

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
K. Kochsiek  
E. Mutschler  
J. Schölmerich  
C. Unger

**Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept?**



**B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen**

**Ambulant erworbene Atemwegsinfektionen/  
Pneumonien: Empfehlungen zur Diagnostik und  
antimikrobiellen Therapie**

**EINSTEIN-Extension-Studie: Rivaroxaban senkt Risiko für  
erneute Thromboembolie signifikant**

**CML: Achtjahres-Daten zu Imatinib**

**CLL: Rituximab in der Erstlinientherapie und bei Rezidiv  
in Kombination mit Chemotherapie**

2

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
28. Jahrgang · Heft 2  
Februar 2010

## 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. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)  
Dr. Tanja Liebing  
Dr. med. Mirjam Tessmer  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Telefon (0711) 25 82-234  
Telefax (0711) 25 82-283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Protease- und Polymeraseinhibitoren** 35

Neue Therapieoptionen bei der chronischen Hepatitis C

## Übersichten

Stefanie Froh, Regensburg

**Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept?** 37

**Zertifizierte Fortbildung** 45



Georg Pongratz, Regensburg, und Martin Fleck, Bad Abbach/Regensburg

**B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen** 47

## Consensus

**Ambulant erworbene untere Atemwegsinfektionen/  
ambulant erworbene Pneumonien bei erwachsenen Patienten** 60

Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management: Empfehlungen  
der aktuellen S3-Leitlinie

## Klinische Studie

**Akute Thromboembolien: Dabigatran vergleichbar gut wirksam und  
verträglich wie Warfarin** 68

**EINSTEIN-Extension-Studie: Rivaroxaban senkt Risiko für erneute Thrombo-  
embolie signifikant** 69

## Referiert & kommentiert

**Therapiehinweise** 70

Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 71

CSE-Hemmer: Pleiotrope Effekte in der Hämatonkologie nutzbar? – Imatinib  
bei CML: Achtjahres-Daten zeigen anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit –  
Chronisch-lymphatische Leukämie: Rituximab in der Erstlinientherapie und bei  
Rezidiv in Kombination mit Chemotherapie – Metastasiertes Nierenzellkarzinom:  
Sunitinib weiterhin Standard in der Erstlinientherapie

**Impressum** 74

# Protease- und Polymeraseinhibitoren

## Neue Therapieoptionen bei der chronischen Hepatitis C

Während bei der Therapie der chronischen Hepatitis B in den letzten Jahren durch die Einführung der Nukleos(t)id-Analoga wesentliche Fortschritte erreicht werden konnten, hat sich bei der Therapie der chronischen Hepatitis C wenig getan. Weiterhin gilt die Kombination eines pegylierten Interferons mit Ribavirin über 48 Wochen als Standard. Lediglich bei der Therapiedauer gab es einige Änderungen im Sinne einer individuellen Therapiegestaltung. So sollte die Therapie bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<600 000 I.U./ml) auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn unter der Kombinationstherapie bereits nach 4 Wochen keine HCV-RNS mehr nachweisbar ist. Umgekehrt profitieren Patienten mit einem langsamen Abfall der Viruslast (Abfall um mindestens 2 log-Stufen nach 12 Wochen bei weiterhin positivem HCV-RNS-Nachweis; nach 24 Wochen dann HCV-RNS-Nachweis negativ) von einer Verlängerung der Behandlung von 48 auf 72 Wochen.

### Probleme bei der Standardtherapie

Die Standardtherapie ist mit einer Reihe von Problemen assoziiert. Dazu gehören insbesondere die unerwünschten Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen. Bei Interferon stehen Grippe-ähnliche Symptome im Vordergrund, bei Ribavirin die Anämie. Aber auch die Tatsache, dass Interferon injiziert werden muss, empfinden viele Patienten als Nachteil. Dazu kommt, dass beim Genotyp 1 nur bei 40 bis 50% der behandelten Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen gerechnet werden kann, bei den Genotypen 2 und 3 steigt die dauerhafte virologische Ansprechrate auf 70 bis 80%. Kurzum, die Therapie der chronischen Hepatitis C ist wenig zufriedenstellend und es besteht durchaus Bedarf an neuen antiviralen Therapiestrategien.

### Erste positive Ergebnisse für Proteaseinhibitoren

Neue vielversprechende Substanzgruppen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C sind die Protease- und die Polymeraseinhibitoren – Medikamente, die aus der HIV-Therapie bestens bekannt sind. Eingang in klinische Studien haben bisher zwei Proteaseinhibitoren gefunden, nämlich Telaprevir und Boceprevir. Erste klinische Daten wurden im Rahmen des 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, das vom 30. Oktober bis 3. November 2009 in Boston stattfand, vorgestellt:

Im Rahmen der PROVE-3-Studie – einer Phase-III-Studie – wurde Telaprevir bei 453 Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 eingesetzt, die auf die bisherige Standardtherapie nicht angesprochen hatten oder unter der Therapie einen erneuten Anstieg der Viruslast oder nach Beendigung der Therapie einen Relaps entwickelten. Bei jedem zweiten mit Telaprevir behandelten Patienten konnte auch ein Jahr nach Beendigung der Therapie keine HCV-RNS mehr nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Phase-II-Studie mit dem Proteaseinhibitor Boceprevir (SPRINT-1-Studie). Die Patienten erhielten zunächst die kombinierte Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Bei fehlendem Ansprechen wurde der Proteaseinhibitor zusätzlich über 24 bzw. 44 Wochen gege-

ben. Dadurch konnte nach 28 Wochen bei 25%, nach einer 48-wöchigen Therapie sogar bei 55% der Patienten die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Die häufigste relevante Nebenwirkung, die bei jedem zweiten mit dieser Substanz behandelten Patienten auftrat, war die Anämie. In der Standardtherapie-Gruppe war nur jeder Dritte betroffen.

#### Kombination ohne Interferon

In der INFORM-1-Studie wurden zwei unterschiedliche Therapieregime miteinander verglichen, nämlich die kombinierte Standardtherapie (pegyliertes Interferon plus Ribavirin) mit der Interferon-freien Kombination eines Polymeraseinhibitors (R 7128) mit einem Proteaseinhibitor (R 7227). Auch in diese randomisierte Studie wurden nur Patienten mit Genotyp 1 aufgenommen. Die Kombination wurde gut vertragen, schwere Nebenwirkungen oder Therapieabbrüche wurden nicht beobachtet. Nach der insgesamt 2-wöchigen kombinierten oralen Therapie fand sich eine vergleichbare Abnahme der Viruslast wie unter der Standardtherapie. Die Wirksamkeit dieses Therapieprinzips war bei therapie-naiven und vorbehandelten Patienten gleich stark ausgeprägt.

Trotz dieser ersten vielversprechenden Daten, die eine Steigerung der Heilungsrate bei verkürzter Therapiedauer möglich erscheinen lassen, wird es wohl noch einige Zeit dauern, bis die Vision einer injektionsfreien Therapie der chronischen Hepatitis C ohne Interferon Wirklichkeit geworden ist. Doch die Träume von heute sind die Realitäten von morgen!

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

#### Quellen

- McHutchison JG, et al. PROVE3 final results and 1-year durability of SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis C genotype 1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy. Poster presentation at the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Annual Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 30 – Nov. 3, 2009: Abstract No. 66.
- Kwo P, et al. High sustained virologic response in genotype 1 null responders to peginterferon alfa-2b plus ribavirin when treated with boceprevir combination therapy. Oral presentation at the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Annual Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 30 – Nov. 3, 2009: Abstract No. 62.
- Kwo P, et al. Response guided therapy for boceprevir combination treatment? – Results from HCV SPRINT-1. Poster presentation at the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Annual Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 30 – Nov. 3, 2009: Abstract No. 1582.
- Gane J, et al. Combination therapy with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor in HCV; safety, pharmacokinetics, and virologic results from INFORM-1. Poster presented at the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Annual Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 30 – Nov. 3, 2009: Abstract No. 193.

# Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept?

Stefanie Froh, Regensburg

Die stressbedingte gastrointestinale Blutung stellt bei kritisch kranken Patienten eine bedeutende Komplikation dar, da sie Morbidität und Mortalität der Patienten deutlich erhöht. Gemäß der Datenlage kann durch eine prophylaktische Therapie zwar die Rate klinisch signifikanter Blutungen gesenkt werden, für eine Senkung der Mortalität gibt es jedoch keine Evidenz. Nicht alle kritisch kranken Patienten benötigen eine Stressulkusprophylaxe. Die mit einer Stressulkusblutung assoziierten Hauptrisikofaktoren sind mechanische Beatmung >48 h oder Koagulopathie (Thrombozytenzahl <50/nl, partielle Thromboplastinzeit [PTT] >2-fach erhöht, INR [international normalized ratio] >1,5). Aktuelle präventive Therapiestrategien beinhalten den Einsatz von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die die Säuresekretion supprimieren, und Sucralfat, das die Magenschleimhaut ohne Erhöhung des pH-Werts schützt.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:37–44.*

Stressbedingte Schädigungen der Magenschleimhaut werden nach ihrer Ausprägung (Ausdehnung, Tiefe der Schädigung, Vorliegen einer Blutung) als stressbedingte Gastritis, hämorrhagische Gastritis, erosive Gastritis, stressbedingte Erosion oder Stressulkus bezeichnet. Während es sich bei den häufig multipel auftretenden und zu diffusen Blutungen neigenden Erosionen um Defekte der Magenmucosa handelt, die die Muscularis mucosae nicht durchdringen, ist ein Ulkus ein umschriebener Defekt, der die Muscularis mucosae durchdringt und häufig auch tiefere Schichten der Magenwand betrifft.

Gastrointestinale Blutungen zählen bei kritisch kranken Patienten zu den schwerwiegenden Komplikationen und sind mit einer sehr hohen Mortalität vergesellschaftet. Studien ergaben bei kritisch Kranken mit gastrointestinaler Blutung

eine Mortalitätsrate von 48,5%, bei kritisch kranken Patienten ohne Blutung von 9,1% [6]. Die Stressulkusblutung führt zudem zu einem prolongierten Krankenhausaufenthalt [13] und steigenden Kosten [7]. Während der letzten Jahrzehnte bemühte sich die Forschung verstärkt, die Pathogenese der Stressulkusblutung zu klären und Methoden der Prävention zu finden. Als signifikanter Risikofaktor für stressinduzierte gastrointestinale Blutungen wurde das saure Milieu im Magen identifiziert. Des Weiteren weiß man, dass eine Hypoperfusion im oberen Gastrointestinaltrakt einer der Hauptgründe für die Stressulkusblutung ist [2, 23, 35]. Der Zusammenhang zwischen schweren Stresssituationen und dem Entstehen einer gastrointestinalen Blutung ist belegt [23, 35]. Da gastrointestinale Blutungen bei kritisch kranken Patienten mit einer erhöhten Mortalität einhergehen und die Patienten oftmals mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Stressulkus aufweisen, hielt die Stressulkusprophylaxe Einzug in die Behandlung kritisch kranker Patienten. Mittlerweile wird eine Vielzahl an Medikamenten verwendet, um die Inzidenz stressinduzierter Blutungen zu senken. Einer Umfrage auf bayerischen Intensivstationen zufolge sind jedoch die Wahl des richtigen Medikaments und der korrekte Einsatz nicht immer gegeben [37].

## Definitionen verschiedener Blutungsereignisse:

**Overt Blutung:** Makroskopisch durch Hämatemesis bzw. blutiges Aspirat aus dem Magen, Meläna oder Hämatochezie sichtbare Blutung

**Okkulte Blutung:** Im Gegensatz zur overt Blutung makroskopisch nicht sichtbare, lediglich durch einen Stuhltest nachweisbare Blutung

**Obskure Blutung:** Blutung, deren Quelle mittels Gastroskopie oder Ileokoloskopie nicht gefunden werden kann

**Klinisch bedeutsame Blutung:** Overt Blutung in Kombination mit einer der folgenden Komplikationen:

- spontanes Absinken des Blutdrucks um >20 mm Hg innerhalb von 24 Stunden
- Anstieg der Herzfrequenz um >20 Schläge/Minute und systolischer Blutdruckabfall von 10 mm Hg innerhalb von 24 Stunden
- Abfall des Hämoglobinwerts um >2 g/dl innerhalb von 24 Stunden ohne Anstieg nach anschließender Bluttransfusion um die Anzahl der transfundierten Blutkonserven minus 2 g/dl [7]

## Epidemiologie und Definitionen

Bei ungefähr 70 bis 90% der kritisch kranken Patienten kommt es zu einer stressinduzierten gastrointestinalen Blutung. Meist handelt es sich um multiple kleine Erosio-

Dr. med. Stefanie Froh, Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, 93042 Regensburg, E-Mail: stefanie.froh@klinik.uni-regensburg.de

nen. Blutungen aus oberflächlich liegenden Kapillaren sind oft schwierig zu stillen. Die stressinduzierten Schleimhautschädigungen sind meist in den säureproduzierenden Arealen des Magens (oberer Bereich des Corpus und Fundus) lokalisiert.

Da nicht jedes Blutungsereignis zu einer Kreislaufinstabilität oder Notwendigkeit einer Bluttransfusion führt, wurde der Begriff der klinisch bedeutsamen Blutung eingeführt (s. **Kasten**) [7]. Die Inzidenz der klinisch bedeutsamen Blutung hat zwar über die letzten 2 Jahrzehnte abgenommen [29], overt Blutungen (s. **Kasten**) kommen jedoch weiterhin bei 17% der Patienten vor, die keine Stressulkusprophylaxe erhalten [36].

### Pathogenese

Abgesehen von Patienten mit Verbrennungen oder Schädeltraumata ist bei kritisch kranken Patienten die Magensäuresekretion in der Regel normal oder erniedrigt. Daher stellt sich die Frage, was bei diesen Patienten die auslösenden Faktoren einer Schleimhautschädigung sind. Der Hauptgrund für die stressinduzierte Schleimhautschädigung scheint die Ischämie der gastralen Schleimhaut zu sein. Mögliche Ursachen einer Hypoperfusion des Splanchnikusgebiets bei Intensivpatienten können Vasokonstriktion durch endogen und exogen erhöhte Katecholamine, Hypovolämie, verminderte Herzauswurfleistung und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sein. Diese Faktoren führen neben einer verminderten Schleimhautdurchblutung zu einer verminderten gastrointestinalen Motilität, vermehrten Säurerückdiffusion sowie einer reduzierten Bikarbonatsekretion [28, 34, 36]. Setzt der Blutfluss nach einer längeren Phase der Hypoperfusion wieder ein, führen erhöhte Spiegel der Stickstoffmonoxid-Synthetase zu Hyperämie, verstärkter inflammatorischer Antwort und Zelltod. Dieser sogenannte Reperfusionsschaden spielt bei der Entstehung stressinduzierter Schleimhautschäden ebenfalls eine wichtige Rolle [15, 25, 28].

Von den möglichen Ursachen abgeleitete Maßnahmen zur Vermeidung stressbedingter Läsionen der Magenschleimhaut auf der Intensivstation sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

### Risikofaktoren für eine Stressulkusblutung

Die größte Untersuchung zu Risikofaktoren für stressinduzierte Blutungen bei kritisch kranken Patienten lieferten Cook et al [6]: In einer univariaten Analyse fanden sich mehrere Risikofaktoren, unter anderem Leber- und Nierenver-

Tab. 2. Indikationen der Stressulkus- bzw. Blutungsprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten

Beatmungspflicht über mindestens 48 h
Koagulopathie
Ulkusanamnese?
Schädel-Hirn-Trauma?
Verbrennungen?

sagen, Sepsis, Glucocorticoidtherapie, Koagulopathie und respiratorische Insuffizienz. In der multivariaten Analyse erwiesen sich lediglich zwei Risikofaktoren als signifikant: mechanische Beatmung über mehr als 48 Stunden und Koagulopathie. Letztere ist definiert als Thrombozytenzahl <50/nl, partielle Thromboplastinzeit (PTT) >2-fach verlängert oder INR > 1,5. Von den Patienten, die mindestens einen dieser zwei Risikofaktoren aufwiesen, entwickelten 3,7% eine klinisch bedeutsame Blutung, hatten die Patienten keine Risikofaktoren, waren es lediglich 0,1% [6]. Die gleiche Arbeitsgruppe fand in einer anderen Untersuchung heraus, dass mechanisch beatmete Patienten mit einer Niereninsuffizienz ein besonders großes Risiko für eine klinisch bedeutsame Blutung haben [5].

Zu Patienten mit schweren Verbrennungen, Schädel-Hirn-Traumata oder mit Magenulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte liegen keine ausreichenden Untersuchungen zur Ulkusprophylaxe vor [6]. Da schwere Verbrennungen und Schädeltraumata jedoch bekanntermaßen häufig mit einer erhöhten Magensäuresekretion einhergehen und diese ein wichtiger Risikofaktor für stressinduzierte gastrointestinale Blutungen ist, sollte in diesen Fällen eine Stressulkusprophylaxe erwogen werden (**Tab. 2**).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass der fehlende Einsatz einer Stressulkusprophylaxe bei Patienten, die die beiden Hauptrisikofaktoren Koagulopathie und mechanische Beatmung über mehr als 48 Stunden nicht aufweisen, nicht zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Zudem trägt dies zu einer Kosteneinsparung bei, weshalb Standard-Protokolle eingeführt werden sollten, um dem „Sicherheitsdenken“ auf vielen Intensivstationen entgegenzuwirken, das häufig zu einem unnötigen Einsatz der Stressulkusprophylaxe führt.

### Überblick über medikamentöse präventive Therapiestrategien

Das primäre Ziel besteht in der Vermeidung der klinisch bedeutsamen Blutung, da diese mit der höchsten Mortalitätsrate vergesellschaftet und sehr schwer zu therapieren ist. Da das saure Milieu im Magen als bedeutender Risikofaktor für stressinduzierte gastrointestinale Blutungen identifiziert werden konnte, ist die Anhebung des gastralen pH-Werts ein wichtiger Ansatzpunkt in der Prophylaxe. In einer Metaanalyse von 42 Studien, in denen die Effektivität von Antazida und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten untersucht wurde, zeigte sich, dass in den meisten Studien ein intragastraler pH-Wert von 3,5 oder höher aufrechterhalten wurde und das Ausmaß der Säuresuppression mit einem verminderten

Tab. 1. Maßnahmen zur Vermeidung stressbedingter Magenschleimhautläsionen

Allgemeine medizinische Maßnahmen (u. a. Behandlung von Infektionen und Begleiterkrankungen)
Vermeidung einer Hypotension
Maßnahmen zur ausreichenden Oxygenierung
Korrektur des Säure-Basen-Haushalts
Frühzeitige enterale Ernährung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Risiko für eine klinisch bedeutsame Blutung assoziiert war [9].

Möglichkeiten der medikamentösen Stressulcusprophylaxe sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI),  $H_2$ -Rezeptorantagonisten, Sucralfat, Pirenzepin, Prostaglandin-Analoga und Antazida.

## H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

### Wirkungsmechanismus

Beide Wirkstoffe inhibieren die Säuresekretion, greifen aber an unterschiedlichen Stellen der Regulation der Magensäuresekretion an: *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* (z. B. Ranitidin [z. B. Zantic®, Sostril®] oder Famotidin [z. B. Pepdul®]) hemmen durch Blockade der  $H_2$ -Rezeptoren an der basolateralen Seite der Parietalzelle (Belegzelle) die Histamin-vermittelte Säuresekretion (Abb. 1a).

