patienten untersucht. Auch in diesen Fällen erwies sich das natriuretische Peptid als sicher und wirksam, die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit der Patienten verbesserten sich deutlich.

In vier weiteren Studien wurden wirtschaftliche Aspekte einer Nesiritid-Therapie betrachtet. In diesen Studien wurde gezeigt, dass das natriuretische Peptid sowohl die Aufenthaltsdauer in einer Intensivabteilung als auch den Gesamtaufenthalt im Krankenhaus (anfängliche plus erneute Einweisung) im Vergleich zu den Standardtherapeutika senken konnte. Drei der vier Studien ergaben *Kostensparnisse* durch den Einsatz von Nesiritid.

Nach den vorliegenden Erkenntnissen scheint Nesiritid mehrere günstige neurohormonale Wirkungen zu besitzen,

was es zu einer *Alternative* in der Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz macht. Das natriuretische Peptid verringert die Stauungs-Symptomatik und verbessert die Vasodilatation, während Herzfrequenz oder myokardialer Sauerstoffverbrauch nicht ansteigen. Wegen seiner blutdrucksenkenden Nebenwirkungen sollten potenzielle Patienten einen systolischen Blutdruck von mehr als 90 mm Hg aufweisen. Genauer untersucht wird derzeit die Anwendung von Nesiritid bei Patienten auf der Intensivstation, bei ambulanten Patienten sowie bei Patienten, die sich einer Herztransplantation oder einer Operation am Thorax unterziehen müssen.

#### Quelle

Lenz TL, Hilleman DE. Nesiritide usage in decompensated heart failure: cost effectiveness and clinical effectiveness. *Heart Drug* 2005;5:81–8.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,  
Holzgerlingen

## ST-Hebungsinfarkt

### Koronarintervention auch 12 Stunden nach Symptomeintritt sinnvoll

**Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Hebung profitieren von einer perkutanen Koronarintervention plus Stentimplantation sowie begleitender Gabe des Glykoprotein-IIa/IIIb-Antagonisten Abciximab im Vergleich zu einer konventionellen medikamentösen Standardtherapie.**

Bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) gilt die frühe Reperfusionstherapie innerhalb von 12 Stunden nach Symptomeintritt aufgrund zahlreicher Studien als anerkanntes Behandlungskonzept. Die Überlebensraten der Patienten sind deutlich verbessert, die Funktionsfähigkeit des linken Ventrikels bleibt erhalten.

Eine *Reperfusion nach 12 Stunden* ist bisher kaum untersucht, teilweise wird auch davon abgeraten. Dieser Rat ist aber unbefriedigend, da bis zu 40% der Patienten erst nach 12 oder mehr Stunden ins Krankenhaus eingeliefert

werden. Verschiedene Befunde weisen darauf hin, dass in den von dem Verschluss betroffenen Bezirken auch 12 Stunden nach Eintritt der schweren Ischämie immer noch lebensfähiges und damit zu rettendes Myokardgewebe vorhanden ist. Außerdem hat neuen Studien zufolge eine perkutane koronare Intervention (PCI) ein größeres Zeitfenster als eine Fibrinolyse.

In einer offenen Studie wurde daher untersucht, ob eine PCI mit gleichzeitigem Stenting auch mehr als 12 Stunden nach einem STEMI zu einem verbesserten Behandlungsergebnis im Vergleich zu

einem konservativen Vorgehen führt. In dieser multizentrischen Studie wurden 365 Patienten mit STEMI 12 bis 48 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome in zwei Gruppen randomisiert:

- Invasive Intervention (n = 182)
  - Konventionelle Behandlung (n = 183)
- Einheitlich erhielten dabei alle Patienten eine Initialdosis von 300–600 mg Clopidogrel (Iscover® oder Plavix®) oder 500 mg Ticlopidin (z. B. Tiklyd®), 500 mg Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) und einen intravenösen Bolus von 70 I.E./kg Körpergewicht Heparin.

Die *konservative Behandlung* sah dann die intravenöse Infusion von unfraktioniertem Heparin (z. B. Calciparin®) oder die subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin (z. B. Clexane®) über mindestens 24 Stunden vor.

Patienten unter der *invasiven Interventionstherapie* wurden einer PCI mit oder ohne Stenting unterzogen, in einigen Fällen wurde chirurgisch interveniert oder eine Ballondilatation durchgeführt.

Bei Einsetzen eines Stents erhielten die Patienten während und unmittelbar nach dem Eingriff Abciximab (ReoPro®).

Die Nachbehandlung war bei allen Patienten in etwa gleich und bestand in der Gabe von Clopidogrel oder Ticlopidin sowie Acetylsalicylsäure, Betablockern und ACE-Hemmern.

Primärer Studienendpunkt war die *ventrikuläre Infarktgröße*, die zwischen dem 5. und 10. Tag nach der Randomisierung mit der Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT) ermittelt wurde.

In der Gruppe mit der invasiven Therapiestrategie erhielten 159 Patienten (87,4%) eine PCI mit Stenteinlage, 13 Patienten (7,2%) eine Ballon-Angioplastie, 7 Patienten (3,8%) ein aortokoronares Transplantat.

Die *Infarktgröße* des linken Ventrikels war bei den Patienten unter der *invasi-*

*ven Therapie* signifikant kleiner als bei den Patienten unter der konventionellen Behandlung ( $p < 0,001$ ). Bei den sekundären Endpunkten Tod, erneuter Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (8 Patienten in der Interventionstherapie-Gruppe versus 12 Patienten in der konservativ behandelten Gruppe,  $p = 0,37$ ).

Diese Ergebnisse der ersten prospektiven Studie zur PCI auch 12 Stunden nach einem Myokardinfarkt mit ST-Hebung zeigen den Erfolg einer mechanischen Reperfusion mit Stentimplantation. Inwieweit die Gabe von Abciximab in der Interventions-Gruppe das Ergebnis zusätzlich positiv beeinflusst hat, lässt sich in dieser Studie nicht klären. Aus anderen Untersuchungen ist aber be-

kannt, dass Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten als PCI-Begleittherapie das Behandlungsergebnis bei einer Intervention innerhalb von 12 Stunden verbessern können.

Bestätigt hat die vorliegende Studie aber nochmals das Vorhandensein von *überlebensfähigem Myokardgewebe* im Infarkt-Einzugsbereich auch noch *12 Stunden nach dem Eintritt der Ischämie*, so dass ein therapeutisches Eingreifen auch nach dieser Zeit sinnvoll erscheint.

#### Quelle

Schömig A, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset. A randomized controlled trial. JAMA 2005;293: 2865–72.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Aus Forschung & Entwicklung

### Schubförmig remittierende multiple Sklerose

#### FTY720 zeigt gute Ergebnisse in Phase-II-Studien

In einer sechsmonatigen Studie mit 277 Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose reduzierte der orale Immunmodulator FTY720 die Schubrate und die Zahl der entzündlichen Läsionen im Magnetresonanztomogramm (Gadolinium-unterstützt) signifikant im Vergleich zu Plazebo.

FTY720 ist ein Immunmodulator (Abb. 1). Die Substanz interagiert mit einem Rezeptor auf der Oberfläche von T-Lymphozyten (S1P<sub>1</sub>-Rezeptor). Über diesen Rezeptor werden normalerweise Signale weitergeleitet, die die Migration der Lymphozyten zum Entzündungsort mitverantworten. FTY720 hemmt T-Zellen beim Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke und reduziert die Zahl zirkulierender Lymphozyten.

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten multizentrischen Studie bekamen 277 Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose und einer mittleren motorischen Behinderung von 2,5 bis 2,6 auf der EDSS (Expanded disability status scale) entweder 1,25 mg oder 5 mg FTY720 oder Pla-

zebo. Die Behandlung sollte 6 Monate dauern. Primärer Endpunkt der Studie war die Zahl der entzündlichen Läsionen, beobachtet in der Magnetresonanztomographie mit einem Gadoliniumhaltigen Kontrastmittel.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten hatten die Patienten in der 5-mg-Gruppe im Mittel 5,7 Läsionen, in der 1,25-mg-Gruppe 8,4 und in der Plazebo-Gruppe 14,8 Läsionen ( $p = 0,006$  bzw.  $p = 0,001$ ). Diese Zahlen beziehen sich auf die Patienten, bei denen nach der Randomisierung mindestens drei Kernspinnuntersuchungen durchgeführt wurden. Bereits nach 2 Monaten waren Unterschiede sichtbar (Abb. 2). Auch die

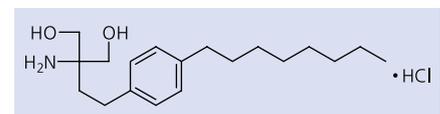


Abb. 1. FTY720

Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Schubs war länger: Hochgerechnet auf ein Jahr erlitten in der Studie 77% in der Plazebo-Gruppe gegenüber 35 und 36% in den Behandlungsgruppen einen erneuten Schub ( $p = 0,009$  bzw.  $p = 0,014$ ).

Besonders wichtig bei Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen, sind neben einer guten Wirkung aber Sicherheit und Verträglichkeit. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in den Verum-Gruppen etwas häufiger. Leichte Infektionen (z. B. Erkältungen) waren dosisabhängig häufiger bei den mit FTY720 behandelten Patienten, schwere Infektionen waren dagegen nicht häufiger.

Nun sollen die Ergebnisse in Phase-III-Studien mit größerem Umfang und längerer Dauer bestätigt werden. Sie sollen Ende 2005 in Europa und Nordamerika

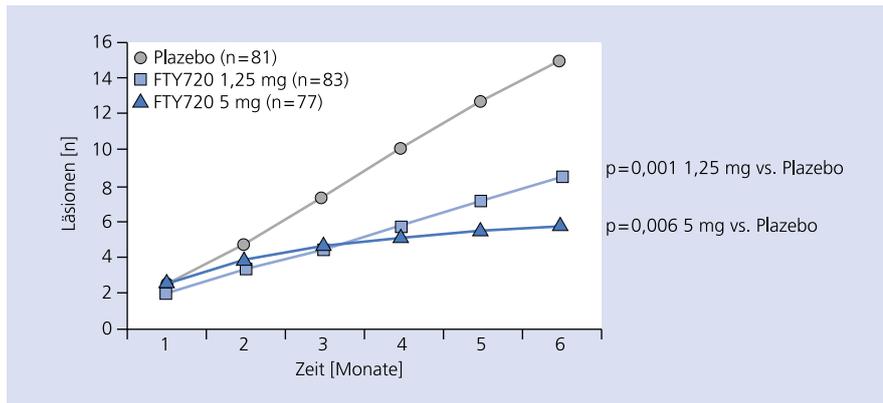


Abb. 2. Vergleich FTY720 in 2 Dosierungen vs. Placebo bei multipler Sklerose anhand der durchschnittlichen kumulativen Anzahl entzündlicher Läsionen im Gehirn, bestimmt in der Gadolinium-unterstützten Magnetresonanztomographie

beginnen. Für die Patienten wäre neben der Wirkung auch die orale einmal tägliche Einnahme ein Fortschritt.

**Quellen**

Kappos L. FTY720 in relapsing MS: results of a double-blind placebo-controlled trial with a novel oral immunomodulator. 15th Meeting of the European Neurological Society, Wien, 21. Juni 2005.  
 Pressegespräch mit Prof. Dr. Kappos, veranstaltet von der Firma Novartis, im Rahmen des 15th Meeting of the European Neurological Society, Wien, 21. Juni 2005.

Bettina Polk,  
 Stuttgart

## Therapiehinweise

### Metastasiertes Mammakarzinom

#### Weniger Nebenwirkungen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

**Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) ist in der Erstlinientherapie genauso wirksam wie konventionelles Doxorubicin, aber besser verträglich. Bei Patientinnen, die bereits mit Anthracyclinen vorbehandelt sind und die auf Taxane nicht ansprechen, ist das modifizierte Anthracyclin ebenfalls eine wirksame Option. Auf einer Pressekonferenz der Firma Essex Pharma wurden Studienergebnisse präsentiert und diskutiert.**

Bei soliden Tumoren sind Anthracycline Bestandteil wichtiger Therapieregime in der kurativen und palliativen Indikation, so auch in der Therapie des primären und fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Aber nicht nur die typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Alopezie sind für die Patientinnen belastend, auch akute und chronische Kardiotoxizität sowie sekundäre Leukämien beschränken den Einsatz. Das Anthracyclin Doxorubicin ist verträglicher, wenn es in Liposomen – kolloidale Partikel aus einer Lipiddoppelschicht mit wässrigem inneren Medium – verpackt ist. Dadurch verlängert sich die Verweildauer im Plasma und je kleiner die Liposomen sind, umso weniger werden sie von den Zellen des retikuloendothelialen Systems der Leber und

Milz abgebaut. Die Halbwertszeit lässt sich noch weiter steigern, wenn die mit Doxorubicin beladenen Liposomen wie bei Caelyx® zusätzlich mit Polyethylenglykol-Ketten (PEG) ummantelt werden und somit für das körpereigene Immunsystem als Fremdeiweiß nicht erkennbar sind. Das pegylierte liposomale Doxorubicin ist etwa 85 nm groß und gelangt über Lücken oder Defekte der Tumorgefäße in das Tumorgewebe und kann dort nach Auflösen der Liposomen direkt wirken. Die Halbwertszeit von 45 Stunden – bei freiem Doxorubicin beträgt sie weniger als 9 Stunden – macht die Anwendung patientenfreundlicher: Eine Infusion mit 50 mg/m<sup>2</sup> alle vier Wochen reicht. In Deutschland ist das modifizierte Doxorubicin seit Januar 2003 für die Mono-

**Buchtip**

Clemens Unger, Joachim Weis (Hrsg.).  
 Onkologie – Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien.  
 XV, 196 S, kartoniert. Stuttgart:  
 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft  
 2005, 24 Euro.

therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen mit erhöhtem kardialem Risiko zugelassen. Bereits 2003 und erneut 2004 empfahl die Organisationskommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) in ihren Leitlinien die Substanz bei metastasiertem Mammakarzinom als Erstlinientherapie und in der palliativen Situation nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen allein oder Anthracyclinen und Taxanen (www.ago-online.de). Auch die Deutsche Krebsgesellschaft nahm pegyliertes liposomales Doxorubicin in die nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau auf (www.mammakarzinom.de). Grundlage dieser Empfehlungen waren zwei Studien.