*Protonenpumpeninhibitoren* (z. B. Pantoprazol [z. B. Pantozol®] oder Omeprazol [z. B. Antra MUPS®]) inhibieren die  $H^+/K^+$ -ATPase in der luminalen Membran der Parietalzelle (Abb. 1b). Dadurch hemmen sie sowohl die direkt vagal vermittelte als auch die durch Histamin und Gastrin induzierte Säuresekretion des Magens (Abb. 1a). Da Protonenpumpeninhibitoren am acidischen Kompartiment der Parietalzelle aktiviert werden, hemmen sie nur die aktiv sezernierenden Protonenpumpen [18]. Sie reichern sich pH-abhängig direkt am Wirkort an. Je niedriger der pH-Wert und je höher der

pKa-Wert der Substanz ist, desto stärker ist die Anreicherung und damit auch die Wirkung.

### Wirkung

*H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* können aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit bei intermittierender Anwendung keinen ausreichend langen adäquaten Anstieg des pH-Werts gewährleisten [29]. Nach intravenöser Bolusgabe kann der pH-Wert lediglich über 4 bis 8 Stunden erhöht werden. Durch kontinuierliche Infusionen von  $H_2$ -Rezeptorantagonisten kann zwar der intragastrale pH-Wert konstanter gehalten werden, aber es kommt nach ungefähr 24 bis 48 Stunden zu einer Toleranzentwicklung, so dass höhere Dosen nötig werden [26].

Im Gegensatz dazu bewirken *Protonenpumpenhemmer* bei kontinuierlicher Applikation eine erhebliche Säuresuppression, ohne dass es dabei zu einer Toleranzentwicklung kommt [26]. Aufgrund methodischer Limitationen der mit Protonenpumpenhemmern durchgeführten Studien (z. B. fehlende Kontrollgruppen oder kleine Patientenzahlen) und damit eingeschränkter statistischer Aussagekraft ist es jedoch schwierig, fundierte Aussagen zur Effektivität der Protonenpumpeninhibitoren zu machen.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Sowohl  $H_2$ -Rezeptorantagonisten als auch Protonenpumpeninhibitoren interferieren mit dem Cytochrom-P450-System, wodurch die Elimination anderer Medikamente

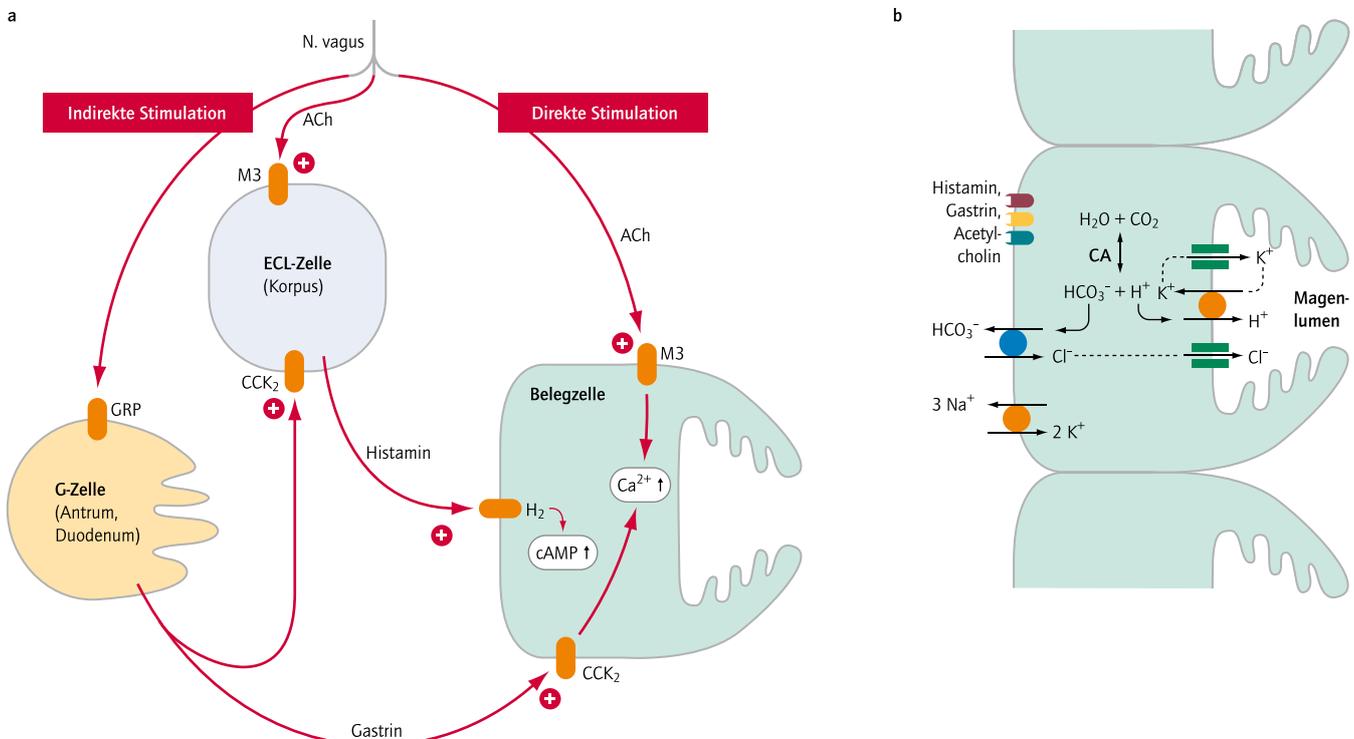


Abb. 1. Regulation und Mechanismus der Magensäuresekretion

a) Die Magensäuresekretion wird sowohl direkt über den N. vagus als auch indirekt über das von den zwischengeschalteten ECL-Zellen freigesetzte Histamin und das von den G-Zellen sezernierte Gastrin stimuliert. Acetylcholin (ACh) und Gastrin steigern die Magensäuresekretion über eine Erhöhung der  $Ca^{2+}$ -Konzentration in der Belegzelle, Histamin über einen Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration. GRP: gastrin-releasing peptide

b) Mechanismus der HCl-Sekretion durch die Belegzelle: Die  $H^+$ -Ionen werden mit Hilfe einer  $H^+/K^+$ -ATPase ins Magenlumen befördert; die Chloridionen, die über einen in der basolateralen Membran lokalisierten Anionencarrier im Austausch gegen  $HCO_3^-$  (entsteht aus der Reaktion von  $H_2O$  und  $CO_2$ ) in die Belegzelle gelangen, durchwandern die Zelle und folgen den  $H^+$ -Ionen ins Magenlumen. CA: Carboanhydrase

beeinträchtigt werden kann. Häufige Nebenwirkungen von *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* sind Kopfschmerzen (v. a. nach Famotidin), Diarrhö und Obstipation. Arrhythmien, negative Inotropie, Bronchokonstriktion, interstitielle Nephritis, Hepatitis, Thrombozytopenie oder zentralnervöse Nebenwirkungen sind zwar selten, können jedoch bei kritisch kranken Patienten schwerwiegend verlaufen [35]. Bei Einnahme von Cimetidin (Tagamet®) kann es infolge der antiandrogenen Wirkung zu Potenzstörungen, Gynäkomastie oder Amenorrhö kommen.

Unter Verwendung von *Protonenpumpeninhibitoren* kann es selten zu abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen [1] und einer erhöhten Inzidenz von Clostridium-difficile-Diarrhö [10] kommen.

#### Einsatz

Eine im Jahr 2004 durchgeführte Befragung von 2 000 Intensivmedizinern ergab, dass *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* in 64% der Fälle eingesetzt wurden. Protonenpumpeninhibitoren lagen mit 23% an zweiter Stelle [8]. Aufgrund der Nachteile bei Anwendung von *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* (erforderliche kontinuierliche Applikation, Toleranzentwicklung und dadurch notwendige Dosiserhöhung) und der im Vergleich zu Protonenpumpeninhibitoren geringeren Säuresuppression wird der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren jedoch immer häufiger bevorzugt. Beispielsweise wurden nach einer neueren Umfrage auf bayerischen Intensivstationen in 87% der Fälle Protonenpumpeninhibitoren verwendet und nur in 13% *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* [37].

#### Sucralfat

Sucralfat (z. B. Ulcogant®) stellt keine säuresuppressive Therapie an sich dar, da es den pH-Wert im Gastrointestinaltrakt nicht verändert. Eine vermehrte bakterielle Besiedelung des Gastrointestinaltrakts, die unter säuresuppressiven Medikamenten beobachtet wird und als Ursache für nosokomiale Pneumonien diskutiert wurde, spielt unter Sucralfat daher keine Rolle [29]. Der genaue Wirkungsmechanismus von Sucralfat ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass der Abwehrmechanismus der gastrointestinalen Schleimhaut gegen schädigende, säureinduzierte Einflüsse verstärkt wird (unter anderem durch Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub>, das zytoprotektiv wirkt). Sucralfat hat sich in der Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen als wirksam erwiesen [8], wird jedoch oftmals aufgrund der erforderlichen häufigen oralen Applikation, Medikamenteninteraktionen und der Akkumulation von Aluminium bei niereninsuffizienten Patienten nicht eingesetzt [35].

#### Pirenzepin

Das Anticholinergikum Pirenzepin (z. B. Gastrozepin®) hemmt in erster Linie die vagusinduzierte Säurebildung; außerdem wirkt es durch Förderung der Prostaglandin-, Bicarbonat- und Mukusbildung protektiv auf die Magenschleimhaut. Wie in einer kleinen europäischen Studie [35] untersucht, reduziert Pirenzepin das Risiko einer stressinduzierten Blutung und ist teilweise effektiv bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und neurochirurgischen Patienten. Aufgrund seiner anticholinergen Nebenwirkungen wird es jedoch kaum noch eingesetzt.

#### Prostaglandin-Analoga

Prostaglandin-Analoga (Misoprostol [Cytotec®]) hemmen über Prostaglandin-E-Rezeptoren an der Belegzelle die Säuresekretion und haben durch Steigerung der Bicarbonat- und Mukusbildung einen protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut. Allerdings haben sie sich nicht als ausreichend wirksam für die Vermeidung einer stressinduzierten Blutung erwiesen [35].

#### Antazida

Antazida (z. B. Magnesium- oder Aluminiumhydroxid) neutralisieren die Magensäure. Außerdem stimulieren sie die Bicarbonat-, Schleim- und Prostaglandinsekretion und binden Gallensäuren. In der Prävention der klinisch bedeutsamen Blutung bei kritisch kranken Patienten werden sie heute allerdings kaum noch eingesetzt, da sie für diese Indikation den *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* unterlegen sind, mit anderen oralen Medikamenten interferieren [8] und häufig zu Nebenwirkungen (z. B. reaktive Hyperazidität, Obstipation/Diarrhö, Hemmung der Resorption anderer Arzneistoffe) führen.

#### Studienlage

##### **H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten versus Plazebo/keine Therapie**

Cook et al. führten 1996 eine große Metaanalyse durch, in der die Stressulkusprophylaxe bei kritisch kranken Patienten systematisch betrachtet wurde [8]. Hierbei zeigte sich, dass unter *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* verglichen mit Plazebo beziehungsweise keiner Therapie overt und klinisch bedeutsame Blutungen signifikant seltener auftraten (Odds-Ratio [OR] 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,42–0,79 bzw. OR 0,44; 95%-KI 0,22–0,88).

Cimetidin ist das einzige Medikament, das von der FDA zur Stressulkusprophylaxe empfohlen wird, basierend auf einer Studie von Martin et al. [24], in der 14% der Patienten unter einer Therapie mit Cimetidin eine gastrointestinale Blutung entwickelten im Gegensatz zu 33% in der Plazebo-Gruppe. Allerdings gibt es inzwischen andere *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* mit einem deutlich besseren Nebenwirkungsprofil. Famotidin beispielsweise weist nur wenige Medikamenteninteraktionen auf. Im Gegensatz zu Cimetidin und Ranitidin wird bei der Applikation von Famotidin eine geringere Volumenmenge benötigt, was zum Beispiel bei Patienten, bei denen es einer Flüssigkeitsrestriktion bedarf, von Vorteil ist.

##### **Sucralfat beziehungsweise H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten versus keine Therapie**

In einer zweiphasigen Studie von Faisy et al. [14] wurde bei kritisch kranken Patienten einer Intensivstation unter anderem die Rate klinisch bedeutsamer gastrointestinaler Blutungen verglichen. In der ersten Studienphase erhielten alle Patienten eine Stressulkusprophylaxe (Sucralfat [n=700] oder Ranitidin [n=36]), in der zweiten Phase wurde keine Stressulkusprophylaxe durchgeführt (n=737). Beim Vergleich der beiden Phasen zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz von overt Blutungen (mit Prophylaxe: OR 1,9; 95%-KI 0,9–2,9; ohne Prophylaxe: OR 1,6;

95%-KI 0,7–2,5) oder klinisch bedeutsamen Blutungen (mit Prophylaxe: OR 1,4; 95%-KI 1,5–2,2; ohne Prophylaxe: OR 1,1; 95%-KI 0,3–1,8) sowie der Mortalität (Patienten mit Risikofaktoren wie mechanische Beatmung >48h und Koagulopathie: mit Prophylaxe: 46%; ohne Prophylaxe: 45%). Daraus könnte man schließen, dass diese Therapie keinen Nutzen bei kritisch kranken Patienten in der Vermeidung von Stressulkusblutungen hat.

### **Antazida versus keine Therapie**

In einer randomisierten Studie mit 100 Intensivpatienten entwickelten etwa 4% der Patienten, die Antazida erhielten, eine stressinduzierte Blutung im Gegensatz zu etwa 25% der Patienten ohne prophylaktische Therapie mit Antazida ( $p < 0,005$ ) [17]. Antazida können effektiv die Rate an overten Blutungen reduzieren [9]. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen und der Notwendigkeit der häufigen Applikation sind sie heute jedoch keine gut praktikable therapeutische Option [1, 8].

### **H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten versus Antazida beziehungsweise Sucralfat**

Eine im Jahr 1996 von Cook et al. durchgeführte Metaanalyse [8] ergab unter H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten signifikant weniger overte gastrointestinale Blutungen als unter Antazida (OR 0,44; 95%-KI 0,37–0,84). Außerdem konnte unter Sucralfat im Vergleich zu H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten ein Trend zu einer reduzierten Mortalität verzeichnet werden (OR 0,83; 95%-KI 0,63–1,09), woraufhin eine große multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 1200 kritisch kranken, beatmeten Patienten angelegt wurde, in der Ranitidin (50 mg i. v. 3×/d) mit Sucralfat (1 g über Magensonde 4×/d) in der Prophylaxe der Stressulkusblutung verglichen wurde [4]: Unter Ranitidin traten signifikant weniger klinisch bedeutsame Blutungen auf als unter Sucralfat (1,7% vs. 3,8%; relatives Risiko 0,44; 95%-KI 0,21–0,92;  $p = 0,02$ ).

Beatmungsassoziierte Pneumonien traten unter Ranitidin bei 19,1% und unter Sucralfat bei 16,2% der Patienten auf ( $p = 0,19$ ) und auch die Mortalitätsraten unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (Ranitidin: 23,5%; Sucralfat: 22,9%). Der in der Metaanalyse von 1996 [8] unter Sucralfat im Vergleich zu H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten festgestellte Trend zu einer verminderten Inzidenz von Pneumonien und einer geringeren Mortalität konnte somit nicht bestätigt werden.

### **PPI versus H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten**

In einer prospektiven randomisierten Studie von Levy et al. [21] wurde Omeprazol (40 mg/d per os oder über Magensonde;  $n = 32$ ) mit Ranitidin (entweder initial 50 mg Bolus gefolgt von 150 mg/d als kontinuierliche Infusion oder als Bolustherapie 50 mg alle 8 Stunden;  $n = 35$ ) bei Intensivpatienten mit einem erhöhten Risiko für eine stressinduzierte Blutung verglichen. Eine klinisch bedeutsame Stressulkusblutung trat bei 31% der mit Ranitidin und bei 6% der mit Omeprazol behandelten Patienten auf ( $p < 0,05$ ). Die Mortalität und die Inzidenz beatmungsassoziiierter Pneumonien unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Allerdings waren die Risikofaktoren

in den beiden Gruppen trotz Randomisierung nicht gleichmäßig verteilt: In der Ranitidin-Gruppe wiesen die Patienten 2,7 Risikofaktoren auf, in der Omeprazol-Gruppe nur 1,9. Darüber hinaus war die Patientenzahl sehr klein und damit auch die statistische Aussagekraft gering, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen.

Conrad et al. [3] verglichen in einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie die Wirksamkeit von Omeprazol und Cimetidin in der Prophylaxe klinisch bedeutsamer Blutungen. Die Kriterien für eine klinisch bedeutsame Blutung waren in dieser Studie entweder persistierendes hellrotes Blut in der Magensonde nach 5- bis 10-minütiger Lavage oder kaffeesatzartiges Material mit positivem Gastrocult-Test über 8 Stunden an Tag 1 bis 2 oder über 2 bis 4 Stunden an Tag 3 bis 14 bei drei aufeinanderfolgenden Aspirationen trotz Lavage mit  $\geq 100$  ml Kochsalzlösung. Es wurden 359 Patienten mit mechanischer Beatmung über mindestens 48 Stunden, einem APACHE-II-Score von  $\geq 11$  und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für eine obere gastrointestinale Blutung eingeschlossen. Die eine Gruppe erhielt eine Omeprazol-Suspension mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (40 mg 2×/d an Tag 1 und 40 mg 1×/d an Tag 2–14 über eine Magensonde), die andere Gruppe erhielt Cimetidin (300 mg Bolus i. v. gefolgt von 50 mg/h bis Tag 14). Die Dosis konnte angepasst werden, um einen intragastralen pH-Wert von  $> 4$  aufrechtzuerhalten. Klinisch bedeutsame Blutungen traten in der Omeprazol-Gruppe bei 4,5% und in der Cimetidin-Gruppe bei 6,8% der Patienten auf. Damit erwies sich Omeprazol im primären Endpunkt als nicht unterlegen. Außerdem lag der pH-Wert unter Omeprazol an allen Behandlungstagen im Mittel bei  $\geq 6$ , unter Cimetidin lediglich an 50% der Tage ( $p < 0,001$ ). Die Inzidenz beatmungsassoziiierter Pneumonien sowie die Mortalität unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. In der Cimetidin-Gruppe kam es häufiger zu overten gastrointestinalen Blutungen.

In einer weiteren Untersuchung ergab der Vergleich von Omeprazol, Famotidin, Sucralfat und Placebo bei hauptsächlich chirurgischen Patienten, die mehr als 48 Stunden beatmet waren, hinsichtlich der Inzidenz klinisch relevanter Blutungen und beatmungsassoziiierter Pneumonien, der Mortalität und der Dauer der mechanischen Beatmung sowie des Aufenthalts auf der Intensivstation keinen signifikanten Unterschied [19].

Morris et al. [27] untersuchten in einer prospektiven Multicenterstudie den gastralen pH-Wert bei Einnahme verschiedener Dosierungen von Pantoprazol i. v. im Vergleich zu Cimetidin i. v. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Pantoprazol 40 mg i. v. alle 12 oder 24 Stunden, Pantoprazol 80 mg i. v. alle 8, 12 oder 24 Stunden oder Cimetidin i. v. 300 mg Bolus gefolgt von 50 mg/h. An Tag 1 wurde unter Cimetidin in 82% der Zeit ein pH-Wert  $\geq 4$  gemessen, unter Pantoprazol in  $< 70\%$  der Zeit. An Tag 2 sank der Prozentsatz unter Cimetidin – möglicherweise aufgrund der Toleranzentwicklung – auf 77%, im Gegensatz dazu verlängerte sich die Zeit, während der sich der pH-Wert im Zielbereich befand, unter allen Pantoprazol-Dosierungen. Unter Pantoprazol 40 mg 2×/d und 80 mg 2×/d lag der pH-Wert in 73% und 77% der Zeit bei  $\geq 4$ , unter Pantoprazol 80 mg 3×/d in 86% der Zeit, womit Pantoprazol Cimetidin

überlegen war. Bei Patienten, die bereits an Tag 2 wieder enteral ernährt wurden, kam die Toleranzentwicklung unter Cimetidin noch stärker zum Tragen: Ein pH-Wert von  $>4$  konnte unter Cimetidin lediglich in 49% der Zeit aufrechterhalten werden im Gegensatz zu 89% unter Pantoprazol. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine intermittierende Gabe von Pantoprazol in der Erhaltung des zur Vermeidung einer Stressulkusblutung bei kritisch kranken Patienten erforderlichen intragastralen pH-Werts effektiv ist, während durch eine kontinuierliche Infusion mit Cimetidin der geforderte pH-Wert bei bereits enteral ernährten Patienten nicht ausreichend lange erhalten werden kann.

Ojiako et al. [30] fanden unter Pantoprazol bei kritisch kranken mechanisch beatmeten Patienten eine signifikant höhere Rate an oberen gastrointestinalen Blutungen mit der Notwendigkeit einer Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat als unter Famotidin (3,2% vs. 0,38%;  $p=0,03$ ). Allerdings hatten die Patienten in der Pantoprazol-Gruppe etwas höhere APACHE-II-Scores als in der Famotidin-Gruppe (21 vs. 19). Hinsichtlich Mortalität, Länge des Krankenhaus- und intensivstationären Aufenthalts und Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien fanden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren der intragastrale pH-Wert sehr potent angehoben werden kann, was essenziell zur Vermeidung einer stressinduzierten Magenblutung beiträgt. Mit ihrer langen Wirkdauer und der fehlenden Toleranzentwicklung sind sie gegenüber den  $H_2$ -Rezeptorantagonisten im Vorteil. Allerdings ist die Anzahl der Studien zu Protonenpumpeninhibitoren und ihrer Rolle in der Prävention der Stressulkusblutung limitiert.

## Nosokomiale Pneumonie

Durch säuresuppressive Medikamente, die zu einer zunehmenden Alkalisierung im Magen führen, kommt es zu einer bakteriellen Überwucherung, die normalerweise durch das saure Milieu verhindert wird. Man nahm daher an, dass durch den Einfluss von  $H_2$ -Rezeptorantagonisten eine höhere Rate an nosokomialen Pneumonien zu verzeichnen ist, insbesondere infolge von Aspirationen oder bei einer Besiedelung des Oropharynx mit pathogenen Keimen. In der Studie von Cook et al. [8] war unter  $H_2$ -Rezeptorantagonisten und Antazida im Gegensatz zu Sucralfat initial ein Trend zu einer erhöhten Rate an beatmungsassozierten Pneumonien zu verzeichnen, ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch nicht gesichert. In der daraufhin durchgeführten groß angelegten prospektiven Studie konnte dieser Trend jedoch nicht bestätigt werden [4]. Möglicherweise spielen bei intensivpflichtigen Patienten bei der Entstehung beatmungsassoziierter Pneumonien andere Faktoren, wie oropharyngeale Dysfunktion, Gallereflux, großes Magenvolumen, bakterielle Translokation aufgrund von Stase oder Atelektasen bei mechanisch beatmeten Patienten, eine Rolle – verschiedene Untersuchungen zu  $H_2$ -Rezeptorantagonisten kamen diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen [11, 12, 31, 33].

## Beendigung der Stressulkusprophylaxe

In einer Untersuchung von Cook et al. [5] konnte gezeigt werden, dass der Beginn einer enteralen Ernährung bei kritisch kranken mechanisch beatmeten Patienten und unabhängig davon die Gabe von Ranitidin mit einem reduzierten Risiko für eine klinisch bedeutsame Blutung einhergehen. Die prophylaktische Wirkung der enteralen Ernährung konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden: Darin wurde die Häufigkeit oberer gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit schweren Verbrennungen verglichen, die zur Ulkusprophylaxe entweder eine Behandlung mit Cimetidin und Antazida erhielten ( $n=253$ ) oder möglichst frühzeitig enteral ernährt wurden ( $n=273$ ). Der frühestmögliche Beginn einer enteralen Ernährung ging mit einer verminderten Rate an overten Blutungen einher ( $p<0,05$ ) [32]. Da jedoch aufgrund einer Darmträgheit oft kein früher Beginn einer enteralen Ernährung möglich ist, ist der Einsatz der enteralen Ernährung als Stressulkusprophylaxe limitiert, was sich in kontroversen Ergebnissen anderer Untersuchungen zeigt [6, 22]. Es erscheint jedoch sinnvoll, die Stressulkusprophylaxe bei bereits enteral ernährten Patienten zu beenden [35].

Insgesamt existieren bislang keine eindeutigen Daten dazu, wann eine Stressulkusprophylaxe beendet werden sollte. Eine Umfrage von Lam et al. aus Nordamerika ergab, dass 2% der Intensivmediziner die Stressulkusprophylaxe bei einem Wegfall von Risikofaktoren beenden, 21% bei Entlassung von der Intensivstation und 23% bei Beginn einer enteralen Ernährung [20]. Im Vergleich dazu erbrachte eine Umfrage auf bayerischen Intensivstationen, dass etwa 66% der Intensivmediziner die Medikation bei fehlenden Risikofaktoren für eine stressinduzierte gastrointestinale Blutung absetzen [37]. In derselben Umfrage zeigte sich, dass neben den erwiesenen Risiken für eine Stressulkusblutung (mechanische Beatmung über mehr als 48 Stunden und Koagulopathie) häufig noch andere Faktoren (z. B. Sepsis, Schock, Pankreatitis) zum Einsatz einer medikamentösen Blutungsprophylaxe führen [37], was mit einer erhöhten finanziellen Belastung einhergeht.

## Zusammenfassung

Insgesamt stellt die Prävention einer stressbedingten gastrointestinalen Blutung bei kritisch kranken Patienten eine wichtige Aufgabe dar, da die Letalität zwischen 50 und 77% liegt [36].

Früher wurde häufig Sucralfat zur Prävention stressinduzierter Blutungen bei kritisch kranken Patienten favorisiert, da hierunter der pH-Wert des Magens nicht verändert wird und daher die Gefahr der Entstehung einer nosokomialen Pneumonie geringer schien. Ein Zusammenhang zwischen der säuresuppressiven Therapie und dem Auftreten von nosokomialen Pneumonien konnte allerdings nicht durch Studien gesichert werden.

Da bekannt ist, dass die Magensäure einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung von Stressulkusblutungen liefert, stellt die Säuresuppression einen wichtigen Faktor in der Prävention der stressinduzierten Magenblutung dar. Weil Protonenpumpeninhibitoren den intragastralen pH-Wert

sehr potent anheben können, werden sie häufig bei kritisch kranken Patienten mit einem hohen Risiko für eine stressinduzierte gastrointestinale Blutung eingesetzt [16]. Ihr möglicher Vorteil gegenüber anderen Medikamenten muss dennoch in weiteren Studien untersucht werden, da es bislang nur eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen zu Protonenpumpeninhibitoren und ihrer Rolle in der Prävention der Stressulkusblutung gibt. Darin konnte zwar die Effektivität der Protonenpumpeninhibitoren gezeigt werden, die Patientenzahl war aber oft sehr gering, die Zahl der Risikofaktoren variierte und die Definition der klinisch bedeutsamen Blutung unterschied sich zu früher etablierten Definitionen. Auch die optimale Dosierung und Applikationsart ist noch nicht ausreichend geklärt. Gesichert ist, dass Protonenpumpeninhibitoren eine lange Wirkdauer haben und im Gegensatz zu den H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten keine schnelle Toleranzentwicklung aufweisen.

Die H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten haben sich in mehreren Studien in der Prophylaxe von overtren und klinisch bedeutsamen Stressulkusblutung als wirksam erwiesen. Allerdings sind die kurze Wirkdauer und die Tachyphylaxie große Nachteile dieser Medikamentengruppe.

Nach der AWMF-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ sollten Protonenpumpenhemmer aufgrund ihrer überlegenen säuresuppressiven Wirkung zur Stressulkusprophylaxe eingesetzt werden. H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Sucralfat werden von den Konsensusteilnehmern nur mit einer mehrheitlichen Zustimmung als Alternative empfohlen [38].

Bei Vorliegen einer Koagulopathie oder einer mechanischen Beatmung über mehr als 48 Stunden ist eine Stressulkusprophylaxe indiziert. Generelle Maßnahmen, wie Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks und einer adäquaten Sauerstoffzufuhr, frühe enterale Ernährung und Vermeidung einer Säure-Basen-Dysbalance stellen wichtige Eckpfeiler in der Prävention einer Stressulkusblutung dar. Bei Wegfallen von Risikofaktoren sollte die Beendigung der Stressulkusprophylaxe individuell erwogen werden, um Medikamenteninteraktionen und mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren und um Kosten einzusparen. Möglicherweise kann die Erstellung von Protokollen zur Stressulkusprophylaxe auf den jeweiligen Intensivstationen hierbei hilfreich sein.

### Stress ulcer prophylaxis – today an important concept?

Stress-induced gastrointestinal bleeding remains a significant concern in critically ill patients and increases morbidity and mortality under these circumstances. Prophylaxis of stress-related bleeding may reduce major bleeding but has not yet been shown to improve survival. According to data not all critically ill patients need prophylaxis for stress-induced bleeding. The main risk factors for clinically important bleeding are mechanical ventilation > 48 h and coagulopathy (thrombocytes < 50/nl, partial thromboplastin time [PTT] > 2 times the upper limit of the normal range, international normalized ratio [INR] > 1.5). Current preventative treatment strategies use histamine-2-receptor antagonists and proton pump inhibitors (PPIs), which suppress acid secretion, and sucralfate, which protects the gastric mucosa without raising pH.

**Key words:** stress-related gastrointestinal bleeding, stress-bleeding prophylaxis, critically ill patients

### Literatur

1. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. Am J Health Syst Pharm 1999;56:347–79.
2. Beejay U, Wolfe MM. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The gastroenterologist's perspective. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:309–36.
3. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 2005;33:760–5.
4. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1998;338:791–7.
5. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. Crit Care Med 1999;27:2812–7.
6. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377–81.
7. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care 2001;5:368–75.
8. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. Jama 1996;275:308–14.
9. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. Am J Med 1991;91:519–27.
10. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Cmaj 2004;171:33–8.
11. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. N Engl J Med 1987;317:1376–82.
12. Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, et al. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care unit patients. Crit Care Med 1991;19:1491–6.
13. Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ, Webber AM, et al. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. Crit Care Med 1997;25:1678–84.
14. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. Intensive Care Med 2003;29:1306–13.
15. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med 2002;30:S351–5.
16. Gratrix AP, Enright SM, O'Beirne HA. A survey of stress ulcer prophylaxis in Intensive Care Units in the UK. Anaesthesia 2007;62:421–2.
17. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. N Engl J Med 1978;298:1041–5.
18. Jung R, MacLaren R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Ann Pharmacother 2002;36:1929–37.
19. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Hepatogastroenterology 2004;51:757–61.
20. Lam NP, Le PD, Crawford SY, Patel S. National survey of stress ulcer prophylaxis. Crit Care Med 1999;27:98–103.
21. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. Dig Dis Sci 1997;42:1255–9.
22. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. Ann Pharmacother 2001;35:1614–23.
23. Marrone GC, Silen W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. Clin Gastroenterol 1984;13:635–50.
24. Martin LF, Booth FV, Karlstadt RG, Silverstein JH, et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. Crit Care Med 1993;21:19–30.
25. Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm 2005;62:S11–7.
26. Merki HS and Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? Gastroenterology 1994;106:60–4.
27. Morris J. Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH > 4 compared with continuous infusion H<sub>2</sub>-receptor

- antagonist in intensive care unit (ICU) patients. Crit Care Med 2002;Abstract 117.
28. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001;119:1222–41.
  29. Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary? Am J Gastroenterol 1995;90:708–12.
  30. Ojiako K, Shingala H, Schorr C, Gerber DR. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation. Am J Crit Care 2008;17:142–7.
  31. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1994;120:653–62.
  32. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. Burns 1997;23:313–8.
  33. Ryan P, Dawson J, Teres D, Celoria G, et al. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. Arch Surg 1993;128:1353–7.
  34. Silen W. The prevention and management of stress ulcers. Hosp Pract 1980;15:93–100.
  35. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. Drugs 1997;54:581–96.
  36. Vorder Bruegge WF, Peura DA. Stress-related mucosal damage: review of drug therapy. J Clin Gastroenterol 1990;12,Suppl 2:S35–40.
  37. Zierhut S. Aktuelle Daten zum Einsatz der Stressulcusprophylaxe auf deutschen Intensivstationen. Präsentiert auf dem 38. Kongress der DGIIN und ÖGIAM, Saarbrücken, 14.–17. Juni 2006.
  38. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. Z Gastroenterol 2009;47:68–102. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/021-001.htm> (Zugriff am 07.01.2010)

**Lösungen zur zertifizierten Fortbildung „Moderne Therapie der Refluxerkrankung“ (Arzneimitteltherapie 11/2009):**

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

— Bücherforum —

**Hämatologie und Hämostaseologie**

**Fallbasierte Fortbildung mit 77 interaktiv gestalteten klinischen Kasuistiken**

Von Klaus Lechner. Unter Mitarbeit von Ingrid Simonitsch-Klupp, Ilse Schwarzingler, Renate Thalhammer, Peter Pokieser, Wolfgang Schreiner. Schattauer Verlag, Stuttgart 2010. CD-ROM. Systemvoraussetzungen: Windows 2000/XP/Vista, Mac ab OS10, Linux, Web-Browser mit Flash-Plugin, Arbeitsspeicher 512 MB; CD-ROM-Laufwerk, Bildschirmauflösung mind. 1024 x 768, mind. 16 Bit Farbtiefe. Softbox. 49,95 Euro.

Sicherlich sind die klassischen Lehrbücher unverzichtbar, wenn es darum geht, sein medizinisches Wissen aufzufrischen bzw. zu aktualisieren oder bei einer speziellen Problematik nachzuschlagen. Doch ebenso wichtig – für jüngere Kollegen vielleicht sogar noch wichtiger – sind Kasuistiken, da sie den klinischen Alltag widerspiegeln und deshalb auch einprägsamer sind.

Dazu kommt, dass viele Patienten sich nicht so verhalten, wie das Lehrbuch es vorschreibt. Das Lernen an Fallbeispielen wird allerdings in den zur Verfügung stehenden Medien meist etwas stiefmütterlich behandelt. Die vorliegende CD-ROM ist deshalb eine innovative Bereicherung für jeden, der sich auf dem Gebiet der Hämatologie und Hämostaseologie weiterbilden möchte.

77 Kasuistiken sind didaktisch sehr gut aufbereitet. Das Spektrum der Fälle umfasst das gesamte Gebiet der Hämatologie und Hämostaseologie, von der Anämie bis zur Thrombose. Das Frage-und-Antwort-Konzept macht die Weiterbildung zu einem kurzweiligen und anregenden spielerischen Erlebnis. Kurzum, es macht wirklich viel Spaß, sich mit den verschiedenen Fällen in dieser interaktiven Form zu beschäftigen. Nachdem ich alle Fälle „durchgespielt“ habe, möchte ich



behaupten, dass ich wahrscheinlich sehr viel mehr und dieses auch nachhaltiger und fundierter gelernt habe, als wenn ich ein entsprechendes Lehrbuch zu dieser Thematik durchgearbeitet hätte.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

# Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept?

## Fragen zum Thema

### 1. Epidemiologie: Welche Aussage ist korrekt?

- A Gastrointestinale Blutungen gehen bei kritisch Kranken mit einer Mortalitätsrate von 24% einher
- B Bei etwa 70–90% der kritisch kranken Patienten kommt es zu einer stressinduzierten gastrointestinalen Blutung
- C Overt Blutungen kommen bei etwa 10% der Patienten vor, die keine Stressulkusprophylaxe erhalten
- D Die Inzidenz der klinisch bedeutsamen Blutung hat in den letzten 2 Jahrzehnten zugenommen

### 2. Welcher Befund gehört definitionsgemäß nicht zur klinisch bedeutsamen Blutung?

- A Makroskopisch sichtbare Blutung (z. B. Teerstuhl)
- B Spontaner Blutdruckabfall um > 20 mm Hg in 24 h
- C Inadäquater Blutdruckanstieg nach Transfusion infolge eines Hb-Wert-Abfalls um > 4 g/dl innerhalb 24 h
- D Herzfrequenzanstieg um > 20 Schläge/min und systolischer Blutdruckabfall um 10 mm Hg innerhalb 24 h

### 3. Was gehört nicht zu den Risikofaktoren für stressinduzierte Blutungen?

- A Beatmung > 48 h
- B Koagulopathie
- C Hohes Alter
- D Saures Milieu im Magen

### 4. Welche der nachfolgend genannten Maßnahmen dient nicht der Vermeidung stressbedingter Magenschleimhautläsionen?

- A Möglichst später Beginn der enteralen Ernährung
- B Vermeidung einer Hypotension
- C Sicherstellen einer ausreichenden Oxygenierung
- D Korrektur des Säure-Basen-Haushalts

### 5. Welche Aussage zu Magensäuresekretion ist nicht korrekt?

- A Sie wird direkt über den N. vagus stimuliert
- B Sie wird indirekt über die Ausschüttung von Histamin und Gastrin stimuliert
- C Acetylcholin steigert die Säuresekretion durch Erhöhung der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration in der Belegzelle
- D Ein Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration hemmt die Magensäuresekretion

### 6. Welche Substanzen werden nach der AWMF-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ nicht zur Stressulkusprophylaxe empfohlen?

- A Protonenpumpeninhibitoren
- B Antazida
- C H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten
- D Sucralfat

### 7. Welche Aussage zur Stressulkusprophylaxe mit H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten ist falsch?