**Erstlinientherapie**

Bei 509 Patientinnen mit unvorbehandeltem metastasiertem Mammakarzinom wurden Wirksamkeit, Ver-

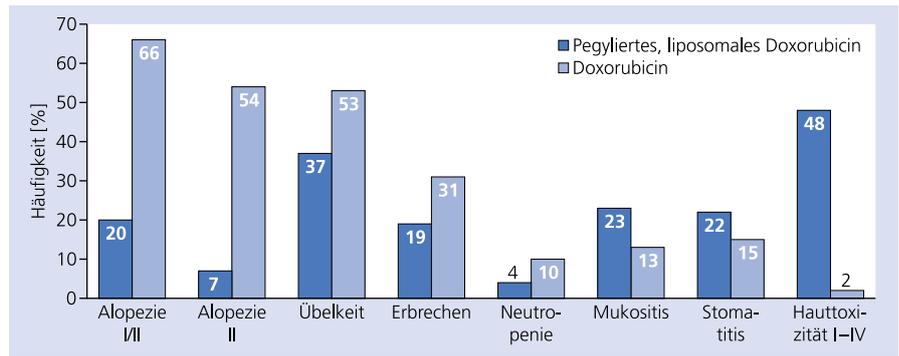
Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

träglichkeit und Kardiotoxizität von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen, n = 254) und konventionellem Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen, n = 255) verglichen. Beide Therapien waren vergleichbar wirksam beim Gesamtüberleben (21 vs. 22 Monate) und beim progressionsfreien Überleben (6,9 vs. 7,8 Monate). Jedoch traten mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin signifikant weniger Alopecien, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenien auf, dafür gab es unter pegyliertem liposomalem Doxorubicin mehr Hautreaktionen (**Abb. 1**). Mittlerweile ist durch zunehmende Erfahrung mit der Hauttoxizität und durch Aufklärung der Patientinnen über Hautpflege diese Nebenwirkung gut kontrollierbar. Das Risiko für eine Kardiotoxizität, gemessen anhand der linksventrikulären Auswurffraktion, stieg in der Studie mit konventionellem Doxorubicin ab einer kumulativen Dosierung von 450 mg/m<sup>2</sup> deutlich, mit der modifizierten Formulierung nahm die Kardiotoxizität auch bei einer kumulativen Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> nicht zu.

### Zweit- und Drittlinientherapie

Immer häufiger werden Patientinnen mit Mammakarzinom schon adjuvant mit Anthracyclinen und Taxanen behandelt. Für die Second- und Third-Line-



**Abb. 1. Verträglichkeit von pegyliertem liposomalem Doxorubicin im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin, p < 0,05 für alle Nebenwirkungen [O'Brien et al. Ann Oncol 2004;15:440-9]**

Therapie sollten dann noch wirksame, aber wegen der palliativen Situation vor allem verträgliche Substanzen angewendet werden. In der zweiten Studie wurde das erste Mal die Wirksamkeit von Substanzen bei Taxan-refraktären Patientinnen untersucht. Insgesamt 301 Patientinnen mit stark fortgeschrittenem metastasiertem Mammakarzinom erhielten das modifizierte Doxorubicin, Vinorelbin oder Mitomycin/Vinblastin. Die Patientinnen sprachen zuvor auf Taxane nicht an. 83 % waren bereits mit Anthracyclinen vorbehandelt, von denen 37 % nicht mehr auf Anthracycline angesprochen hatten. Die Wirkung des pegylierten liposomalen Doxorubicins unterschied sich nicht von der Wirkung der anderen Substanzen in den Vergleichsarmen beim klinischen An-

sprechen (42 % vs. 44 %), beim progressionsfreien Überleben (2,9 vs. 2,5 Monate) und beim Gesamtüberleben (11 vs. 9 Monate). Bei Patientinnen, die noch nicht mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, verlängerte das modifizierte Doxorubicin im Vergleich zu den anderen Therapien signifikant das progressionsfreie Intervall (5,8 versus 2,9 Monate, p = 0,01).

### Quelle

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Hamburg, Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, Priv.-Doz. Dr. Christian Jakisch, Marburg, Fachpressegespräch „Caelyx beim Mammakarzinom – eine Idee setzt sich durch“, Hamburg, 19. Januar 2005, veranstaltet von Essex Pharma.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Multiples Myelom

### Bortezomib in der Zweitlinientherapie

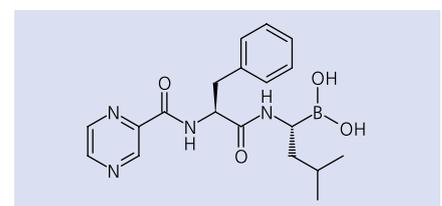
**Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) führte bei Patienten mit multiplem Myelom nach nur einer vorangegangenen Therapie zu besseren Studienergebnissen als bei Patienten, die bereits ein bis drei Vortherapien erhalten hatten. Die Zulassung für Bortezomib wurde im April 2005 erweitert: Die Substanz steht damit auch für die Zweitlinientherapie bei Patienten mit multiplem Myelom zur Verfügung.**

Das multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems, die vor allem ältere Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren betrifft. Die gesteigerte Proliferation der entarteten Plasmazellen führt zu einer Verdrängung blutbildenden Gewebes aus dem Knochenmark und als Fol-

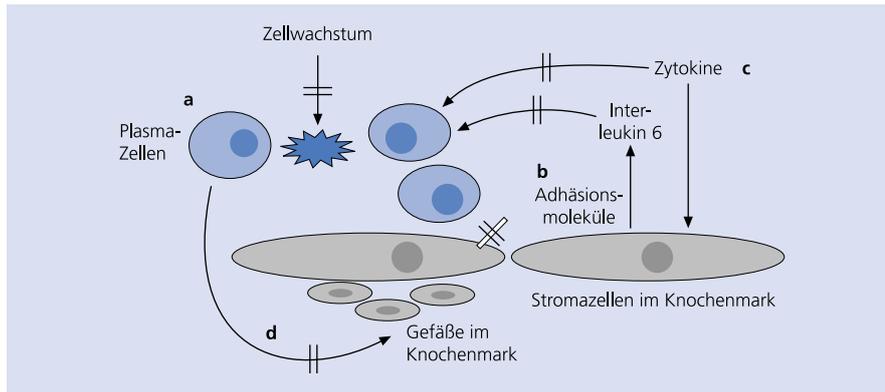
ge können bei den Patienten Anämie, Infektanfälligkeit und verstärkte Blutungsneigung auftreten. Weiterhin kann es zur Zerstörung des umliegenden Knochens durch die Aktivierung von Osteoklasten und zu Durchblutungsstörungen und/oder Nierenschäden unter anderem durch die pathologische Freisetzung von

Immunglobulinen kommen. Symptome können zum Beispiel Knochenschmerzen sein.

Eine dauerhafte Heilung der Patienten ist nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich, besonders gute Therapieerfolge scheinen aber insbesondere bei jüngeren Patienten mit der Stammzelltransplantation nach konventioneller oder Hochdosis-Chemotherapie erreicht zu werden.



**Abb. 1. Bortezomib (Velcade®)**



**Abb. 2. Verschiedene Wirkungen von Bortezomib beim multiplen Myelom [nach Richardson PG, et al.]:**

a) Hemmung des Zellwachstums von Tumorzellen; b + c) Hemmung der Interaktion von Tumorzellen mit Stromazellen im Knochenmark (Interaktion über Adhäsionsmoleküle und Zytokine, insbesondere Interleukin-6, und als Folge Aktivierung dieser Zellen, die dann wiederum das Wachstum der Tumorzellen fördern und die Apoptose der Tumorzellen hemmen, und Aktivierung von Osteoklasten); d) Einschränkung der Tumor-bedingten Angiogenese im Knochenmark

Der *Proteasom-Inhibitor* Bortezomib (Velcade®), ein Dipeptidylborsäure-Derivat, steht seit dem Frühjahr 2004 für die Therapie des multiplen Myeloms zur Verfügung (Abb. 1): Bei Patienten, die bereits mindestens zwei Therapien erhalten haben und bei denen während der letzten Behandlung ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet wurde. Mit Bortezomib konnte auch bei diesen bereits intensiv vorbehandelten Patienten noch ein Behandlungserfolg erzielt werden.

Der Wirkungsmechanismus von Bortezomib beruht auf einer reversiblen Hemmung der Proteasomen. Proteasomen sind in der Zelle ubiquitär vorhandene Multienzymkomplexe aus mehr als 30 verschiedenen Proteasen. Proteasomen sind entscheidend an der Regulation des Zellstoffwechsels beteiligt: Sie bauen zum einen Ubiquitin-markierte Proteine ab, aber es können auch regulatorische und veränderte Proteine durch die Proteasomen aktiviert werden. Bei Tumorzellen wurden diese Multienzymkomplexe vermehrt nachgewiesen, so dass vermutlich eine Überaktivierung dieses wichtigen regulatorischen Prinzips im Zellstoffwechsel zu einem Verlust der Zellzyklus-Kontrolle und somit zu einer gesteigerten Proliferation der Zellen beiträgt und so eine maligne Entartung begünstigt.

Die reversible Hemmung der Proteasomen führt zu einer Stabilisierung des

Zellstoffwechsels und unter anderem zu Zellzyklus-Arrest und Apoptose, insbesondere in Tumorzellen (Abb. 2).

Die Zulassungserweiterung für Bortezomib erfolgte, nachdem in einer Subgruppenanalyse der APEX-Studie (Assessment of proteasom-inhibition for extending remissions, Phase-III-Studie) bei Patienten, die erst eine Vortherapie erhalten hatten, ein besseres Behandlungsergebnis erzielt werden konnte, als bei Patienten mit ein bis drei vorangegangenen Therapien.

In dieser Phase-III-Studie wurden 669 Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom, die zwischen ein und drei Vortherapien erhalten hatten, randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeordnet:

- Bortezomib-Gruppe (333 Patienten): 8 Zyklen eines 3-wöchigen Zyklus mit Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. als Bolus-Injektion an Tag 1, 4, 8 und 11, gefolgt von 3 Zyklen eines 5-wöchigen Zyklus mit gleicher Dosis an Tag 1, 8, 15 und 22
- Dexamethason-Gruppe (336 Patienten): 4 Zyklen eines 5-wöchigen Zyklus mit Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg oral an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20, gefolgt von 5 Zyklen eines 4-wöchigen Zyklus mit gleicher Dosis an den Tagen 1–4

In dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die bei vorangegangener

Therapie auf Dexamethason nicht angesprochen haben. Weiterhin konnten die Patienten nach einer Zwischenanalyse, in der ein Vorteil der Behandlung mit Bortezomib gegenüber Dexamethason festgestellt wurde, die Behandlungsgruppe wechseln. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,3 Monate. Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Sekundäre Studienendpunkte waren unter anderem das Ansprechen auf die Therapie und das Überleben der Patienten.

In der Bortezomib-Gruppe wurde eine im Vergleich zur Dexamethason-Gruppe signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung festgestellt (Median 6,2 Monate versus 3,5 Monate,  $p < 0,0001$ ). Weiterhin fielen auch die Ergebnisse für die beiden sekundären Studienendpunkte Ansprechen auf die Therapie (komplette oder partielle Remission: bei 38% der Patienten in der Bortezomib- versus 18% der Patienten in der Dexamethason-Gruppe,  $p < 0,0001$ ) und Überleben (nach einem Jahr 88% versus 66%,  $p = 0,0005$ ) in der Bortezomib-Gruppe signifikant besser aus als in der Dexamethason-Gruppe.

In einer Subgruppenanalyse wurden noch bessere Ergebnisse der Behandlung mit Bortezomib festgestellt. Bei Patienten mit nur einer Vortherapie (40% aus der Bortezomib- und 35% aus der Dexamethason-Gruppe) betrug die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 7 Monate in der Bortezomib- und 5,6 Monate in der Dexamethason-Gruppe ( $p = 0,0021$ ). Auf die Therapie sprachen in der Bortezomib-Gruppe 45% und in der Dexamethason-Gruppe 26% ( $p = 0,0035$ ) an. Nach einem Jahr überlebten 89% der Patienten in der Bortezomib- und 72% in der Dexamethason-Gruppe ( $p = 0,0098$ ).

Das Nebenwirkungsprofil beider Substanzen wurde in dieser Studie als vorhersehbar und deswegen beherrschbar beschrieben. Als Nebenwirkungen von Bortezomib sind bekannt: gastrointestinale Symptome, Erschöpfung/Müdigkeit, Thrombozytopenie und periphere Neuropathie. Von diesen Nebenwirkungen sind die Thrombozytopenie

nie und die *periphere Neuropathie* am schwerwiegendsten. Beide Nebenwirkungen scheinen allerdings reversibel zu sein, sofern sie allein medikamenteninduziert sind. Patienten, die bereits vor der Therapie an einer Neuropathie leiden, sollten eher nicht mit der Substanz behandelt werden.

Ansonsten erwies sich die Therapie mit Bortezomib bislang als *verträglich* und gut *ambulant durchführbar*.

Somit steht insbesondere für intensiv vorbehandelte Patienten, aber auch für Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen – überwiegend sind ja ältere Patienten betroffen – eine wirksame und im Vergleich zu anderen Therapien sichere Behandlungsoption zur Verfügung, sofern bekannte Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Weiterhin scheint aber

auch ein *möglichst früher Einsatz* der Substanz sinnvoll zu sein.

Die Zulassungserweiterung im April 2005 – Behandlung von Patienten, die bereits eine vorangegangene Therapie durchlaufen haben und sich einer Stammzelltransplantation unterzogen haben – ermöglicht nun auch einen früheren Einsatz der Substanz, wodurch noch bessere Behandlungsergebnisse bei entsprechend geeigneten Patienten erzielt werden können.

Weitere Einsatzmöglichkeiten der Substanz scheinen ebenfalls viel versprechend und werden derzeit in klinischen Studien geprüft, vor allem Kombinationstherapien mit verschiedenen Substanzen, die in der Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzt werden sowohl in der Erst- als auch in der Rezidivtherapie von Patienten mit mul-

tiplen Myelom. Aber auch bei anderen Tumorentitäten könnte Bortezomib möglicherweise eingesetzt werden, die Zulassung für die Therapie des Mantelzell-Lymphoms wurde in den USA beantragt.