- A Sie hemmen durch Blockade der H<sub>2</sub>-Rezeptoren die Gastrin-vermittelte Säuresekretion
- B Bei intermittierender Gabe wird kein ausreichend langer adäquater Anstieg des Magen-pH-Werts erreicht
- C Ein Nachteil ist die rasche Toleranzentwicklung
- D Kopfschmerzen sind häufige Nebenwirkungen

### 8. Welche Aussage zu den Protonenpumpeninhibitoren ist richtig?

- A Sie inhibieren die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in der basolateralen Membran der Belegzelle
- B Sie haben eine gute säuresuppressive Wirkung und gehen nicht mit einer Toleranzentwicklung einher
- C Sie interferieren nicht mit dem Cytochrom-P450-System
- D Abdominelle Schmerzen gehören nicht zu den möglichen Nebenwirkungen

### 9. Beatmungsassoziierte Pneumonien – welche Aussage ist korrekt?

- A Ihre Inzidenz wird durch säuresuppressive Medikamente nachgewiesenermaßen erhöht
- B Ein großes Magenvolumen spielt bei der Entstehung nachgewiesenermaßen keine Rolle
- C Eine oropharyngeale Dysfunktion konnte als Ursache ausgeschlossen werden
- D Möglicherweise spielt eine bakterielle Translokation aufgrund von Stase eine Rolle bei der Entstehung

### 10. Beendigung der Stressulkusprophylaxe – welche Aussage ist falsch?

- A Es gibt keine eindeutigen Daten dazu, wann eine Stressulkusprophylaxe beendet werden sollte
- B Bei bereits enteral ernährten Patienten scheint eine Beendigung sinnvoll zu sein
- C Die Prophylaxe sollte zumindest so lange weitergeführt werden, bis der Patient nicht mehr intensivpflichtig ist
- D In der Praxis ist ein häufiger Grund für das Absetzen der Prophylaxe der Wegfall von Risikofaktoren

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

### Lösungen aus Heft 12/2009:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Stressulkusprophylaxe – heute noch ein wichtiges Konzept?

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010) für Ärzte und Apotheker

anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnenummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

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

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.  
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Februar 2010 bis  
15. März 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

\_\_\_\_\_  
Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2010** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen

Georg Pongratz, Regensburg, und Martin Fleck, Bad Abbach/Regensburg

Die B-Zelle wurde als therapeutisches Ziel bei Autoimmunerkrankungen in den vergangenen Jahren neu entdeckt. Die erste randomisierte Placebo-kontrollierte klinische Studie mit dem B-Zell-depletierenden Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) wurde im Jahr 2004 veröffentlicht. Seither steht die B-Zelle zunehmend im Fokus der grundlagenorientierten sowie der klinischen Forschung. Derzeit sind 92 klinische Studien allein zum Einsatz von Rituximab bei Autoimmunerkrankungen registriert ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Neben Rituximab wurden in den letzten Jahren weitere Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab, Tru-015, SBI-087) entwickelt, die sich zum Teil durch ein besseres Nebenwirkungsprofil und/oder eine effektivere Depletion der Zielzellen auszeichnen. Des Weiteren befinden sich Antikörper gegen die B-Zell-Oberflächenantigene CD19, CD22, CD40L und den B-Zell-Wachstumsfaktor BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family) sowie der lösliche BAFF/APRIL (a proliferation-induced ligand)-Rezeptor Atacicept in klinischer Erprobung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes und anderen Autoimmunerkrankungen. In diesem Übersichtsartikel werden zunächst die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen der B-Zell-gerichteten Therapieansätze dargestellt und anschließend die wichtigsten klinischen Ergebnisse zu den einzelnen Substanzen und Krankheitsentitäten diskutiert.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:47–59.*

Noch in den 1990er Jahren spielte die B-Zelle eine eher untergeordnete Rolle, wenn es darum ging, die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen zu erklären. Dies kam vor allem dadurch zustande, dass man erfolglos versuchte, Autoantikörpern eine konkrete Rolle bei der Entstehung verschiedener Autoimmunerkrankungen, beispielsweise der rheumatoiden Arthritis (RA), nachzuweisen. Allerdings wurde hierbei übersehen, dass sich B-Zellen nicht nur zu Antikörper-produzierenden Zellen entwickeln, sondern auch andere wichtige Aufgaben bei der Entstehung akuter und chronischer Entzündungsprozesse erfüllen. Nachdem bei onkologischen Patienten eine Besserung rheumatologischer Begleiterkrankungen (z. B. Kryoglobulinämie [19]) durch die B-Zell-depletierende Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) beobachtet wurde, hat man Anfang dieses Jahrtausends erste klinische Studien zur B-Zell-Depletion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt und damit Erfolge erzielen können [27]. Das hat dazu geführt, dass die B-Zelle in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus sowohl der klinischen als auch der experimentellen Forschung getreten ist. Einerseits wird versucht, die Funktion der B-Zelle bei Entzündungsprozessen besser zu verstehen, andererseits werden auch immer mehr B-Zell-modifizierende Biologika in Studien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen getestet.

Im vorliegenden Artikel wird zunächst die Rolle der B-Zelle bei Entzündungsprozessen dargestellt, anschließend werden medikamentöse Ansätze zur Modulation der B-Zell-Funktion und -Homöostase vorgestellt. Zuletzt wird die aktuelle Studienlage zur B-Zell-gerichteten Therapie bei Autoimmunerkrankungen ausführlich erläutert.

## Stellung der B-Zelle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Aus bereits genannten Gründen erlebte die B-Zelle als wichtige Zelle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen in den letzten Jahren eine „Renaissance“. Unter dem Eindruck der klinischen Erfolge wurde nach Erklärungsmöglichkeiten gesucht, warum die Depletion von CD20<sup>+</sup>-B-Zellen zu einer Besserung der Symptome und Organschäden bei rheumatologischen Erkrankungen führt. Dieser Punkt

*Dr. med. Georg Pongratz, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie/Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: [georg.pongratz@klinik.uni-regensburg.de](mailto:georg.pongratz@klinik.uni-regensburg.de)  
Prof. Dr. Martin Fleck, Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Asklepios Klinikum, Kaiser-Karl-V.-Allee 3, 93077 Bad Abbach und Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie/Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg*

war deshalb spannend, weil die Serumspiegel von Autoantikörpern wie den klassischen Rheumafaktoren durch die B-Zell-Depletion nur geringgradig beeinflusst wurden [18, 29]. Die Inhibition der Autoantikörperproduktion lieferte also keine hinreichende Erklärung für den beobachteten Therapieerfolg. Es wurde daraufhin gezeigt, dass B-Zellen neben der Autoantikörperproduktion über verschiedene Mechanismen zum Entzündungsprozess beitragen können [81]:

- Als wichtiger Punkt konnte die Fähigkeit der B-Zelle identifiziert werden, (Auto-)Antigene mit hoher Affinität zu binden, zu prozessieren und auf MHC-II-Molekülen zu präsentieren [14, 63]. B-Zellen können demnach als hoch effiziente Autoantigen-präsentierende Zellen arbeiten und direkt zur Aktivierung Antigen-spezifischer autoreaktiver T-Zellen beitragen [99].
- Außerdem wurde gezeigt, dass B-Zellen Zytokine produzieren, die wiederum die lokale Entzündungsreaktion maßgeblich beeinflussen [41]. Es wurde beobachtet, dass B-Zellen – ähnlich wie T-Zellen – in der Lage sind, je nach Stimulus präferenziell „Th2-Zytokine“ (IL-4, IL-10) oder „Th1-Zytokine“ (IFN- $\gamma$ , TNF) zu produzieren und damit auch zur Qualität einer Immunantwort beizutragen. Demnach sind polarisierte B-Zellen entscheidend für die Differenzierung von T-Zellen (Th1, Th2, Th17) [54]. Die aktivierten Th-Zellen können dann ihrerseits eine weitere Stimulation von B-Zellen bewirken, was zu einer Fokussierung der adaptiven Immunantwort auf das relevante Pathogen führt (z. B. Th1-vermittelte Abwehr von Viren und intrazellulären Bakterien, Th2-abhängige Elimination von Parasiten und extrazellulären Bakterien und Th17-mediierte Immunantwort auf Pilze und gramnegative Bakterien). Eine Dysregulation in diesem System kann Autoimmunerkrankungen (Th1, Th17) oder Allergien (Th2) zur Folge haben.
- Eine weitere wichtige Funktion von B-Zellen ist es, bei der Organisation der Struktur sekundärer lymphatischer Organe mitzuwirken und die Entwicklung follikulärer dendritischer Zellen zu fördern [32, 59]. Dafür ist die Expression und Freisetzung von Lymphotoxin alpha durch die B-Zelle wichtig, das für die Entstehung von Keimzentren notwendig ist [59]. Keimzentren wiederum dienen dazu, die Qualität der humoralen Immunantwort zu erhöhen, unter anderem durch Bildung von hochaffinen B-Zell-Klonen mit Ausbildung von Gedächtniszellen und Plasmazellen. Keimzentren können bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen auch außerhalb von sekundärer lymphatischer Geweben direkt am Ort der Entzündung, beispielsweise in der Synovialmembran, entstehen [2, 98] und fördern lokal den Entzündungsprozess. Die Bildung dieser tertiären lymphatischen Strukturen geschieht ebenfalls B-Zell-abhängig [20].
- Ein wichtiger Aspekt, der bisher weniger Beachtung gefunden hat, ist die regulatorische, anti-entzündliche Funktion verschiedener B-Zell-Subpopulationen. Der entzündungshemmende Einfluss der B-Zell-depletierenden Strategien spricht primär für ein Überwiegen der entzündungsfördernden Eigenschaften von B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen. Allerdings ist eine anti-entzündliche Rolle bestimmter B-Zell-Subpopulationen

im Tiermodell der experimentellen Autoimmunenzephalitis [60], der chronischen Kolitis [89] und der rheumatoiden Arthritis [61] gut dokumentiert. Man könnte deshalb versuchen, B-Zell-gerichtete Therapien dahingehend auszurichten, dass die anti-entzündlichen B-Zell-Funktionen verstärkt werden.

*Welche dieser vielfältigen Funktionen ist nun aber an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen entscheidend beteiligt?* Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) gilt eine direkte Beteiligung von Anti-ds(Doppelstrang)DNS-Antikörpern und anderen Autoantikörperentitäten als gesichert [3], was impliziert, dass autoreaktive B-Zellen sowie kurz und/oder langlebige Plasmazellen als Ziel für eine depletierende Therapiestrategie infrage kommen. Auch bei Morbus Basedow (Anti-Thyreotropinrezeptor-Antikörper) [51], Antikörper-vermittelten Zytopenien (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura [37]), Pemphigus vulgaris (Anti-Keratozyten-Antikörper) [57] und Myasthenia gravis (Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper) [52] gilt eine direkte pathogenetische Relevanz der Autoantikörper als gesichert. Anders ist die Situation bei der rheumatoiden Arthritis: Hier scheinen bestimmte Gedächtnis-B-Zellen [87] sowie die Antigenpräsentation durch B-Zellen die entscheidende Rolle zu spielen, worauf auch die Therapiestrategien ausgerichtet werden. Allerdings bestehen gravierende Unterschiede im therapeutischen Ansprechen auf eine B-Zell-Depletion zwischen den behandelten Patienten innerhalb derselben Krankheitsentität. Dies wird durch einen sehr guten Erfolg der Rituximab-Therapie bei lediglich etwa einem Drittel der Patienten mit rheumatoider Arthritis reflektiert [18, 27, 29]. Diese Beobachtung kann zum einen so interpretiert werden, dass es bei vielen Autoimmunerkrankungen heterogene Untergruppen gibt, die ein unterschiedliches Therapieansprechen besitzen (z. B. B-Zell-abhängige vs. B-Zell-unabhängige Formen der rheumatoiden Arthritis). Diese Interpretation wird durch Studien gestützt, die aufzeigen, dass eine B-Zell-depletierende Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit nachweisbaren Autoantikörpern (Rheumafaktoren, anti-citrullinierte Proteinantikörper [Anti-CCP]) besser anspricht [82, 85]. Zum anderen ist aber auch denkbar, dass die pathogenetische Bedeutung der B-Zelle je nach Stadium der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des Auftretens variiert. Hierzu gibt es Studienergebnisse, die zeigen, dass von einer B-Zell-Depletion bei Autoimmunthrombozytopenien vor allem jüngere Patienten profitieren und ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einem besseren Ansprechen assoziiert ist [109].

Da ein unterschiedliches Ansprechen nicht nur bei der B-Zell-modifizierenden Therapie beobachtet wird, sondern für jede bisher in klinischen Studien erprobte Biologika-Therapie gilt, wird ein Schwerpunkt zukünftiger Forschung auf der Entwicklung geeigneter Marker liegen, anhand derer bereits vor Beginn einer Biologika-Therapie das Ansprechen vorhergesagt werden kann. Erste Versuche in diese Richtung wurden bereits unternommen. So konnten durch eine genomweite Expressionsanalyse in peripheren Blutmonozyten mehrere Kandidatengene gefunden werden (z. B. ARG1 und TRAF1), die gut mit dem Ansprechen auf eine Rituximab-Therapie bei rheumatoider Arthritis korrelieren [48].

## Angriffspunkte zur Beeinflussung der B-Zell-Funktion bzw. -Homöostase

### CD20

Rituximab war das erste Biologikum, das zur B-Zell-Depletion bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wurde [27]. Es handelt sich um einen chimären (human/murinen) Antikörper gegen humanes CD20, das vorwiegend auf B-Zellen exprimiert wird (Abb. 1 und 2).

Die physiologische Funktion von CD20 ist noch nicht vollständig geklärt. Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen, dass CD20 in ruhenden B-Zellen mit dem B-Zell-Rezeptor (BCR) assoziiert ist [80]. Nach Aktivierung des B-Zell-Rezeptors erfolgt eine Dissoziation von CD20 und es kommt zu einem erhöhten CD20-abhängigen Calciumeinstrom, der das B-Zell-Rezeptor-Signal unterstützt [80]. Die Vorteile von CD20 als Zielmolekül sind, dass es nicht in löslicher Form vorliegt [83], nach Bindung des Antikörpers nicht internalisiert [84] und in großer Anzahl (etwa 94 000 Moleküle/Zelle) auf B-Zellen exprimiert wird [38]. Auch eine Untergruppe von T-Zellen exprimiert CD20, jedoch in viel kleinerer Menge [45]. Nach Bindung des Antikörpers auf der Zelloberfläche kommt es Antikörper-vermittelt, Komplement-vermittelt und/oder durch Auslösen von Apoptose zur Zerstörung der Zielzellen [76]. Da B-Zellen CD20 in Abhängigkeit vom Differenzierungsstadium exprimieren, werden nicht alle B-Zellen gleichermaßen durch die Therapie erfasst: B-Zellen

Marker	B-Zellen									
	CLP	Pre-pro	Pro	Pre-unreife	transitorische T1	reife-naive T2	Gedächtnis-	Plasmablasten	Plasmazellen	
CD19		[Red bar indicating expression from Pro to Plasma cells]								
CD20		[Red bar indicating expression from Pre-unreife to Gedächtnis-]								
CD22		[Red bar indicating expression from Pre-unreife to Gedächtnis-]								
	Knochenmark			Blut		Sekundäre lymphatische Organe		Blut		Knochenmark

Abb. 2. Darstellung der Veränderung der Expression von CD19, CD20 und CD22 in Abhängigkeit vom Differenzierungsstadium einer B-Zelle

Die Expression der therapierelevanten Oberflächenantigene CD19, CD20 und CD22 ist im Verlauf des Lebenszyklus einer B-Zelle dargestellt. Da alle diese Moleküle nicht auf sehr frühen Vorstufen der B-Zellen exprimiert werden, kommt es zu einer peripheren Repopulation von B-Zellen nach etwa 6 Monaten. CD19 wird im Gegensatz zu CD20 und CD22 allerdings bereits von Pro-B-Zellen exprimiert. Außerdem ist es bis zum frühen Plasmazellstadium auf der Oberfläche von B-Zellen zu finden (Plasmablasten), was es als Zielmolekül für die B-Zell-depletierende Therapie bei Antikörper-abhängigen Autoimmunerkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), interessant macht. CD22 wird ebenfalls bis ins frühe Plasmablasten-Stadium exprimiert, allerdings zeigt der momentan in klinischen Studien getestete Antikörper Epratuzumab keine ausgeprägten depletierenden Eigenschaften, sondern führt auf bisher noch nicht geklärte Art und Weise zur Proliferationshemmung von SLE-B-Zellen. Plasmazellen können durch Anti-CD19-, Anti-CD20- oder Anti-CD22-Antikörper nicht depletiert werden. Deshalb wird die Produktion protektiver Antikörper (z. B. nach Impfung) nach Depletionsbehandlung nur wenig gestört. CLP: common lymphocyte progenitor

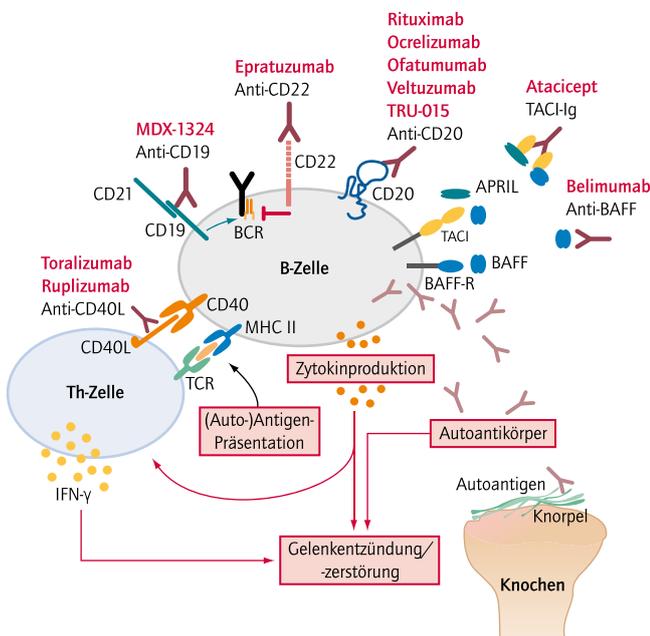


Abb. 1. Pathophysiologische Bedeutung der B-Zelle bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und mögliche Therapieansätze

B-Zellen können über verschiedene Mechanismen an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, hier der rheumatoiden Arthritis, beteiligt sein. Dargestellt sind die (Auto-)Antikörperproduktion, Zytokinproduktion, Antigenpräsentation und nachfolgende Aktivierung von T-Zellen. Mögliche B-Zell-Therapieansätze sind ebenfalls dargestellt (Wirkstoffe in roter Schrift).

APRIL: a proliferation-induced ligand; BAFF: B cell activating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF-R: BAFF-Rezeptor; BCR: B cell receptor; IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ ; TACI: transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor; Th-Zelle: T-Helferzelle; TCR: T cell receptor; MHC II: major histocompatibility class II

entstehen aus Stammzellen (*common lymphocyte progenitor*) im Knochenmark und durchlaufen mehrere Entwicklungsstadien (Pre-pro-, Pro-, Pre-, unreife, transitorische B-Zellen) bis zur reifen, Antigen-naiven B-Zelle, wie sie in sekundären lymphatischen Organen (SLO) gefunden wird (Abb. 2) [44]. Die Antigen-spezifische Aktivierung der B-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen findet hauptsächlich mithilfe von Antigen-spezifischen T-Zellen statt. Hieraus gehen entweder kurzlebige Antikörper-produzierende Zellen (*short-lived plasma cells*) oder, nach Reifung im Keimzentrum, langlebige Plasmazellen (*long-lived plasma cells*) oder Gedächtnis-B-Zellen (*memory B cells*) hervor [44]. Plasmazellen wandern aus den sekundären lymphatischen Organen ins Knochenmark zurück, wo sie in speziellen „Nischen“ überleben und weiterhin Antikörper produzieren [15, 101]. Ein wichtiger Aspekt ist die reifungsabhängige Veränderung der Expressionsmuster der Oberflächenantigene (Abb. 2). So wird CD20 ab dem Pre-B-Zell-Stadium exprimiert, langlebige Plasmazellen exprimieren das Molekül dann aber nicht mehr.