#### Quellen

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf, Frankfurt/M, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg, Dr. med. Franziska Rubin und Chris Vosch, Neuss. Pressekonferenz „Innovative Therapie des multiplen Myeloms mit Velcade® (Bortezomib): Zulassung für die Rezidivtherapie ist da!“, veranstaltet von Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag, Frankfurt/M, 24. Mai 2005.

Richardson PG, et al. Bortezomib (PS-341): A novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control* 2003;10:361–9.

Dr. Annemarie Musch,  
Stuttgart

## Hepatitis-C-Infektion

### Frühe Diagnose verbessert die Heilungschance

**Je nach Genotyp des Virus liegen die Heilungschancen der Hepatitis-C-Infektion zwischen 50 und 90 %, wenn sie mit pegyliertem Interferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wird. Je früher eine Infektion erkannt wird, desto eher können weitere Ansteckungen und Spätschäden wie Leberzirrhose und Leberkarzinom verhindert werden. Auf einer Pressekonferenz der Firma Hoffmann-La Roche wurde über individuelle Diagnostik und Therapie diskutiert.**

In Deutschland leben Schätzungen zufolge 800 000 Menschen mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion, aber nur einer von vier Patienten ist diagnostiziert und weniger als 10 % werden behandelt. In 80 % der Fälle chronifiziert die Hepatitis-C-Infektion und ohne Behandlung sind die Betroffenen ein Leben lang Virusträger und somit auch Infektionsquelle für andere Menschen. Nach 20 Jahren entwickelt ein Drittel der chronisch Infizierten eine Leberzirrhose und bis zu 6 % der Zirrhosen schreiten zum hepatozellulären Karzinom fort. Mit steigender Tendenz ist die Hepatitis C bereits Indikationsstellung bei einem Drittel der Lebertransplantationen.

Der Übertragungsweg ist in Deutschland bei 40 % der Infizierten unklar und die Betroffenen gehören keiner Risiko-

gruppe an, 21 % der Patienten wurden vor 1991 über Bluttransfusionen infiziert, 23 % konsumieren intravenöse Drogen und 8 % der Patienten kommen aus Endemie-Gebieten wie ehemalige Sowjetunion, Türkei, Rumänien, Afrika oder Asien. Seltene Infektionswege sind Tattoos, Piercing, Akupunktur, medizinische Eingriffe und Geschlechtsverkehr.

Die meisten Patienten ahnen nichts von der Infektion, denn die Beschwerden sind meist leicht und unspezifisch, gelegentlich verläuft die Infektion auch völlig asymptomatisch. Müdigkeit, Leistungsschwäche und Oberbauchbeschwerden sind am häufigsten, ein Ikterus tritt nur bei 4 bis 5 % der Patienten auf. Leicht erhöhte GPT-Werte haben dagegen fast 70 % und bei unspezifischer Symptomatik kann nach wie vor

für 0,25 Euro diese Transaminase bestimmt werden. Aber auch bei Werten im Normbereich kann eine Hepatitis C vorliegen.

Ist die GPT leicht erhöht, kann zur Abklärung von meldepflichtigen Erkrankungen budgetneutral ein HCV-Antikörper-Test veranlasst werden. Mit diesem und den beiden Tests auf Hepatitis B und Hämochromatose werden bei erhöhter GPT zwei Drittel aller Lebererkrankungen festgestellt oder ausgeschlossen. Bei Risikogruppen sollte auch ohne GPT-Bestimmung oder bei Normwerten ein HCV-Antikörpertest gemacht werden. Je früher eine chronische Hepatitis-C-Infektion erkannt wird, umso weniger Spätfolgen treten auf. Pro 10 Jahre Therapieverzögerung verringern sich die Heilungschancen um jeweils 10%. Bei der Entscheidung für eine antivirale Therapie der Hepatitis C müssen die Erfolgsaussichten nach Genotyp, Viruskonzentration, Geschlecht, Fibroestadium, sowie Alter, Begleiterkrankungen und Compliance jeweils individuell berücksichtigt werden.

Mittlerweile können 50 bis 90 % der chronisch infizierten Patienten dauerhaft vom Virus befreit werden: Kann auch 6 Monate nach Abschluss der Therapie keine HVC-RNS mehr nach-

gewiesen werden, kommt das einer Heilung gleich („sustained virological response“). Die Heilungschancen hängen vom Genotyp des Virus ab. Etwa ein Drittel der HCV-Infektionen in Deutschland betreffen die günstigeren Genotypen 2 und 3. Erhalten diese Patienten 24 Wochen lang einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) und täglich 800 mg Ribavirin (Copegus®) beträgt die Heilungsrate 90% beim Genotyp 2 und 81% beim Genotyp 3. Der Genotyp 1 muss länger und mit höherer Ribavirin-Dosis

behandelt werden: Einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon und täglich 1000 bis 1200 mg Ribavirin führen nach 48 Wochen Behandlung zu einer dauerhaften Heilung bei 52% der Patienten. Wichtig für die Compliance und damit den Therapieerfolg ist, die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen und deren zeitlichen Verlauf aufzuklären wie grippeähnliche Symptome eher zu Beginn der Behandlung, Fatigue und Depressionen sowie Anämie, Leukopenie und Thrombopenie im Verlauf der Therapie. Die Dosis sollte bei Anspre-

chen der Therapie und starken Nebenwirkungen eher reduziert und nicht die Therapie abgebrochen werden.

#### Quelle

Prof. Dr. Siegbert Rossol, Rüsselsheim, Dipl.-Med. Frank Ackermann, Greiz, Dr. Holger Hinrichsen, Kiel, Pressekonferenz „Keine Scheu vor Hepatitis C“, veranstaltet von Hoffmann-La Roche AG anlässlich des 111. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden, 2. April 2005.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Antibiotika

### Makrolide – Nachweis zusätzlicher antientzündlicher Effekte

**Makrolide zeigen neben direkten antibakteriellen Eigenschaften hemmende Wirkung auf die Synthese bakterieller Biofilme und entfalten biphasische immunmodulatorische Effekte: In der ersten Phase wird die Abwehrbereitschaft des Wirtsorganismus gesteigert und in der zweiten Phase die Entzündungsreaktion verringert.**

Makrolide werden seit über 50 Jahren aufgrund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften genutzt. In den 80er Jahren wurden erstmals *antientzündliche Eigenschaften* dieser Substanzgruppe vermutet; unter einer Langzeitbehandlung mit Erythromycin (z. B. Erythrocin®) stieg die Überlebensrate von Patienten mit einer diffusen Panbronchiolitis, einer fast ausschließlich in Japan auftretenden chronisch-entzündlichen Lungenerkrankung, deutlich, obwohl der auslösende Erreger *Pseudomonas aeruginosa* nicht eradiziert wurde.

Makrolide wurden daraufhin auch bei anderen *Lungenerkrankungen* mit entzündlicher Komponente untersucht. So konnte in einer kleineren Studie bei Patienten mit Asthma bronchiale die Zahl der Eosinophilen als Marker der chronischen Entzündung sowohl in Serum als auch Sputum durch den Einsatz von Clarithromycin (Klacid®) reduziert werden, wobei auch die klinischen Symptome zurückgingen. Gute klinische Erfolge wurden auch in drei größeren

Studien bei Patienten mit zystischer Fibrose durch die Therapie mit Azithromycin (Zithromax®) erzielt. Kleinere Langzeitstudien an Patienten mit Bronchiektasien ließen ähnliche Tendenzen erkennen; hier sollten aber noch weitere Untersuchungen folgen.