Bei Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern (z. B. Rituximab) werden demnach langlebige Plasmazellen und frühe B-Zell-Vorstufen von der Depletion ausgenommen. Infolge der Aussparung der frühen B-Zell-Vorstufen kann man bei den meisten Patienten nach etwa sechs Monaten wieder CD20<sup>+</sup>-B-Zellen im peripheren Blut nachweisen. Da der protektive Immunglobulinspiegel (z. B. Anti-Tetanus-Toxoid-Antikörper) zum großen Teil von langlebigen Plasmazellen gespeist wird, bleiben unter einer Therapie mit Rituximab der Basisimpfschutz sowie protektive Antikörper, die durch Infek-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tionen erworben wurden, meist erhalten [10]. Andererseits werden Antikörper-abhängige Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses) durch eine Anti-CD20-Therapie nicht vollständig erfasst. Kurzlebige Plasmazellen werden allerdings durch Rituximab depletiert, was bedeutet, dass die Serumspiegel Antigen-spezifischer Antikörper, die aufgrund kürzlich stattgehabter Infektionen oder einer ständigen Neuaktivierung von B-Zellen in chronisch-entzündeten Bereichen gebildet werden, nach Anti-CD20-Therapie reduziert werden [10].

### Weitere Angriffspunkte

Neben CD20 gibt es eine Reihe von B-Zell-Oberflächenmolekülen, die potenziell als weitere Zielmoleküle für eine pharmakologische Therapie geeignet sind (Abb. 1). Im Mausmodell wurden bereits Antikörper gegen CD19, CD21, CD22, CD23, CD40-Ligand (CD154, CD40L) und CD79 erfolgreich eingesetzt [25, 53, 58]. Neben klinischen Daten für weitere Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab, Tru-015, SBI-087) existieren erste klinische Daten zum Einsatz von Antikörpern gegen CD19 (MDX-1324), CD22 (Epratuzumab) und CD40-Ligand (Ruplizumab, Toralizumab) (Abb. 1).

CD19 ist ein interessantes Zielmolekül, da es noch auf frühen Stufen Antikörper-produzierender Zellen (Plasmablasten) detektierbar ist [100]. Eine Depletion von CD19<sup>+</sup>-Zellen könnte deshalb einen therapeutischen Vorteil gegenüber der Depletion von CD20<sup>+</sup>-Zellen darstellen. Allerdings wird CD19 bereits auf Pro-B-Zellen exprimiert. Die Depletion von CD19<sup>+</sup>-Zellen stellt daher einen tiefgreifenderen Eingriff in die B-Zell-Homöostase dar (Abb. 2).

Die Interaktion zwischen CD40 (exprimiert auf B-Zellen) und CD40L (exprimiert auf aktivierten T-Zellen) ist bei der Aktivierung von B-Zellen essenziell [102]. Ohne die Interaktion entstehen keine Keimzentren und damit kommt es weder zu einer Produktion von hochaffinen Antikörpern, noch zur Entwicklung von Gedächtnis-B-Zellen [6]. Bei Mutationen, die diese Interaktion betreffen, kommt es zum sogenannten Hyper-IgM-Syndrom, da B-Zellen nach Aktivierung auf der Entwicklungsstufe der IgM-produzierenden Zellen stehen bleiben [6]. Eine iatrogene Blockade der Interaktion ist mit Anti-CD40L-Antikörpern (Ruplizumab und Toralizumab, Biogen Idec, München) möglich (Abb. 1).

Ein weiteres wichtiges Prinzip der B-Zell-Biologie ist die physiologische Depletion von autoreaktiven B-Zellen. Dabei handelt es sich um einen Prozess, der größtenteils im Knochenmark abläuft. Hier werden Autoantigene präsentiert und bei zu starker Affinität des B-Zell-Rezeptors der programmierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst. In den letzten Jahren wurde jedoch bekannt, dass auch nach Verlassen des Knochenmarks (transitorische, unreife) B-Zellen diesem Selektionsprozess ausgesetzt sind [90]. Interessanterweise kann ein Überlebenssignal durch den sogenannten BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family)-Rezeptor dem Apoptose-induzierenden Signal entgegenwirken [7]. Dies hat zur Folge, dass transitorische B-Zellen mit Affinität zu Autoantigenen dem Selektionsprozess bei ausreichend hohen BAFF-Serumspiegeln entgehen können. Erhöhte BAFF-Serumspiegel findet man beispielsweise beim systemischen Lupus erythematoses, was entscheidend zur

Entstehung der B-Zell-Autoimmunität beitragen könnte [86]. Eine ähnliche Wirkung auf das Überleben von B-Zellen hat APRIL (a proliferation-induced ligand) [23]. BAFF und APRIL können an den TACI (transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor)-Rezeptor binden [56]. APRIL interagiert zusätzlich mit BCMA (B cell maturation antigen), was in späteren Entwicklungsstadien der B-Zellen (Plasmablasten, Plasmazellen) für deren Überleben wichtig wird [56]. BAFF ist also für das Überleben früher B-Zellen wichtig, wohingegen APRIL mit zunehmender B-Zell-Reifung an Bedeutung gewinnt. Gegenwärtig befinden sich bereits zwei Substanzen in klinischer Erprobung, welche in diesen Mechanismus eingreifen: der humane Anti-BAFF-Antikörper Belimumab und ein TACI-Immunglobulin-Fusionsprotein (TACI-Ig), das sowohl BAFF als auch APRIL binden kann (Abb. 1).

Auch Anti-Zytokin-Therapien, wie Anti-IL-6 (Tocilizumab) und Anti-TNF/Lymphotoxin- $\beta$  (Etanercept) greifen in die B-Zell-Homöostase ein. IL-6 ist ein B-Zell-Wachstumsfaktor, der entscheidend an der B-Zell-Differenzierung zur Plasmazelle beteiligt ist [68]. Möglicherweise ist ein Teil des therapeutischen Effekts von Etanercept auf eine Blockade von Lymphotoxin beta zurückzuführen, wodurch die Bildung von Gedächtnis-B-Zellen beeinträchtigt wird [4, 91].

## Studienlage zu Anti-CD20-Antikörpern

### Rituximab

Die umfangreichsten klinischen Daten existieren für Rituximab, das als Modellsubstanz für die B-Zell-depletierende Therapie bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. Auf der Seite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) des National Institute of Health finden sich derzeit 92 registrierte Studien zur Untersuchung von Rituximab bei Autoimmunerkrankungen (Suchbegriff „Rituximab“/„Autoimmune Diseases“: 39 Studien zur rheumatoiden Arthritis, 9 zum systemischen Lupus erythematoses, 6 zur idiopathischen thrombozytopenischen Purpura [ITP], 4 zum Pemphigus vulgaris, 4 zum Sjögren-Syndrom, 2 zur Myositis, 3 zum M. Basedow, 2 zur Myasthenia gravis, 4 zur multiplen Sklerose, 8 zur ANCA-assoziierten Vaskulitis und 11 sonstige). Im Folgenden können nur die wichtigsten Ergebnisse kurz dargestellt werden (siehe auch Tab. 1).

### Rituximab bei rheumatoider Arthritis

Rituximab wurde bereits zur Behandlung mehrerer Autoimmunerkrankungen erfolgreich eingesetzt und ist in Deutschland für die Therapie von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen, die unzureichend auf eine Therapie mit TNF-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Das klinische Ansprechen wird in den meisten Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis anhand der ACR-Kriterien beurteilt (siehe Kasten). [31].

In mehreren randomisierten Studien konnte eine Überlegenheit von Methotrexat (MTX) plus Rituximab im Vergleich zu Methotrexat plus Placebo gezeigt werden [18, 27, 29]. Die erste Phase-IIa-Studie zu Rituximab bei rheumatoider Arthritis wurde im Jahr 2004 durchgeführt (Tab. 1) [27]. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver Rheumafak-

tor-positiver (RF > 20 U/ml) rheumatoider Arthritis, die kein adäquates Ansprechen auf Methotrexat zeigten. Es wurden in dieser Studie nur Rheumafaktor-positive Patienten eingeschlossen, da man sich offensichtlich mehr Erfolg davon versprach, Patienten mit nachweisbarer B-Zell-Aktivierung (Rheumafaktor-produzierende B-Zellen) einer B-Zell-depletierenden Therapie zuzuführen. Es konnte aber später gezeigt werden, dass auch Rheumafaktor-negative Patienten von einer B-Zell-depletierenden Therapie profitieren können (siehe unten). Rituximab wurde in einer Dosierung von 1 g an den Tagen 0 und 14 i. v. verabreicht. Rituximab/Methotrexat war Placebo/Methotrexat beim ACR50-Ansprechen nach 24 Wochen signifikant überlegen (43% vs. 13%) [27]. Trotz effektiver Depletion der B-Zellen verzeichnete man in der Rituximab-Gruppe keine signifikante Zunahme von schweren Infektionen (3,3% vs. 2,5% in der Placebo-Gruppe). Dies wurde dadurch erklärt, dass keine signifikante Veränderung der Serum-Immunglobulinspiegel zu verzeichnen war [27]. Generell wurde Rituximab bis auf infusionsassoziierte Nebenwirkungen wie Hypotension, Juckreiz und Exanthem gut vertragen, was sich auch in nachfolgenden Studien bestätigte [18, 29]. Es zeigte sich, dass sowohl die Häufigkeit als auch die Intensität der infusionsassoziierten Nebenwirkungen durch die Gabe von 100 mg Methylprednisolon i. v. vor der Rituximab-Infusion verringert werden kann [18, 29].

In einer nachfolgenden randomisierten, doppelblinden Dosisfindungsstudie (*DANCER-Studie*, Phase IIb, **Tab. 1**) wurden mehrere Rituximab-Dosierungen miteinander verglichen [29]. Die Patienten erhielten an Tag 0 und Tag 15 entweder 0,5 g oder 1 g Rituximab oder Placebo. Zusätzlich wurden sie mit Methotrexat behandelt. Des Weiteren wurden in jeder Gruppe verschiedene Glucocorticoid-Regimes getestet (Methylprednisolon 100 mg i. v. vor der Rituximab-Gabe mit oder ohne nachfolgende orale Einnahme von Prednisolon über den Behandlungszeitraum). Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht-adäquatem Ansprechen auf ein oder mehrere DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) und/oder ein Biologikum. Im Gegensatz zur ersten Studie nahmen sowohl Rheumafaktor-positive als auch -negative Patienten teil; ausgewertet wurden zunächst jedoch nur die Rheumafaktor-positiven Patienten. Primärer Studienendpunkt war das ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen.

Rituximab war Placebo im primären Studienendpunkt deutlich überlegen; zwischen den beiden Rituximab-Dosierungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Placebo: 28%; Rituximab 2×0,5 g: 55%; Rituximab 2×1 g: 54%). Interessanterweise zeigte sich auch zwischen den untersuchten Glucocorticoid-Schemata kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts. Die verschiedenen Rituximab-Dosierungen führten auch in den ACR50-Kriterien zu vergleichbaren Ansprechraten, allerdings erreichten unter 2×1 g Rituximab im Vergleich zur niedrigen Dosis (2×0,5g) mehr Patienten ACR70-Ansprechen (13% vs. 20%) [29].

Bei Auswertung der gesamten Studienpopulation (Rheumafaktor-negative und -positive Patienten) ergaben sich keine signifikanten Veränderungen des Ergebnisses. Allerdings war die Placebo-Wirkung in der Rheumafaktor-negativen Gruppe bei kleiner Fallzahl (21 Patienten) aus unerklärlichen Gründen ungewöhnlich hoch (ACR20: 52%), wes-

#### Beurteilung des Therapieansprechens:

Die **ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien** sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus widerspiegeln. ACR 20, 50 oder 70 bedeutet eine Verbesserung um 20, 50 oder 70% in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenksbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionseinschränkung nach dem HAQ-Fragebogen.

**DAS28 (Disease activity score 28):** Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. In die Berechnung gehen die Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (28 Referenzgelenke), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (visuelle Analogskala) ein. Eine Remission ist definiert als ein DAS28 < 2,6, als klinisch bedeutsame Besserung gilt ein um mindestens 1,2 gesteigerter DAS28.

**modified Total Sharp Score (mTSS):** Score zur Beurteilung der strukturellen Gelenkschädigung; 2 erfahrene, unabhängige, verblindete Radiologen bewerten anhand von Röntgenaufnahmen der Hände und Handgelenke jeweils an 21 Gelenken Erosionen (0-4) und Gelenkspaltverschmälerung (0-5). In der Summe ergibt sich daraus ein Punktwert zwischen 0 (keine Progression) und 378 (maximale Progression).

halb eine gesonderte Analyse der Rheumafaktor-negativen Population keinen Unterschied zwischen Placebo- und Rituximab-Behandlung ergab [29]. Ob seropositive Patienten (Rheumafaktoren und/oder Anti-CCP) besser auf eine Rituximab-Therapie ansprechen, wird derzeit in Studien untersucht. Erste Ergebnisse dazu wurden auf dem Europäischen Rheumatologie-Kongress (EULAR) 2009 vorgestellt. Es zeigte sich bei einer Post-hoc-Analyse aus zwei Studien zur Anwendung von Rituximab als First-Line-Biologikum bei mit Methotrexat behandelten Patienten, dass Rheumafaktor-positive Patienten nach 48 Wochen 3-mal häufiger das ACR70-Kriterium erfüllen [96]. Diese Daten sind nur als vorläufig zu betrachten, aber bestätigen doch, was sich bereits in den vorliegenden Studien angedeutet hatte, nämlich dass das Ansprechen von Patienten mit rheumatoider Arthritis auf eine Rituximab-Therapie mit dem Autoantikörperstatus zusammenhängt.

Die Studie, die im Jahr 2006 schließlich zur Zulassung von Rituximab als Second-Line-Therapie in Kombination mit Methotrexat bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren führte, war die *REFLEX-Studie* (**Tab. 1**). Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei 520 Patienten, die trotz vorheriger TNF-Inhibitor/Methotrexat-Therapie kein adäquates Ansprechen zeigten [18]. Die Patienten erhielten an Tag 1 und Tag 15 entweder 1,0 g Rituximab i. v. oder Placebo, in beiden Behandlungsgruppen nahmen die Patienten weiterhin Methotrexat ein. Unter Rituximab erreichten signifikant mehr Patienten den primären Studienendpunkt, das ACR20-Ansprechen nach Woche 24 (51% vs. 18%) [18]. Auch

das ACR50- sowie das ACR70-Ansprechen war zu diesem Zeitpunkt in der Rituximab/Methotrexat-Gruppe deutlich höher als in der Placebo/Methotrexat-Gruppe. Eine überlegene Wirksamkeit der Rituximab-Therapie war ab Woche 8 (ACR20), Woche 12 (ACR50) bzw. Woche 16 (ACR70) evident [18]. Eine Auswertung der Rheumafaktor-negativen Patienten zeigte zwar ein etwas geringeres Ansprechen im Vergleich zu den Rheumafaktor-positiven Patienten (ACR20 nach 24 Wochen: 41 % vs. 54 %), die Wirksamkeit war bei den Rheumafaktor-negativen Patienten allerdings immer noch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (41 % vs. 12 %). Das eigentliche Therapieziel neben dem Erreichen der klinischen Remission, die etwa mit dem ACR70-Ansprechen gleichzusetzen ist, ist die Verhinderung oder zumindest die Verlangsamung der Gelenkerstörung. Daher wurde in der REFLEX-Studie die Progression der rheumatoiden Arthritis anhand konventioneller Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen mittels eines standardisierten radiologischen Punktesystems (mTSS, siehe **Kasten**) gesondert ausgewertet [50]. In beiden Gruppen war das Fortschreiten der Gelenkerstörung gering, es zeigte sich aber dennoch eine deutliche Überlegenheit der Rituximab/Methotrexat-Behandlung gegenüber Placebo/Methotrexat (Zunahme des mTSS nach einem Jahr: 1,0 vs. 2,32 Punkte).

Um die Wirksamkeit von Rituximab auch bei Biologika-naiven Patienten zu testen, wurden die *IMAGE*- und die *SERENE*-Studie initiiert (Tab. 1). In die beiden Phase-III-Studien wurden insgesamt über 1200 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die entweder noch gar nicht mit Methotrexat vorbehandelt waren (*IMAGE*-Studie) oder auf eine Therapie mit Methotrexat nicht adäquat angesprochen hatten (*SERENE*-Studie). In den beiden Studien wurden die Patienten in drei Studiengruppen eingeteilt ( $2 \times 1$  g Rituximab + Methotrexat,  $2 \times 0,5$  g Rituximab + Methotrexat oder Placebo + Methotrexat alle 24 Wochen). Daten der Studien wurden bisher nur im Rahmen von Kongressen veröffentlicht und sind deshalb noch als vorläufig zu betrachten:

Der primäre Studienendpunkt in der *IMAGE*-Studie war die radiologische Progression (mTSS) nach 52 Wochen [96]. Es zeigte sich, dass die Gelenkerstörung in der Gruppe mit  $2 \times 1$  g Rituximab im Vergleich zu Placebo/Methotrexat signifikant verzögert war (Zunahme des mTSS: 0,359 vs. 1,079) [96]. Außerdem konnten sehr gute ACR-Ansprechraten erzielt werden, die sich signifikant von der Placebo-Gruppe unterschieden (ACR50/70 65%/47%). Der Unterschied in der radiologischen Progression war unter  $2 \times 0,5$  g Rituximab nicht nachweisbar, obwohl auch hier ein signifikantes Ansprechen nach den ACR-Kriterien (sekundärer Endpunkt) zu verzeichnen war [96].

Das Sicherheitsprofil unterschied sich nicht wesentlich von vorhergehenden Studien [96]. Zur Sicherheit von Rituximab liegen mittlerweile zusätzlich 6-Jahresdaten von insgesamt 2578 Patienten vor, die ebenfalls bisher nur auf internationalen Kongressen vorgestellt wurden. Bei schweren Infektionen zeigten sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede zu anderen Biologika (4,31 Fälle pro 100 Patientenjahre) [106]. Im Vergleich zur Placebo-Behandlung war das Infektionsrisiko – wie bei allen Biologika-Therapien – auf etwa das 2-Fache erhöht. Allerdings wurden im

Gegensatz zu den TNF-Inhibitoren für Rituximab weder opportunistische Infektionen noch das Auftreten von Tuberkulose berichtet [106]. Das eher günstige Sicherheitsprofil scheint sich also trotz des durchaus erheblichen Eingriffs in die B-Zell-Physiologie zu bestätigen. Ein am 9. November 2009 erschienener Rote-Hand-Brief der Firma Roche weist allerdings darauf hin, dass bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne weitere Risikofaktoren unter einer First-Line-Behandlung mit Rituximab eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten war. Das Auftreten einer PML war zuvor schon bei zwei weiteren Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Rituximab-Therapie berichtet worden, allerdings hatten diese Risikofaktoren (Chemotherapie bei Tumor, Lymphopenie) für die Entstehung der durch das JC-Virus verursachten Erkrankung. Bei bisher etwa 100 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, ist das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gering, allerdings sollte man unter Rituximab-Therapie stets auf erste Krankheitssymptome (Sehstörung, kognitive Beeinträchtigung, motorische Dysfunktion, Verhaltensänderung, Krampfanfälle) dieser seltenen Komplikation achten.