Gemeinsame Kennzeichen von Asthma bronchiale, Bronchiektasie und zystischer Fibrose sind die *immer wiederkehrenden infektiösen Exazerbationen*. Diese finden zunächst im Rahmen von „normalen“ Erkältungskrankheiten statt. Durch die zunehmende (entzündliche) Schädigung der Bronchialschleimhaut reagieren die Patienten immer empfindlicher. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien werden die Infektionen chronisch.

Häufig findet dann auch eine Kolonisation mit *mukoiden Stämmen von P. aeruginosa* statt. Diese Bakterien produzieren Alginate und existieren in diesem „*Biofilm*“ geschützt vor Angriffen des Immunsystems und vor der Wirkung von Antibiotika. Sobald sich in den um-

liegenden Geweben für diese Bakterien günstige Umstände ergeben, werden Erreger aus dem Biofilm freigesetzt und verursachen eine akute bronchiale Infektion. Therapeutisch eingesetzte Antibiotika verbessern kurzfristig klinische Symptome, indem sie diese aus dem Biofilm freigesetzten Bakterien abtöten; die *Infektion selbst aber persistiert*.

Ein weiterer entzündlicher Stimulus geht von diesem Biofilm durch die Alginate-induzierte *chronische Antigen-Antikörperreaktion* aus, die zu einer massiven Lymphozyten-Infiltration und der Bildung von Granulomen in den kleinen Atemwegen führt, wodurch die bronchiale Destruktion verstärkt wird.

Makrolide, wie beispielsweise Azithromycin, können diesen *Biofilm zerstören* und die *Neubildung verhindern*. Hierzu bedarf es nur sehr niedriger Konzentrationen, die unterhalb der minimalen Hemmkonzentration liegen.

Zusätzlich vermindern Makrolide die Synthese von bestimmten Virulenzfaktoren, die für die pathologischen Eigenschaften der Bakterien wichtig sind.

Inwieweit sich diese Eigenschaften von Makroliden langfristig klinisch bei den betroffenen Patienten mit beispielsweise zystischer Fibrose oder schwerem Asthma bronchiale auswirken, muss in klinischen Studien allerdings noch geklärt werden.

Eine weitere, über die rein antimikrobiellen Aktivitäten hinausgehende Eigenschaft der Makrolide scheint die *aktivierende Wirkung* dieser Substanzen auf

das Immunsystem des Wirtsorganismus zu sein. Darauf lassen Untersuchungen vor allem an Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie schließen. Bei leichteren Formen dieser Erkrankung gelten die Makrolide nach wie vor als Mittel der Wahl, bei schweren Infekten wird mit einem Cephalosporin (Gruppe 3 oder 4) kombiniert. Insgesamt scheinen die Sterblichkeit und die Dauer von Krankenhausaufenthalten unter Makrolid-Therapieregimen niedriger zu sein als unter Kombinationstherapien mit anderen Antibiotika-Gruppen. Dies wird retrospektiv als Beleg dafür gedeutet, dass noch andere Wirkungsmechanismen neben der an-

tibakteriellen Wirkung vorhanden sein müssen.

In einer Ex-vivo-Studie an gesunden Probanden, die drei Tage Azithromycin (500 mg/Tag) einnahmen, stieg die *Abwehrbereitschaft der neutrophilen Granulozyten*; festgestellt wurde eine gesteigerte Degranulation dieser Zellen und eine massive, transiente Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies („oxidative burst response“). Nach Absetzen des Antibiotikums wird die Substanz dann scheinbar aus anderen Kompartimenten des Organismus in die Granulozyten übertragen und reguliert ihre Aktivität wieder herab oder führt eine Apoptose der Neutrophilen herbei. Da-

durch wird die Entzündungsreaktion am Ort der Infektion wieder eingedämmt. Diese Wirkungen wurden auch in anderen kleineren experimentellen Studien mit anderen Makroliden nachgewiesen, größere klinische Studien müssen die Relevanz für den Patienten jetzt noch zeigen.

**Quelle**

Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10–21. Epub 2004 Dec 8.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
München

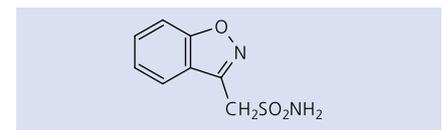
**Epilepsie**

**Zonisamid – „neuer“ alter Arzneistoff**

**Die zusätzliche Therapie mit Zonisamid (Zonegran®) führte bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie zu einer im Vergleich zu Placebo signifikant verringerten Anfallshäufigkeit. Weiterhin sprachen im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten auf diese zusätzliche Behandlung an. Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie waren Schläfrigkeit, Schwindel und Gewichtsverlust. Zonisamid (Zonegran®) wurde für die Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie mit/ohne sekundär generalisierte Anfälle zugelassen. Dieses „neue“ Antiepileptikum wird in Japan und den USA bereits seit einigen Jahren eingesetzt und wurde bei einer Pressekonferenz der Firma Eisai vorgestellt.**

In Deutschland leiden etwa 0,8% der Bevölkerung an Epilepsie. Trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten – medikamentöser Therapie (Antiepileptika), Epilepsiechirurgie und alternativen Methoden wie beispielsweise der Vagus-Nerv-Stimulation – kann bei bis zu einem Drittel der Patienten die angestrebte Anfallsfreiheit und eine vollständige Kontrolle der Epilepsie nicht erreicht werden. Weitere therapeutische Optionen sind wünschenswert, um auch bislang therapierefraktäre Patienten erfolgreich behandeln zu können. Zonisamid (Zonegran®, 1,2-Benzisoxazol-3-methansulfonamid, **Abb. 1**) ist ein „neues“ Antiepileptikum, das sich strukturell von anderen Antiepilepti-

ka unterscheidet. Die antiepileptische Wirkung von Zonisamid scheint hauptsächlich auf einer Blockade von spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>- (prä- und postsynaptisch) und Ca<sup>2+</sup>-Kanälen (T-Typ) und somit auf einer Stabilisierung des Nervenzell-Membranpotenzials zu beruhen. Verschiedene weitere Wirkungsmechanismen könnten aber auch für die Wirkung der Substanz von Bedeutung sein: Gezeigt wurde so beispielsweise eine Beeinflussung exzitatorischer (z. B. über Glutamat) und inhibitorischer (z. B. über  $\gamma$ -Aminobuttersäure) Signaltransmission. Auch die nachgewiesene schwache Hemmung der Carboanhydrase durch Zonisamid soll über die vermehrte renale Ausscheidung von



**Abb. 1. Zonisamid (Zonegran®)**

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Ionen zu einer Stabilisierung des Membranpotenzials beitragen.

Zonisamid hat eine im Vergleich zu anderen Antiepileptika *lange Halbwertszeit* (etwa 63 Stunden). Die Substanz wird überwiegend renal eliminiert. Wichtige Metabolisierungsreaktionen sind die Acetylierung sowie die Reduktion und anschließende Glukuronidierung. Auch Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP3A4 und CYP2D6) sind beteiligt, allerdings scheint Zonisamid diese Enzyme weder zu hemmen noch zu induzieren. So wurde eine nur geringe Beeinflussung der Pharmakokinetik von Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Valproinsäure nachgewiesen. Umgekehrt ist bei Induktion des Cytochrom-P-450-Enzymsystems durch andere Arzneistoffe eine Dosisanpassung für Zonisamid zu beachten.