In der *SERENE*-Studie, bestätigte sich die Überlegenheit von Rituximab im Vergleich zu Placebo bei Biologika-naiven Patienten nur für das ACR20- und ACR50-, jedoch nicht für das ACR70-Ansprechen [30]. Das eigentliche Therapieziel jeder Biologika-Therapie ist die klinische Remission, die definitionsgemäß einem DAS28 (siehe **Kasten**) von  $< 2,6$  Punkten entspricht. Hier erwies sich Rituximab/Methotrexat gegenüber Placebo/Methotrexat als signifikant überlegen (DAS28  $< 2,6$  in Woche 24: 2 % unter Placebo vs. 10 % unter Rituximab 0,5 g bzw. 9 % unter Rituximab 1 g) [30]. Für die unterschiedliche Dosierung von Rituximab ergaben sich weder beim ACR-Ansprechen noch beim DAS28 signifikante Unterschiede [30]. Aufgrund der Resultate der beiden Studien wird mit einer EU-weiten Zulassung von Rituximab zur First-Line-Therapie der rheumatoiden Arthritis Anfang 2010 gerechnet.

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass mit der modernen Biologika-Therapie zwar eindeutig Verbesserungen erreicht werden können, eine klinische Remission, die eigentliches Ziel sein sollte, jedoch nur bei einem Teil der Patienten beobachtet wird. Hier steht Rituximab den anderen Biologika in seiner Wirksamkeit nicht nach – in einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse zur Wirksamkeit verschiedener Biologika bei rheumatoider Arthritis hat es zusammen mit Etanercept die besten Ergebnisse erzielt [91]. Trotz der enormen Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Biologika-Therapie gemacht wurden, besteht jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf.

#### Rituximab bei anderen Autoimmunerkrankungen

Neben der rheumatoiden Arthritis ist Rituximab derzeit nicht für die Therapie weiterer Autoimmunerkrankungen zugelassen. In zum Teil nicht kontrollierten Phase-I/II-Studien deutet sich jedoch eine Wirksamkeit von Rituximab an, beispielsweise beim *Sjögren-Syndrom* [78], beim *M. Basedow* [28, 43], bei der *idiopathischen thrombozytopenischen Purpura* [39] und bei der *multiplen Sklerose* [5, 42] (Tab. 1). Für die An-

Tab. 1. Ausgewählte Studien zur Anti-B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen (Stand Nov. 2009)

Substanz	Erkrankung	Studien	Jahr	Einschlusskriterien	Zahl Pat.	Wirksamkeit	Ref.
<b>CD20</b>							
Rituximab	Rheumatoide Arthritis	Phase IIa	2004	MTX	161	JA (ACR50 nach 24 Wochen)	[27]
		Phase IIb (DANCER)	2006	Anti-TNF/DMARD	465	JA (ACR20 nach 24 Wochen)	[29]
		Phase III (REFLEX)	2006	Anti-TNF	520	JA (ACR20 nach 24 Wochen)	[18]
		Phase III (SERENE)	2008	MTX	512	JA (ACR20 nach 24 Wochen)	[30]
		Phase III (IMAGE)	2009	MTX-naiv	755	JA ( $\Delta$ mTSS nach 52 Wochen)	[96]
	Sjögren-Syndrom	Phase I/II	2005	Frühes primäres Sjögren-Syndrom	15	JA	[78]
	M. Basedow	Pilotstudie	2007	Unbehandelt	20	JA (Zeit bis zum Relaps)	[28]
		Phase II	2008	Erneuter Schub	13	JA ( $\Delta$ fT4, $\Delta$ TSH)	[43]
	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	Phase II	2008	Vor drohender Splenektomie	60	JA (Thrombozytenanstieg)	[39]
	Multiple Sklerose	Phase I	2008	Schub im letzten Jahr	26	Sicherheitsprofil akzeptabel	[5]
		Phase II	2008	Schubförmig remittierende MS	104	JA (Anzahl der Gehirnläsionen)	[42]
	Pemphigus vulgaris	Phase II	2006	Standardtherapie-refraktär	11	JA (Remission)	[1]
		Phase II/III	2007	Glucocorticoid-refraktär	21	JA (Remission nach 3 Monaten)	[47]
	Systemischer Lupus erythematodes	Phase II/III (EXPLORER)	2008	Versagen der Standardtherapie	257	NEIN (Ansprechen, BILAG)	[62]
		Phase III (LUNAR)	2009	Lupusnephritis (MMF + Steroid)	72	NEIN (Ansprechen [renal] 52 Wochen)	[33]
ANCA-positive Vaskulitis	Phase II (RAVE)	2009	ANCA-positive Vaskulitis	191	JA (Remissionsinduktion)	[93]	
Ocrelizumab	Rheumatoide Arthritis	Phase I (ACTION)	2009	Aktive RA trotz DMARD	237	Sicherheitsprofil akzeptabel	[36]
		Phase II (ACTION)	2009	Aktive RA trotz DMARD	429	JA (ACR20/50/70 nach 24 Wochen)	[36]
Ofatumumab	Rheumatoide Arthritis	Phase II	2007	Aktive RA trotz DMARD	100	JA (ACR20 nach 24 Wochen)	[72]
TRU-015	Rheumatoide Arthritis	Phase I	2008	Aktive RA trotz MTX	37	Sicherheitsprofil akzeptabel	[9]
		Phase IIb	2009	Aktive RA	204	JA (ACR20/50/70, RF-positive Patienten)	[95]
<b>CD19</b>							
MDX-1342	Rheumatoide Arthritis	Phase I	2009	Aktive RA trotz MTX	N/A	Noch nicht abgeschlossen	[11]
<b>CD22</b>							
Epratuzumab	Systemischer Lupus erythematodes	Phase I/II	2006	BILAG Score 6-12	14	JA (Verringerung des BILAG)	[26]
		2 x Phase III abgebrochen	N/A	N/A	N/A	N/A	[77]
	Sjögren-Syndrom	Phase I/II	2006	Primäres Sjögren-Syndrom	16	JA (20 % Symptomreduktion)	[92]
<b>BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family)</b>							
Belimumab	Systemischer Lupus erythematodes	Phase I	2008	Milder bis moderater SLE	70	Sicherheitsprofil akzeptabel	[34]
		Phase II	2009	Aktiver SLE trotz Standardtherapie	449	Ansprechrate (SRI) nach 52 Wochen	[35]
<b>BAFF/APRIL (a proliferation-induced ligand)</b>							
Atacicept	Rheumatoide Arthritis	Phase I	2008	RF-positive aktive RA trotz DMARD	73	Sicherheitsprofil akzeptabel	[69]
		Phase Ib	2008	RF-positive aktive RA trotz DMARD	73	Sicherheitsprofil akzeptabel	[97]
	Systemischer Lupus erythematodes	Phase Ib	2009	Aktiver SLE	73	Sicherheitsprofil akzeptabel	[70]
		Phase Ib	2009	Milder bis moderater SLE	24	Sicherheitsprofil akzeptabel	[75]

MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor; DMARD: disease modifying antirheumatic drugs; ACR-Ansprechen und mTSS: s. **Kasten**; fT4: freies Thyroxin; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon; MS: multiple Sklerose; SLE: systemischer Lupus erythematodes; BILAG(British Isles Lupus Assessment Group)-Score; MMF: Mycophenolatmofetil; ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; RA: rheumatoide Arthritis; RF: Rheumafaktor; SRI: SLE-Responder-Index; N/A: not available

wendung von Rituximab bei *Myositis* und *Myasthenia gravis* ist ebenfalls in Kürze mit ersten Ergebnissen aus Phase-I/II-Studien zu rechnen. Beim Glucocorticoid-refraktären *Pemphigus vulgaris* konnte neben einer Phase-II- [1] bereits eine Phase-II/III-Studie erfolgreich abgeschlossen werden [47], jedoch handelt es sich um sehr kleine Studien mit insgesamt 32 Patienten, weshalb momentan noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

Eine kontroverse Situation besteht für die B-Zell-Therapie beim *systemischen Lupus erythematodes (SLE)*. Zumindest bei der durch Antigen-Antikörper-Komplexe in der Niere ausgelösten Lupusnephritis ist eine pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern nachgewiesen [104]. Man würde deshalb, besonders bei Vorliegen einer Nierenbeteiligung, ein gutes Ansprechen auf eine B-Zell-depletierende Therapie erwarten.

Es wurden zwei Studien zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes mit Rituximab durchgeführt (Tab. 1): In die EXPLORER-Studie wurden Patienten ohne Nierenbeteiligung eingeschlossen, in die LUNAR-Studie Patienten mit Nierenbeteiligung. Es liegen bisher nur vorläufige Ergebnisse vor, nach denen beide Studien jedoch ihren primären Endpunkt nicht erreichten [33, 62]. Ein negativer Ausgang der beiden Studien war in der Fachwelt nicht erwartet worden, da bereits einige positive nicht kontrollierte Pilotstudien und Fallberichte vorliegen [17, 88]. Daraufhin wurden das Studiendesign (Rituximab wurde z. B. nur zusätzlich zur Standardmedikation getestet), die hohe Dosierung der begleitenden Glucocorticoid-Therapie in beiden Armen, die verwendeten Messinstrumente und die Auswahl der Patienten kritisiert. Bei Vergleich der Fallberichte und Studien fällt auf, dass sich die Einzelberichte beziehungsweise kleinen Studien, die eine Wirksamkeit von Rituximab bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes beobachten konnten, meist auf therapierefraktäre Patienten beziehen. Eine Möglichkeit ist deshalb, dass Rituximab in der Behandlung therapierefraktärer Patienten eine Rolle spielen könnte. Als eine weitere Erklärungsmöglichkeit wird diskutiert, dass es gerade weil beim systemischen Lupus erythematodes eine pathogenetische Rolle der Autoantikörper erwiesen ist, eventuell nicht ausreicht, CD20<sup>+</sup>-B-Zellen zu depletieren, die ja keine Antikörper produzieren (Plasmazellen sind CD20 negativ). Diese Hypothese wird durch kürzlich veröffentlichte Daten gestützt, die für eine Depletion von Plasmazellen mit einem Proteasominhibitor (Bortezomib, Janssen-Cilag, Neuss-Norf) eine sehr gute Wirksamkeit im Tiermodell des systemischen Lupus erythematodes zeigen konnten [71]. Die Depletion der Plasmazellen kommt hierbei durch eine Akkumulation defekter Proteinsyntheseprodukte zustande, was letztendlich zum Zelltod der betroffenen Zellen führt. Da Plasmazellen eine sehr große Syntheseleistung besitzen (5 000–10 000 Moleküle/Sekunde), sind sie besonders empfindlich für eine Hemmung der Proteindegradation mittels Proteasominhibitoren [107]. Bortezomib ist für die Plasmazytom-Therapie zugelassen, klinische Studien zu einer Anwendung bei systemischem Lupus erythematodes werden zurzeit initiiert. Zusammenfassend erlaubt die bisherige Datenlage noch keine abschließende Bewertung des Stellenwerts der B-Zell-depletierenden Therapie beim systemischen Lupus erythematodes. Aufgrund der jetzt vorlie-

genden negativen Ergebnisse der großen kontrollierten Rituximab-Studien muss dieser Therapieansatz bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes allerdings kritisch hinterfragt werden.

Bei der ANCA(*antineutrophile zytoplasmatische Antikörper*)-assoziierten Vaskulitis konnte im Gegensatz zum systemischen Lupus erythematodes eine Wirksamkeit von Rituximab zur Remissionsinduktion nachgewiesen werden (RAVE-Studie, Tab. 1). Die Daten liegen bisher nur in Form eines Kongressbeitrags vor [93], mit der endgültigen Veröffentlichung ist aber in Kürze zu rechnen. Die B-Zell-depletierende Therapie war in dieser Studie bei 191 Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis der herkömmlichen Therapie mit Cyclophosphamid nicht unterlegen [93]. Rituximab kann dieser Studie zufolge als vollwertige Alternative zu Cyclophosphamid betrachtet werden, was vor allem bei jüngeren Patienten mit zukünftigem Kinderwunsch und aufgrund des Nebenwirkungsprofils einen entscheidenden Vorteil bringt.

### Weitere Anti-CD20-Antikörper

Gegenwärtig befinden sich weitere Anti-CD20-Antikörper als Alternativen zu Rituximab in klinischer Erprobung. Dabei handelt es sich um humane oder humanisierte Antikörper, wodurch versucht wird, die Anzahl infusionsassoziiertes Reaktionen, die bei Rituximab häufig auftreten, zu verringern. Auch soll durch verschiedene Modifikationen der Proteine die Effektivität bei der B-Zell-Depletion erhöht werden.

Momentan befinden sich Ocrelizumab (Genentech, USA), Ofatumumab (Genmab, Dänemark), Veltuzumab (Immunomedics, USA), TRU-015 und SBI-087 (Trubion, USA) in klinischen Phase-II/III-Studien (Tab. 1). Die wichtigsten Studienergebnisse werden nachfolgend kurz dargestellt.

#### Ocrelizumab

Es wird vermutet, dass einige Nebenwirkungen von Rituximab durch die starke Komplement-vermittelte Lyse der Zielzellen bedingt sind [105]. Bei Ocrelizumab zeigte sich im Vergleich zu Rituximab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, da es vermehrt über Mechanismen der zellvermittelten Toxizität wirkt [36], was zu einer besseren Verträglichkeit bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen führen könnte. Wie sich die Modifikationen auf die klinische Wirksamkeit auswirken, muss noch geklärt werden. Für eine effektive B-Zell-Depletion im peripheren Blut waren bereits Dosierungen von 10 mg ausreichend [36].

#### Ofatumumab

Der humane Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab wird derzeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unter DMARD-Therapie in einer Phase-II-Studie auf seine Wirksamkeit untersucht. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, aber eine Auswertung der ersten 100 Patienten wurde in Form eines Kongressbeitrags präsentiert und ergab eine ähnliche Wirksamkeit wie Rituximab bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil [72].

Ofatumumab bindet das CD20-Molekül näher an der Zelloberfläche und führt damit zu einer effektiveren Komplement-abhängigen Lyse der Zielzellen [74]. Dies hat den Vorteil, dass auch B-Zellen mit geringerer Dichte an CD20-

Molekülen (siehe auch **Abb. 1**), beispielsweise frühe kurzlebige Plasmazellen, depletiert werden könnten. Ob dies klinisch einen Vorteil bringt oder aufgrund der zu erwartenden vermehrten Nebenwirkungen eher negative Auswirkungen hat, muss sich in zukünftigen Studien zeigen.

#### Veltuzumab

Bei Veltuzumab handelt es sich um einen Anti-CD20-Antikörper, der sich bezüglich Antikörper-vermittelter Zytotoxizität, Apoptoseinduktion und Wachstumsinhibition nicht von Rituximab unterscheidet [64]. Durch eine günstigere „off-rate“ (der Antikörper löst sich langsamer vom Zielmolekül) führt Veltuzumab, wie auch Ofatumumab, zu einer verstärkten Komplement-abhängigen Lyse im Vergleich zu Rituximab. Der Vorteil von Veltuzumab ist allerdings, dass die Substanz als erster Anti-CD20-Antikörper subkutan appliziert werden kann und deshalb eine geringere Rate an allergischen Reaktionen zu erwarten ist [64].

Ergebnisse einer derzeit durchgeführten Phase-I/II-Studie der Firma Nycomed zur Therapie bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura werden in Kürze erwartet.

#### TRU-015

Hinter TRU-015 steht das Konzept, möglichst kleine Moleküle (*small modular immunopharmaceuticals*, SMIPs™) mit depletierenden Eigenschaften zu generieren (etwa 33–50% der Größe eines Antikörpers), um dadurch eine bessere Gewebepenetranz zu erreichen. Es handelt sich um ein Fusionsprotein aus einer variablen Region der Leichtkette und der schweren Kette eines Antikörpermoleküls, welches durch eine Verbindungsregion („Hinge“) mit einem künstlichen, verkleinerten Fc-Ende des IgG1-Moleküls verbunden ist [55]. Durch diese Konstruktion wird die Antikörper-abhängige Lyse (Bindung an Fc-Rezeptoren) begünstigt und die Komplement-vermittelte Lyse weitgehend reduziert, was zu einer Verringerung von Infusionsreaktionen führen soll [55].

In einer Phase-I-Studie der Firma Wyeth/Trubion mit Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte das Medikament ein gutes Nebenwirkungsprofil, dennoch kam es bei 22% der Patienten trotz Prämedikation mit Antihistaminika, Prostaglandinsynthesehemmern und zum Teil Glucocorticoiden zu infusionsassoziierten Nebenwirkungen [9]. Zurzeit wird eine Phase-IIb Studie zur Therapie mit TRU-015 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Vorläufige Ergebnisse wurden als Kongressbeiträge im Jahr 2009 veröffentlicht und zeigten ein gutes Ansprechen [94, 95].

#### SBI-087

SBI-087, die humanisierte Version von TRU-015, wird gegenwärtig in Phase-I-Studien zum Einsatz bei rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes klinisch getestet und könnte sich aufgrund seiner primär humanen Proteinsequenz als nebenwirkungsärmer erweisen.

### Studienlage zu Anti-CD19- und Anti-CD22-Antikörpern

Wie oben bereits beschrieben, stellt CD20 nicht das einzige potenzielle Zielmolekül zur Depletion von B-Zellen bei

Autoimmunerkrankungen dar (siehe auch **Abb. 1**). In der klinischen Erprobung am weitesten fortgeschritten sind hierbei Antikörper zur Depletion von CD19- und CD22-positiven B-Zellen.

#### MDX-1342

Da auch frühe Plasmazellen noch CD19-Moleküle exprimieren, wird auch ein Teil der Plasmazellen durch eine Behandlung mit Anti-CD19-Antikörpern depletiert [100]. Momentan befindet sich der humanisierte Anti-CD19-Antikörper MDX-1342 der Firma Medarex in klinischen Phase-I-Studien (**Tab. 1**). Ergebnisse dieser Studien werden mit Spannung erwartet, da bisher nicht bekannt ist, ob eine Depletion CD19-positiver Zellen einen Vorteil bezüglich des klinischen Ansprechens aufweist oder durch den tiefgreifenderen Eingriff in die B-Zell-Physiologie ein ungünstigeres Sicherheitsprofil zu erwarten ist.

In die Studie werden Patienten eingeschlossen, die eine aktive rheumatoide Arthritis trotz Behandlung mit Methotrexat aufweisen. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits als Kongressbeitrag veröffentlicht und zeigen, dass es mit der Substanz zu einer Depletion von B-Zellen im peripheren Blut kommt [11]. Die Depletion schließt wie erwartet CD20-negative Plasmablasten (frühe Plasmazellen) mit ein, die in der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes und der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielen, aber durch eine Anti-CD20-Therapie nicht depletiert werden.