Zonisamid ist in Japan bereits seit 1989 und in den USA seit 2000 als Antiepileptikum im Handel und wurde nun in Europa für die Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie mit und ohne sekundär generalisierte An-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

fälle zugelassen. In randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden insgesamt über 800 Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie mit Zonisamid als Zusatzmedikation behandelt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu untersuchen. Die bestehende antiepileptische Medikation der Patienten umfasste ein bis drei Arzneistoffe (zumeist Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon oder Valproinsäure).

Primäre Studienziele in einer dieser Studien (351 Patienten) waren die mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle ohne sekundäre Generalisierung unter der Therapie mit Zonisamid und der Anteil der Patienten, der auf die Therapie anspricht. Das Ansprechen auf die Therapie war primär definiert als eine Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle ohne sekundäre Generalisierung um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert. Sekundäre Studienziele waren die mittlere prozentuale Veränderung der

Häufigkeit aller fokalen Anfälle ohne sekundäre Generalisierung sowie aller Anfälle und das Ansprechen der Patienten auf die Therapie.

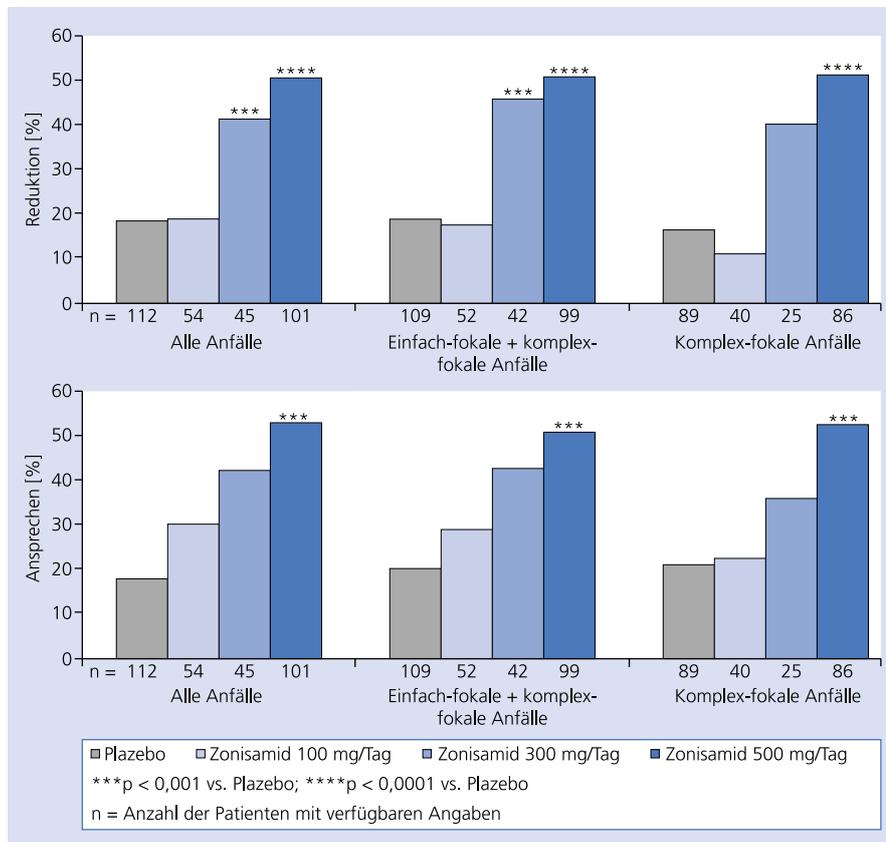
Die Patienten wurden nach einer 12-wöchigen Ausgangsphase, in der Anfälle bei bestehender antiepileptischer Therapie dokumentiert wurden, vier verschiedenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder zusätzlich Plazebo oder Zonisamid in verschiedenen Dosierungen (Enddosis: 100, 300 oder 500 mg täglich). Die Zonisamid-Dosis wurde in einer insgesamt 6-wöchigen Titrationsphase bis zur jeweiligen Enddosis auftitriert. Auf diese Phase folgte eine 18-wöchige Behandlungsphase mit der jeweiligen Enddosis oder Plazebo. Nach Studienende konnten die Daten von 294 Patienten für die Analyse der Wirksamkeit ausgewertet werden.

Nur Patienten, die mit 500 mg Zonisamid zusätzlich behandelt wurden, zeigten eine im Vergleich zu Plazebo signifikant geringere Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle (51,2% Reduktion in der Zonisamid-Gruppe versus 16,3% in der Plazebo-Gruppe,  $p < 0,0001$ , **Abb. 2** oben) und sprachen auf die Therapie im Vergleich zu Plazebo signifikant häufiger an (53,3% versus 21,3% der jeweils behandelten Patienten,  $p < 0,0001$ , **Abb. 2** unten).

Die Therapie mit sowohl 300 als auch 500 mg Zonisamid führte zu einer im Vergleich zu Plazebo signifikant stärkeren Reduktion der Häufigkeit einfach- und komplex-fokaler sowie aller Anfälle. Die Ansprechraten auf die Therapie waren bei Betrachtung einfach- und komplex-fokaler sowie aller Anfälle nur bei der höchsten Dosierung des Antiepileptikums (500 mg) verglichen mit Plazebo signifikant höher.

Eine zusätzliche Analyse ergab ein deutlich dosisabhängiges Ansprechen der Patienten auf die zusätzliche Therapie mit Zonisamid. Häufige Nebenwirkungen der Therapie mit Zonisamid im Vergleich zu Plazebo waren Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit in der Titrationsphase sowie Kopfschmerzen und Pharyngitis in der folgenden Behandlungsphase. Außerdem wurde bei den Patienten ein geringfügiger Gewichtsverlust bemerkt.

Somnolenz und Schwindel wurden auch in anderen Studien als häufige Nebenwirkungen festgestellt, ebenso wie ein Gewichtsverlust bei den Patienten. Die Nebenwirkungshäufigkeit scheint aber gerade in der Titrationsphase durch langsames Steigern der Zonisamid-Dosis reduziert zu werden, so das Ergebnis einer Studie, in der 152 Patienten eine Zusatztherapie mit Zonisamid erhielten (4-wöchige Titrations- und 8-wöchige Behandlungsphase). Die hier verabreichte Zonisamid-Dosis lag nach Auftitration zwischen 400 und 600 mg täglich. Es wurde eine im Vergleich zu Plazebo signifikant stärkere Reduktion der Häufigkeit auftretender fokaler, komplex-fokaler sowie aller Anfälle festgestellt. Signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie mit Zonisamid im Vergleich zu Plazebo wurde nur bei komplex-fokalen Anfällen beobachtet.



**Abb. 2. Wirksamkeit von Zonisamid bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie [nach Brodie MJ, et al.]: Primäre Studienziele waren die Reduktion der Anfallshäufigkeit (oben) und das Ansprechen auf die Therapie (unten)**

In einer weiteren Studie (139 Patienten) konnte bei mit Zonisamid behandelten Patienten (Dosis zwischen 400 und 600 mg, 4-wöchige Titrations- und 8-wöchige Behandlungsphase) ebenfalls eine im Vergleich zu Placebo signifikant verminderte Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle festgestellt werden. Ein im Vergleich zu Placebo signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie wurde bei generalisierten und fokalen Anfällen beobachtet.