#### Epratuzumab

Im Gegensatz zu Anti-CD19- und Anti-CD20-Antikörpern führt der Anti-CD22-Antikörper Epratuzumab (Immuno-medics, USA) nur zu einer 30- bis 45%igen Reduktion der B-Zellen. Interessanterweise besitzt der Antikörper aber die Eigenschaft, *in vitro* spezifisch die Proliferation von aktivierten B-Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes zu hemmen, wohingegen die Proliferation von B-Zellen von gesunden Probanden nicht gehemmt wird [46]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht verstanden, jedoch weiß man mittlerweile, dass Epratuzumab grundsätzlich anders wirkt als der primär depletierende Antikörper Rituximab. Nach Bindung von Epratuzumab an CD22 kommt es zwar auch in einem gewissen Ausmaß zur Antikörper-vermittelten Lyse der Zielzellen, der Antigen-Antikörper-Komplex wird aber schnell internalisiert und so eine weitere Antikörper-vermittelte Depletion der Zellen verhindert [13]. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus wird Epratuzumab eher als Immunmodulator und nicht als primär depletierender Antikörper angesehen [12]. Die bisher gezeigte physiologische Funktion von CD22 ist eine Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs [16, 79]. Wie dies mit der beobachteten Proliferationshemmung von B-Zellen bei systemischem Lupus erythematodes zusammenhängt, ist jedoch zurzeit noch nicht geklärt.

Vielversprechende Ergebnisse zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zeigen zwei Untersuchungen (Phase-I/II-Studien), eine davon mit Patienten mit Sjögren-Syndrom [92], die andere mit Patienten mit systemischem Lupus erythematodes [26] (**Tab. 1**). In die Studie zum Lupus wurden 14 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität einge-

geschlossen und mit insgesamt vier Dosen zu je 360 mg/m<sup>2</sup> i. v. behandelt. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des BILAG (British Isle Lupus Assessment Group)-Scores im Vergleich zu Plazebo.

Zwei weitere klinische Studien der Phase III mussten wegen Problemen bei der Herstellung des Studienmedikaments beendet werden [77]. Die Daten der beiden Studien wurden daraufhin zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet [77], was jedoch methodisch fragwürdig erscheint. Gegenwärtig wird eine weitere Phase-III-Studie an Patienten mit aktivem systemischem Lupus erythematodes durchgeführt, vorläufige Ergebnisse werden für 2010 erwartet.

## Studienlage zur Blockade des BAFF/APRIL-Systems

Nach Depletion von B-Zellen mittels Rituximab steigen die BAFF-Serumspiegel [10, 103]. Diese physiologische Reaktion dient dazu, den B-Zellpool wieder zu füllen, hat jedoch den Nachteil, dass bei höheren BAFF-Serumspiegeln auch mehr (transitorische) B-Zellen überleben, die potenziell autoreaktiv sind [24, 56, 66]. Da autoreaktive transitorische B-Zellen vor allem bei der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes eine Rolle spielen, könnte dieser Mechanismus die bisher mäßigen Effekte der B-Zell-Depletion bei systemischem Lupus erythematodes mit erklären. Es könnte deshalb sinnvoll sein, eine B-Zell-depletierende Therapie mit einer Anti-BAFF-Therapie zu kombinieren. Klinische Studien mit diesem Hintergrund sind bereits in Planung (siehe unten).

### Atacicept

BAFF und auch APRIL regulieren über eine Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren (BAFF-R, TACI, BCMA) die Reifung und das Überleben von B-Zellen [56]. Beide Moleküle binden an den TACI-Rezeptor und können deshalb durch das TACI-Ig-Fusionsprotein Atacicept (Merck/Serono) gebunden und neutralisiert werden [69, 70]. Atacicept wurde im Rahmen von Phase-I-Studien sowohl bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes als auch bei der rheumatoiden Arthritis getestet [69, 70] (Tab. 1). In beiden Studien wurde nach Behandlung mit Atacicept ein vorübergehender Anstieg der Gedächtnis-B-Zell-Population beobachtet, gefolgt von einer signifikanten Reduktion vor allem naiver B-Zellen [69, 70]. Die Immunglobulinspiegel sanken nach der Behandlung ab (am empfindlichsten reagierte IgM, gefolgt von IgA und IgG), wobei Anti-Tetanus-Titer unverändert erhalten blieben [69, 70].

Generell war Atacicept in allen bisher durchgeführten Phase-I-Studien sehr gut verträglich [21, 67, 69, 70, 75, 97]. Der beobachtete Effekt auf die Krankheitsaktivität ist allerdings als gering zu bewerten [69, 70, 97]. Aufgrund ihres Studiendesigns lassen die bisherigen Studien jedoch nur eine eingeschränkte Beurteilung der Wirksamkeit zu.

Zur Untersuchung von Atacicept bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden zwei Phase-II-Studien initiiert. In der einen Studie (NCT00595413) wird der Effekt einer Behandlung mit Atacicept/Methotrexat im Vergleich zu Plazebo/Methotrexat bei Anti-TNF-naiven Patienten untersucht, in der zweiten Studie (NCT00664521) wird die

Kombination Atacicept/Rituximab/Methotrexat im Vergleich zu Plazebo/Rituximab/Methotrexat getestet.

Zum systemischen Lupus erythematodes läuft derzeit eine Phase-II/III-Studie (NCT00624338), in der zwei verschiedene Dosen (75 mg bzw. 150 mg s. c. 2×/Woche in den ersten 4 Wochen und dann 1×/Woche) gegen Plazebo auf die Reduktion der Schubfrequenz hin untersucht werden. Ergebnisse dieser Studien werden frühestens für Mitte 2010 erwartet.

### Belimumab

Sowohl bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes als auch im Tiermodell führte eine Behandlung mit dem humanen Anti-BAFF-Antikörper Belimumab (anti-BlySS<sup>TM</sup>, Human Genome Sciences, USA) zu einer Reduktion der B-Zell-Zahl [40, 108]. In der Studie mit Patienten mit systemischem Lupus erythematodes ging das klinische Ansprechen mit der Reduktion von CD69-positiven (aktivierten) B-Zellen und Anti-dsDNA-Antikörpern [108] einher. Im Affenmodell wurde keine Verringerung der Serum-IgM- und IgG-Spiegel festgestellt [40].

Es wurde eine weitere Phase-I-Studie durchgeführt, bei der Belimumab bei 70 Patienten mit leichter bis mittlerer Aktivität des systemischen Lupus erythematodes mit Plazebo verglichen wurde [34]. Auch hier konnte eine signifikante Reduktion peripherer B-Zellen festgestellt werden, jedoch keine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität [34] (Tab. 1).

Im Gegensatz hierzu wurde in einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie die Wirksamkeit von Belimumab beim systemischen Lupus erythematodes nachgewiesen [35] (Tab. 1). Hierzu wurden allerdings nicht die üblichen Messinstrumente verwendet, sondern ein neuer sogenannter SLE-Responder-Index (SRI) entwickelt, welcher auf der Kombination herkömmlicher Messinstrumente mit Laborparametern beruht [35]. Dieser Index stuft einen Patienten dann als Responder ein, wenn nach Behandlung eine Verbesserung der Krankheitsaktivität festzustellen ist und es gleichzeitig zu keiner weiteren Organbeteiligung und zu keiner Verschlechterung des Allgemeinbefindens kommt [35]. Ob sich dieser Index in künftigen Studien als sinnvoll erweist, wird sich zeigen. In der Studie zeigte sich unter Verwendung des neuen Index ein signifikanter Effekt der Belimumab-Therapie im Vergleich zur Plazebo-Behandlung (Anteil der SRI-Responder in Woche 52: 46% unter Belimumab vs. 29% unter Plazebo) [35].

### Weitere Substanzen

Es existieren zwei weitere Substanzen zur Blockade des BAFF-Signalwegs, die sich in Entwicklung befinden: das BAFF-Rezeptor-Fusionsprotein BR3-Fc (Genentech, USA) und das BAFF-bindende Protein A-623 (Anthera Pharmaceuticals, USA). Daten hierzu liegen momentan noch nicht vor.

## Studienlage zur Blockade der Interaktion von CD40 mit CD40L

Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung der B-Zell-Funktion stellt die Blockade der Interaktion zwischen CD40 und CD40L dar. Die beiden Anti-CD40L-Antikörper *Ruplizumab*

und *Toralizumab* wurden bereits Anfang des Jahrtausends in klinischen Studien zur idiopathischen thrombozytopenischen Purpura [73] und zum systemischen Lupus erythematosus [8, 22, 49] eingesetzt. Es zeigten sich vielversprechende Ergebnisse, allerdings wurden keine weiteren Studien unternommen, da es bei einigen Patienten im Rahmen der Behandlung zu thromboembolischen Ereignissen kam [8]. Als Ursache hierfür wird eine Vernetzung aktivierter Thrombozyten über das gebundene Ruplizumab diskutiert, denn CD40L wird auch von Thrombozyten exprimiert [65]. Da man festgestellt hat, dass für die Vernetzung der Fc-Teil des Ruplizumab entscheidend ist, hat man PEG-Fab-Anti-CD40L-Moleküle (pegylierter Antikörper ohne Fc-Teil) entwickelt und erhofft sich beim Einsatz dieser Substanz ein besseres Nebenwirkungsprofil [65].

## Ausblick

Rituximab ist gegenwärtig das einzige für die Therapie von Autoimmunerkrankungen zugelassene B-Zell-depletierende Biologikum. Die in dieser Übersichtsarbeit vorgestellten Ergebnisse lassen aber vermuten, dass sich in Kürze eine Fülle verschiedener Möglichkeiten zur B-Zell-Therapie bei rheumatologischen und anderen autoimmunologischen Erkrankungen eröffnen werden. Der Wert der einzelnen Substanzen wird derzeit in vielen klinischen Studien meist im Vergleich zur Standardtherapie getestet. Um den Stellenwert der einzelnen Biologika (dies gilt für alle Biologika) besser einordnen zu können, wären Studien wünschenswert, bei denen die einzelnen Substanzen unter kontrollierten Bedingungen gegeneinander getestet werden. Leider ist die Hoffnung gering, dass solche Studien konzipiert und durchgeführt werden. Der eigentliche Nutzen dieser vielfältigen neuen Möglichkeiten, besonders im Bereich der B-Zell-Therapie, wird sich erst bei der praktisch-klinischen Anwendung abschließend beurteilen lassen. Gleichwohl kann festgestellt werden, dass die B-Zell-gerichtete Therapie auf jeden Fall eine echte Alternative zu bisherigen Therapieansätzen darstellt und damit den Handlungsspielraum des behandelnden Arztes sinnvoll erweitert.

### B cell therapy of autoimmune diseases

In the last decade, the B cell has been newly discovered as a therapeutic target in autoimmune diseases. The first randomised placebo-controlled clinical trial using the B-cell depleting anti-CD20 antibody rituximab has been published in the year 2004. Since this time, an increasing interest has been focussing on B cells in clinical and basic research. Presently, there are 92 registered clinical trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) analyzing the treatment of rituximab in autoimmune disorders. Besides rituximab, newer anti-CD20 antibodies (ocrelizumab, ofatumumab, veltuzumab, SBI-087, Tru-015) have been developed, some of which show a better safety profile and/or improved depletion of the target cells. In addition, antibodies directed against the B cell surface molecules CD19, CD22, CD40L and the soluble B cell growth factor BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family) as well as a soluble BAFF/APRIL (a proliferation-induced ligand) receptor are currently tested in clinical trials for patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. This review will focus on the physiological and pathophysiological basis of B cell-directed therapy and discuss results from clinical trials regarding the different substances and disease entities.

**Key words:** B cell, biologicals, autoimmune disease

## Literatur

- Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772–9.
- Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2006;6:205–17.
- Anolik J, Sanz I. B cells in human and murine systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:505–12.
- Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, Owen T, et al. Cutting edge: anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effects on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell networks. *J Immunol* 2008;180:688–92.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;63:395–400.
- Bhushan A, Covey LR. CD40:CD40L interactions in X-linked and non-X-linked hyper-IgM syndromes. *Immunol Res* 2001;24:311–24.
- Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol* 2006;18:263–75.
- Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719–27.
- Burge DJ, Bookbinder SA, Kivitz AJ, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of TRU-015, a CD20-directed small modular immunopharmaceutical protein therapeutic, in patients with rheumatoid arthritis: a phase I, open-label, dose-escalation clinical study. *Clin Ther* 2008;30:1806–16.
- Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum* 2006;54:723–32.
- Cardarelli PM, Blanset D, Rao-Naik C, Witte A, et al. A non-fucosylated human antibody to CD19 with potent B-cell depletive activity for treatment of autoimmune diseases [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):692.
- Carnahan J, Stein R, Qu Z, Hess K, et al. Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol Immunol* 2007;44:1331–41.
- Carnahan J, Wang P, Kendall R, Chen C, et al. Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vitro properties. *Clin Cancer Res* 2003;9:3982S–90S.
- Carson DA, Chen PP, Kipps TJ. New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 1991;87:379–83.
- Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol* 2003;171:1684–90.
- Chen J, McLean PA, Neel BG, Okunade G, et al. CD22 attenuates calcium signaling by potentiating plasma membrane calcium-ATPase activity. *Nat Immunol* 2004;5:651–7.
- Coca A, Sanz I. B cell depletion in lupus and Sjogren's syndrome: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:483–8.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–806.
- Cohen Y, Polliack A, Zelig O, Goldfarb A. Monotherapy with rituximab induces rapid remission of recurrent cold agglutinin-mediated hemolytic anemia in a patient with indolent lympho-plasmacytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1405–8.
- Cyster JG, Ngo VN, Ekland EH, Gunn MD, et al. Chemokines and B-cell homing to follicles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;246:87–92.
- Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:4142–50.
- Davis JC Jr., Totoritis MC, Rosenberg J, Sklenar TA, et al. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:95–101.
- Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:235–46.
- Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, et al. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *J Exp Med* 2000;192:953–64.
- Dorner T, Burmester GR. New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:263–8.

26. Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R74.
27. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
28. El FD, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1769–72.
29. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–1400.
30. Emery P, Rigby WF, Combe B, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): Results of a phase III randomized controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl 9):364.
31. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, et al.; American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727–35.
32. Fu YX, Huang G, Wang Y, Chaplin DD. B lymphocytes induce the formation of follicular dendritic cell clusters in a lymphotoxin alpha-dependent fashion. *J Exp Med* 1998;187:1009–18.
33. Furie R, Looney RJ, Rovin B, Latinis KM, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): Results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1149.
34. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R109.
35. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143–51.
36. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Giudice JD, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2652–61.
37. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2008;80(Suppl 69):3–8.
38. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, et al. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol* 1998;51:364–9.
39. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrere F, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999–1004.
40. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586–99.
41. Harris DP, Haynes L, Sayles PC, Duso DK, et al. Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nat Immunol* 2000;1:475–82.
42. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88.
43. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:609–15.
44. Heyzer-Williams IJ, Heyzer-Williams MG. Memory B cell evolution: B cell biology. *Adv Exp Med Biol* 2007;596:31–45.
45. Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry* 1993;14:196–204.
46. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, et al. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis* 2008;67:450–7.
47. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545–52.
48. Julia A, Barcelo M, Erra A, Palacio C, et al. Identification of candidate genes for rituximab response in rheumatoid arthritis patients by microarray expression profiling in blood cells. *Pharmacogenomics* 2009;10:1697–708.
49. Kalunian KC, Davis JC Jr., Merrill JT, Totoritis MC, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3251–8.
50. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216–21.
51. Kohn LD, Harii N. Thyrotropin receptor autoantibodies (TSHRabs): epitopes, origins and clinical significance. *Autoimmunity* 2003;36:331–7.
52. Lang B, Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:336–40.
53. Li Y, Chen F, Putt M, Koo YK, et al. B cell depletion with anti-CD79 mAbs ameliorates autoimmune disease in MRL/lpr mice. *J Immunol* 2008;181:2961–72.
54. Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol* 2008;20:332–8.
55. Mack GS. CD20 blockers eye crowded rheumatology market. *Nat Biotechnol* 2008;26:1053–4.
56. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol* 2009;9:491–502.
57. Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol* 2001;19:662–74.
58. Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol* 2006;24:467–96.
59. Matsumoto M, Fu YX, Molina H, Chaplin DD. Lymphotoxin-alpha-deficient and TNF receptor-I-deficient mice define developmental and functional characteristics of germinal centers. *Immunol Rev* 1997;156:137–44.
60. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, et al. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest* 2008;118:3420–30.
61. Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol* 2008;29:34–40.
62. Merrill JT, Newwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus (SLE): Results from the randomized, double-blind phase II/III study EXPLORER [abstract L12]. *Arthritis Rheum* 2008;58:S4029.
63. Metlay JP, Pure E, Steinman RM. Control of the immune response at the level of antigen-presenting cells: a comparison of the function of dendritic cells and B lymphocytes. *Adv Immunol* 1989;47:45–116.
64. Milani C, Castillo J, Veltuzumab, an anti-CD20 mAb for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:200–7.
65. Mirabet M, Barrabes JA, Quiroga A, Garcia-Dorado D. Platelet proaggregatory effects of CD40L monoclonal antibody. *Mol Immunol* 2008;45:937–44.
66. Mongini PK, Inman JK, Han H, Kalled SL, et al. Innate immunity and human B cell clonal expansion: effects on the recirculating B2 subpopulation. *J Immunol* 2005;175:6143–54.
67. Munafo A, Priestley A, Nestorov I, Visich J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of atacept in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:647–56.
68. Muraguchi A, Nishimoto H, Kawamura N, Hori A, et al. B cell-derived BCGF functions as autocrine growth factor(s) in normal and transformed B lymphocytes. *J Immunol* 1986;137:179–86.
69. Nestorov I, Munafo A, Papisoulitis O, Visich J. Pharmacokinetics and biological activity of atacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:406–17.
70. Nestorov I, Papisoulitis O, Pena Rossi C, Munafo A. Pharmacokinetics and immunoglobulin response of subcutaneous and intravenous atacept in patients with systemic lupus erythematosus. *J Pharm Sci* 2010;99:524–38.
71. Neubert K, Meister S, Moser K, Weisel F, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* 2008;14:748–55.
72. Østergaard M, Baslund B, Rigby W, Rojkovich B, et al. Ofatumumab (HUMAX-CD20), a fully human CD20 monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis. Early results from an ongoing, double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial [abstract OP0232]. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):124.
73. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;141:545–8.
74. Pawluczko AW, Beurskens FJ, Beum PV, Lindorfer MA, et al. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs of atumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. *J Immunol* 2009;183:749–58.
75. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, Yakusevich V, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:547–55.
76. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859–66.