Interessanterweise stellte sich in einer Studie mit 203 Patienten (Daten von 146 Patienten waren am Studienende, nach 20 Wochen auswertbar) eine Dosierung von 100 mg Zonisamid täglich als minimal wirksame Dosierung heraus: Die Häufigkeit aller Anfälle war beispielsweise im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Eine tägliche Dosis von 400 mg Zonisamid war die wirksamste Dosierung.

**Fazit:** Die Zusatztherapie mit Zonisamid bei Patienten mit therapie-refraktärer fokaler Epilepsie erwies

sich insgesamt als wirksam, wobei ein breites Wirkungsspektrum vorzuliegen scheint. Zwar wurde nur in vereinzelt Fällen das oberste Ziel einer antiepileptischen Therapie – die Anfallsfreiheit der Patienten – erreicht, eine bessere Kontrolle der Anfälle bei diesen bislang aber therapierefraktären Patienten scheint jedoch durch die Therapie mit Zonisamid möglich.

Hierbei traten keine schweren Nebenwirkungen auf, Schläfrigkeit und Schwindel überwogen bei den Patienten. Die Gewichtsreduktion wurde auch in einer Studie mit gesunden Probanden nachgewiesen.

Auch aus dem langjährigen Einsatz von Zonisamid in anderen Ländern sind keine weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Therapie stehen könnten, bekannt. Vielmehr erfolgt hier ein breitere Anwendung der Substanz: Zonisamid wird beispielsweise als Monotherapie und

auch zur Behandlung von Epilepsie bei Kindern eingesetzt. Sollten sich die Erwartungen, die an die neue Zusatzmedikation in der Behandlung gerade auch von schwer therapierbaren Epilepsie-Patienten gestellt werden, bestätigen, so scheint eine Zulassungserweiterung möglich. Langzeitbeobachtungen der Therapie mit Zonisamid erfolgen derzeit in zehn offenen Studien.

#### Quellen

- Prof. Dr. med. Christian Elger, Bonn, Priv.-Doz.  
 Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage, Dr. med. Stefan Stodieck, Hamburg, Andreas Wiegand, Frankfurt/M. Einführungs-Pressekonferenz „Neu in der Epilepsie-Behandlung: Zonigran® – fokale Anfälle stark im Griff“, veranstaltet von der Eisai GmbH Frankfurt/M., München, 30. Mai 2005.
- Brodie MJ, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31–41.

Dr. Annemarie Musch,  
 Stuttgart

## Makrolid-resistente Pneumokokken

### Inzidenz-Rückgang durch neues Impfprogramm

**Nach Einführung einer Pneumokokken-Impfung vor allem für Kinder unter zwei Jahren ging in den USA die Inzidenz von Makrolid-resistenten Streptococcus-pneumoniae-Stämmen signifikant sowohl in der Impf-Zielgruppe als auch unter nicht geimpften Personen zurück.**

Die Makrolid-Resistenz von Streptococcus pneumoniae nimmt weltweit zu. In den USA wurden beispielsweise in über 25 % aller systemischen Pneumokokken-Isolate Makrolid-resistente Stämme gefunden. Die Zunahme von Resistenzen trat vor allem nach Einführung der neueren Derivate wie Azithromycin (z. B. Zithromax®) und Clarithromycin (z. B. Klacid®) und deren breiten Einsatz vorwiegend bei Kleinkindern auf. Dabei spielen insbesondere zwei Resistenzmechanismen eine Rolle:

- Ribosomale Methylierung (kodiert durch ermAM)

- Makrolid-Efflux (kodiert durch mef-Elemente)

Übertragungswege der mef-enthaltenen Elemente sind eine klonale Expansion und ein horizontaler Transfer. In einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie wurde der Effekt des 2000 für die Impfung von Kleinkindern eingeführten polyvalenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffs auf die Makrolid-Resistenz von invasiven S.-pneumoniae-Stämmen untersucht.

In der bevölkerungsbasierten Untersuchung wurden die im Rahmen eines Infektionsüberwachungsprogramms er-

hobenen Labordaten zu Pneumokokken-Isolaten von Patienten mit systemischen Infekten (Isolate aus normalerweise sterilen Geweben oder Körperflüssigkeiten) mit den demographischen Daten von Patienten mit einer systemischen Pneumokokken-Infektion aus dem Einzugsgebiet um Atlanta/USA verknüpft. Der Auswertungszeitraum umfasste die Jahre 1994 bis 2002.

Die Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Infekten fiel von 30,2 pro 100 000 Einwohner im Zeitraum 1994 bis 1999 auf 13,1 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2002 ( $p < 0,0001$ ). Der auffälligste Rückgang wurde bei Kindern unter zwei Jahren (82%ige Abnahme) und bei Kindern in der Altersklasse zwischen zwei und vier Jahren (71%ige Abnahme) beobachtet, also den wichtigsten Zielgruppen für die Pneumokokken-Impfung. Signifikante Resistenzabnahmen wurden aber auch bei den Erwachsenen registriert:

- bei den 20- bis 39-Jährigen um 54 %,

- bei den 40- bis 64-Jährigen um 25 %
  - bei den über 65-Jährigen um 39 %.
- Parallel dazu ging auch die Makrolid-Resistenz unter den invasiven S.-pneumoniae-Stämmen zurück: Sie fiel auf 2,9 pro 100 000 Einwohner – nachdem sie zwischen 1994 und 1999 von 4,5 auf 9,3 pro 100 000 Einwohner gestiegen war.

#### Fazit

Die Daten zeigen eindrucksvoll den positiven Einfluss einer flächendeckenden Immunisierung von bestimmten Bevölkerungsgruppen auf den Rückgang der Antibiotika-Resistenzen bei den entsprechenden

Erregern. Dies wird auf die direkte Immunität der Impf-Zielgruppen – hier Kinder unter zwei oder vier Jahren – als auch auf den dadurch induzierten indirekten Schutz von nicht geimpften Bevölkerungsgruppen zurückgeführt. Andere mögliche Erklärungen für den Makrolid-Resistenzrückgang können dagegen ausgeschlossen werden. So hat sich zum Beispiel der Makrolid-Verbrauch insgesamt bis zum Jahr 2002 nicht wesentlich geändert.

Der Abfall der Resistenz gegen Makrolide kann vielmehr als ein direktes Resultat des Inzidenzrückgangs an Pneumokokken-Infektionen gewertet werden. Allerdings bleibt

der Selektionsdruck auf die Pneumokokken für die Ausbildung einer Resistenz gegen Makrolide immer noch hoch, weshalb auch weiterhin ein sorgfältiger Umgang mit diesen Antibiotika angemahnt wird.

#### Quelle

Stephens D, et al. Incidence of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. Lancet 2005;365: 855–63.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

**Beilagenhinweis:** Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 89 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie  
für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

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

**Regelmäßige Textbeilage:** Neue Arzneimittel

#### Anzeigen

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

#### Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44.  
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

#### Abonnenten-Service

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

#### Bezugsbedingungen

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

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

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

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

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

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

#### Hinweis

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



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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