77. Petri M, Hobbs K, Gordon C, Strand V, et al. Clinically meaningful improvements with epratuzumab (anti-CD22 mAb targeting B-cells) in patients (Pts) with moderate/severe SLE flares: Results from 2 randomized controlled trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1087.
78. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-50.
79. Poe JC, Fujimoto M, Jansen PJ, Miller AS, et al. CD22 forms a quaternary complex with SHIP, Grb2, and Shc. A pathway for regulation of B lymphocyte antigen receptor-induced calcium flux. *J Biol Chem* 2000;275:17420-7.
80. Polyak MJ, Li H, Shariat N, Deans JP. CD20 homo-oligomers physically associate with the B cell antigen receptor. Dissociation upon receptor engagement and recruitment of phosphoproteins and calmodulin-binding proteins. *J Biol Chem* 2008;283:18545-52.
81. Pongratz G, Straub RH. The B cell, arthritis, and the sympathetic nervous system. *Brain Behav Immun* 2009 [Epub ahead of print].
82. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:626-30.
83. Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, Martin PJ, et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* 1987;69:584-91.
84. Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, Bernstein I. Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood* 1994;83:1390-7.
85. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1557-9.
86. Ramanujam M, Davidson A. BAFF blockade for systemic lupus erythematosus: will the promise be fulfilled? *Immunol Rev* 2008;223:156-74.
87. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:1566-75.
88. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:550-7.
89. Shimomura Y, Mizoguchi E, Sugimoto K, Kibe R, et al. Regulatory role of B-1 B cells in chronic colitis. *Int Immunol* 2008;20:729-37.
90. Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood* 2005;105:4390-8.
91. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009.
92. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R129.
93. Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: A randomized controlled trial (RAVE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):550.
94. Stromatt S, Chopiak V, Dvoretzkiy L, Koshukova G, et al. Sustained safety and efficacy of TRU-015 with continued retreatment of rheumatoid arthritis subjects following a phase 2B study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):403.
95. Stromatt S, Chopiak V, Dvoretzkiy L, Koshukova G, et al. TRU-015 improves rheumatoid arthritis disease activity after first course of retreatment following phase 2b study [abstract OP-0028]. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):77.
96. Tak PP, Rigby WFC, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, et al. Rituximab in combination with methotrexate (MTX) significantly inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early active RA who are naïve to MTX: A randomized active comparator placebo-controlled trial (IMAGE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):636.
97. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, et al. Atacept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum* 2008;58:61-72.
98. Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol* 2001;167:1072-80.
99. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
100. Tedder TF. CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:572-7.
101. Tokoyoda K, Zehentmeier S, Chang HD, Radbruch A. Organization and maintenance of immunological memory by stroma niches. *Eur J Immunol* 2009;39:2095-9.
102. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of CD40-CD154 interactions in autoimmunity and the benefit of disrupting this pathway. *Autoimmunity* 2004;37:457-64.
103. Vallerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, Zhou W, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R167.
104. Van Bavel CC, Fenton KA, Rekvig OP, van der Vlag J, et al. Glomerular targets of nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:1892-9.
105. Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-11.
106. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone E, et al. Long-term safety of Rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trials and retreatment population [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl 9):361.
107. Voll R, Hiepe F. Depletion of plasma cells - a novel strategy in the therapy of systemic lupus erythematosus in mice and man. *Z Rheumatol* 2009;68:150-3.
108. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.
109. Zaja F, Vianelli N, Battista M, Sperotto A, et al. Earlier administration of Rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Exp Hematol* 2006;34:571-2.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

# Ambulant erworbene untere Atemwegsinfektionen/ambulant erworbene Pneumonien bei erwachsenen Patienten

## Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management: Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie

Im Jahr 2005 wurde im Namen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ Deutschland die Leitlinie „Ambulant erworbene Pneumonie/untere Atemwegsinfektionen“ publiziert. Im Juli 2009 wurde die aktualisierte Version der Leitlinie fertiggestellt, in der die zwischen 02/2004 und 12/2007 neu erschienene Literatur berücksichtigt wird. Evidenz und Empfehlungsgrade wurden nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) klassifiziert. Wesentliche Inhalte der Leitlinie, vor allem zur Diagnostik und antimikrobiellen Therapie, sind hier zusammengefasst.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:60-7.*

Ziel der aktuellen S3-Leitlinie [1, 2] ist es, zur Etablierung von Standards in der Diagnostik und Therapie von ambulant erworbenen Pneumonien/unteren Atemwegsinfektionen beizutragen, die einen rationalen Einsatz antimikrobieller und antiviraler Arzneistoffe sicherstellen und der Entwicklung von Resistenzen entgegenwirken.

Die Leitlinie umfasst die Aspekte Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management von akuten unteren Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung [AECOPD], Influenza und andere akute virale Atemwegsinfektionen). Der Schwerpunkt liegt auf der ambulant erworbenen Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP). Diese ist definiert als akute mikrobielle Infektion des Lungparenchyms und angrenzender Organe, die im privaten oder beruflichen Umfeld – also nicht während eines stationären Aufenthalts (nosokomiale Pneumonie) oder innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung – erworben wurde.

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten ohne Abwehrschwäche und schließt auch Patienten in Alten- und Pflegeeinrichtungen ein. Sie gilt nicht für Patienten mit primären oder sekundären Immundefekten sowie für Patienten mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose.

### Epidemiologie

Die *ambulant erworbene Pneumonie (CAP)* ist die weltweit am häufigsten registrierte Infektionskrankheit. Nach Daten der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) werden jährlich etwa 200 000 Patienten aufgrund einer CAP stationär behandelt. Bei einer Hospitalisierungsrate von 30 bis 50% kann folglich von insgesamt etwa 400 000 bis 600 000 Fällen pro Jahr ausgegangen werden. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter. Wäh-

rend die Letalität bei ambulant behandelbarer CAP gering ist (0,6%; Quelle: CAPNETZ), liegt sie im stationären Bereich mit 13,7 bis 14,4% deutlich höher (Quelle: BQS).

Zur Häufigkeit *akuter Exazerbationen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (AECOPD)* in Deutschland liegen keine verlässlichen Daten vor – man geht von 0,6 bis 2,7 Exazerbationen pro Patient und Jahr aus.

### Erregerspektrum

#### Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Das Erregerspektrum der CAP variiert in Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren wie Region, Jahreszeit, lokale epidemiologische Situation, untersuchte Patientenpopulation oder eingesetzte diagnostische Methoden. In Deutschland werden Daten von CAPNETZ zufolge bis zu 50% der ambulanten und stationären CAP-Fälle durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht. Deutlich seltener sind durch *Mycobacterium pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* oder *Legionella* spp. hervorgerufene CAP. *Pseudomonas aeruginosa* ist als Erreger der CAP in Deutschland von untergeordneter Bedeutung. Eine *virale* Ursache fand sich in der deutschen CAPNETZ-Studie bei 11,6% der Patienten mit mikrobiologisch gesicherter CAP. Virale CAP werden am häufigsten durch Influenzaviren verursacht, aber auch das Respiratory Syncytial Virus (RSV), Adeno-, Corona-, Parainfluenza-, Entero- und humane Metapneumoviren (HMP-Viren) spielen eine Rolle. Beim Nachweis einer viralen CAP findet sich oftmals auch eine zusätzliche bakterielle Infektion, meist mit *S. pneumoniae* oder *S. aureus*.

Dr. med. Mirjam Tessmer, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: [mtessmer@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:mtessmer@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

### Akute Exazerbation einer COPD (AECOPD)

Etwa die Hälfte der AECOPD haben eine infektiöse Ursache; in bis zu 75 % der Fälle können Viren nachgewiesen werden. Neben Influenzaviren kommen vor allem RSV, Rhino-, Corona- und HMP-Viren vor, seltener Parainfluenza- und Adenoviren. In 20 % der Fälle ist die Exazerbation durch mehrere Viren bedingt. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*. Die Bedeutung von Chlamydien und Legionellen bei der AECOPD ist unklar. In 20–30 % der Fälle kann die Ursache der Infektion nicht gefunden werden.

### Symptomatik und Untersuchungsbefunde

Infektionen der unteren Atemwege können sich durch *Symptome* wie allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Husten, eitriger Auswurf, Dyspnoe, Myalgien oder Arthralgien bemerkbar machen. Allerdings sind diese Symptome unspezifisch und erlauben keine Abgrenzung einer CAP von einer anderen Infektion der unteren Atemwege.

Mögliche *Untersuchungsbefunde* bei CAP sind Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, Tachykardie, abgeschwächter Klopfeschall bei ausgedehnten Infiltrationen oder Pleuraerguss, Bronchialatmen oder fein- bis mittelblasige klingende ohrnahe Rasselgeräusche. Letztere haben einen relativ hohen negativen Prädiktionswert – sind keine Rasselgeräusche vorhanden, ist eine CAP eher unwahrscheinlich. Da keiner dieser Untersuchungsbefunde zur Diagnosestellung ausreicht, wird aus differenzialdiagnostischen Überlegungen oder bei Vorliegen folgender Faktoren eine Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen empfohlen (Empfehlungsgrad B): lokalisierter Auskultationsbefund, klinischer Verdacht auf CAP, vorhandene Komorbiditäten, schwere Erkrankung mit Beeinträchtigung vitaler Funktionen. Stellen sich Patienten aufgrund einer akuten unteren Atemwegsinfektion in der Klinik vor, sollte grundsätzlich eine Röntgenthoraxaufnahme angefertigt werden (Empfehlungsgrad B).

### Diagnostik

#### Mikrobiologische Diagnostik

Zur Diagnostik schnell wachsender Erreger der CAP werden Mikroskopie und Kultur eingesetzt. Untersucht werden können Sputum (makroskopisch eitriges, sonst häufig Kontamination mit der physiologischen Mund-Rachen-Flora!), mittels bronchioalveolärer Lavage (BAL) oder Biopsie gewonnenes Material, Pleuraflüssigkeit oder Blutkulturen.

#### Mikroskopische Sputumdiagnostik

Erfüllt eine Sputumprobe die zytologischen Qualitätskriterien (> 25 Granulozyten, < 10 [bis 25] Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld bei 100-facher Vergrößerung), liegt die Sensitivität der mikroskopischen Untersuchung bei bis zu 85%; die Spezifität wird mit > 80 % angegeben. Allerdings spielt bei der Beurteilung von Gram-Präparaten auch die Erfahrung des Untersuchers eine große Rolle.

#### Kultureller Nachweis

Der Erregernachweis aus Blutkulturen gilt als diagnostisch beweisend, wohingegen beim Nachweis aus Atemwegs-

Empfehlungsgrad	Beschreibung (innerhalb des Empfehlungsgrads nach abnehmendem Evidenzgrad genannt)
A	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT), durch eine geeignet geplante RCT oder gemäß Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien, durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. < 80 % Follow-up), durch Outcome-Research-Studien, durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontroll-Studien oder durch eine Fall-Kontroll-Studie
C	Evidenz durch Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mäßiger Qualität
D	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

materialien nicht sicher zwischen Besiedelung und Infektion unterschieden werden kann. Hauptprobleme bei der kulturellen Diagnostik sind die lange Dauer (in der Regel 24–48 h) und die geringe Sensitivität (z. B. aufgrund von Entnahmefehlern, ungeeignetem Probenmaterial, vorausgegangener Antibiotikatherapie oder zu langer Transportzeit). Allerdings ist die Kultur das einzige Verfahren, das eine Resistenztestung der Erreger erlaubt.

#### Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin

Der Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin wird derzeit nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B), da der klinische Nutzen begrenzt ist (der Erreger liegt im antimikrobiellen Spektrum der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie) und bei negativem Testergebnis eine Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

#### Diagnostik spezieller Erreger

Bei Verdacht auf eine *Legionelleninfektion* wird der Antigen-nachweis aus dem Urin als Methode der Wahl empfohlen (Empfehlungsgrad B). Die Sensitivität bei Reise-assoziierten Infektionen liegt bei etwa 94%, bei ambulant erworbenen Legionelleninfektionen zwischen 76 und 86% (Biotest-EIA und Binax-EIA). Der immunchromatographische Schnelltest (ICT) erreicht bei Infektionen mit Stämmen der Serogruppe 1 eine Sensitivität von 94%. Die Spezifität der drei Testverfahren liegt bei 99 bis 100%, so dass ein positives Ergebnis als beweisend für eine Legionelleninfektion gewertet werden kann. Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren sind für den Routine-Einsatz bislang nicht ausreichend validiert und standardisiert. Nicht empfohlen werden der Antikörper-Nachweis aus dem Serum sowie der direkte Immunfluoreszenztest aus Materialien der unteren Atemwege. Zur Klärung epidemiologischer Zusammenhänge müssen Kulturen angelegt werden.

Eine routinemäßige Untersuchung auf *Mycoplasma pneumoniae* bei Vorliegen einer CAP wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B). Bei ausreichender Validierung und Standardisierung des Testverfahrens ist die PCR aus dem Rachenabstrich am besten für die Diagnostik einer *M. pneumoniae*-Pneumonie geeignet.

Eine routinemäßige Untersuchung auf *Chlamydomytila pneumoniae* wird bei Vorliegen einer ambulant erworbenen In-

Tab.1. Empfehlungen zur Diagnostik bei AECOPD und CAP/sCAP

Mikrobiologie	Diagnostische Maßnahmen (Empfehlungsgrad)	
	Bildgebung	Sonstige Maßnahmen
<b>AECOPD:</b>		
Bei $\geq 3$ Exazerbationen/Jahr, Therapieversagen u./o. besonders schwerem Verlauf mit Verdacht auf multiresistente Bakterien Sputumdiagnostik (makroskopisch purulentes Sputum, Transport und Untersuchung innerhalb von 2–4 h nach Gewinnung): Gramfärbung, Bakterienkultur mit Resistenztestung (C)		Anamnese und eingehende klinische Untersuchung (→ zunehmende Atemnot?, vermehrt Husten?, Sputummenge erhöht u./o. Zunahme der Viskosität u./o. gelb-grüne Verfärbung des Auswurfs?, Engegefühl in der Brust?, zentrale Zyanose?, periphere Ödeme?, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur?)
<b>CAP bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren (d. h. keine schweren Begleiterkrankungen, keine Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, stabiler klinischer Zustand):</b>		
Bei leichter CAP nicht empfohlen (A)	Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (B)	– Anamnese und eingehende klinische Untersuchung mit Bestimmung des CRB-65-Index (s. <b>Kasten</b> ) (B) – Ggf. Labor (z. B. Blutbild, Creatinin, Harnstoff) (A)
<b>CAP bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren (d. h. Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, Bewohner von Pflegeheimen, chronische internistische oder neurologische Begleiterkrankungen):</b>		
– Nicht generell indiziert (A) – Bei vorangegangener Antibiotikatherapie, struktureller Lungenerkrankung oder rezidivierender Pneumonie Gramfärbung/Bakterienkultur mit Resistenztestung aus Sputum oder BAL-Material in Erwägung ziehen (A) – Abnahme von Blutkulturen wegen geringer therapeutischer Konsequenz nicht empfohlen (A)	Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (A)	– Anamnese und eingehende klinische Untersuchung – Je nach Grunderkrankungen des Patienten eventuell umfangreichere Labordiagnostik als bei CAP-Patienten ohne Risikofaktoren (A)
<b>CAP bei hospitalisierten Patienten auf Normalstation:</b>		
– Abnahme von 2 Blutkulturen (also $2 \times 2$ Flaschen) von verschiedenen Stellen im Abstand von wenigen Minuten, möglichst vor Beginn der Antibiotikatherapie (C) – Diagnostische Pleurapunktion (B) bei Vorliegen eines Ergusses $> 5$ cm in der lateralen Röntgenaufnahme obligat (Ausschluss Pleuraempyem) → pH-Wert?, Eiweißgehalt?, Gramfärbung, Bakterienkultur – L-pneumophila-Antigentest (Serogruppe 1) aus dem Urin (B) (Sensitivität $> 90\%$ ) – Sputumdiagnostik nur empfohlen bei purulentem Sputum, wenn der Patient nicht antimikrobiell vorbehandelt wurde und wenn die logistischen Voraussetzungen erfüllt sind (Transport und Verarbeitung innerhalb von 2–4 h nach Gewinnung)	Obligat: Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (→ Pleuraergüsse oder multilobäre Infiltrate sind prognostisch ungünstige Zeichen) (B)	– Anamnese und eingehende klinische Untersuchung (Hinweise auf ein spezielles Erregerspektrum?) (B): -- Vorangegangene Antibiotikatherapie? → mögliche Infektion durch resistente Erreger nach Therapie mit Beta-Lactamen, Makroliden, Fluorchinolonen oder Cephalosporinen -- Reiseanamnese → Infektion mit Legionella spp. -- Alter? → vermehrt gramnegative Erreger bei $> 65$ -Jährigen -- Unterbringung in Alten-/Pflegeeinrichtungen oder vorangegangener Krankenhausaufenthalt? → vermehrt Infektionen mit multi-/resistenten Enterobacteriaceae und S. aureus bzw. Aspirationspneumonie -- Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung? → vermehrt Infektionen mit H. influenzae, S. aureus und P. aeruginosa -- Tierkontakte? → Vögel: C. psittaci, Schafe: C. burnetii -- Vorangegangene Therapie mit Glucocorticoiden? → vermehrt Infektionen mit P. aeruginosa und Legionella spp. – Labor: (A): Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, CRP oder Procalcitonin im Serum bei Aufnahme und nach 3–5 Tagen, arterielle oder kapilläre Blutgase oder Sauerstoffsättigung (→ $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg bei Aufnahme ist Risikofaktor für Therapieversagen); (B): Elektrolyte, Serumcreatinin, Serumharnstoff, Blutzucker, Transaminasen, $\gamma$ -GT
<b>sCAP mit Betreuung auf einer Intensiv- oder Intermediärstation bzw. mit intensivierter Überwachung</b>		
– Abnahme von 2 Blutkulturen (also $2 \times 2$ Flaschen) von verschiedenen Stellen im Abstand von wenigen Minuten, möglichst vor Beginn der Antibiotikatherapie (B, da bakteriämische Verläufe häufiger) – Diagnostische Pleurapunktion (B) bei Vorliegen eines Ergusses $> 5$ cm in der lateralen Röntgenaufnahme obligat (Ausschluss Pleuraempyem) → pH-Wert?, Eiweißgehalt?, Gramfärbung, Bakterienkultur – L-pneumophila-Antigentest (Serogruppe 1) aus dem Urin (B) (Sensitivität $> 90\%$ ; positives Ergebnis hat Konsequenzen für Therapiedauer) – Sputum oder Trachealsekret → Mikroskopie, Kultur und Resistenztestung (logistische Voraussetzungen [s. o.] müssen erfüllt sein!) (B) – Bronchoskopie (BAL, geschützte Bürste) bei immunsupprimierten Patienten, bei Verdacht auf Infektion mit einem seltenen Erreger und zum Ausschluss einer Bronchusstenose (B)	Obligat: Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (→ Pleuraergüsse oder multilobäre Infiltrate sind prognostisch ungünstige Zeichen) (B)	Anamnese und laborchemische Diagnostik: Empfehlungen entsprechen prinzipiell denen bei CAP-Patienten auf Normalstation, allerdings können je nach Schweregrad der Erkrankungen weitere diagnostische Maßnahmen zur Überwachung bestimmter Organfunktionen indiziert sein; Bestimmung von Procalcitonin zur Verlaufskontrolle (erhöhte Werte an Tag 1 sowie fehlender Abfall von Tag 1 bis Tag 3 sind prognostisch ungünstig, bei fehlendem Abfall mögliches Therapieversagen oder sekundäre infektiöse Komplikationen bedenken)

AECOPD: akute Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD); CAP: ambulant erworbene Pneumonie; sCAP: schwere CAP; BAL: bronchoalveoläre Lavage; CT: Computertomographie; CRP: C-reaktives Protein;  $\text{PaO}_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $\gamma$ -GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

fektion der unteren Atemwege ebenfalls nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B), da es bislang keine diagnostische Methode der Wahl gibt. Wird eine Diagnostik für erforderlich gehalten, sollte entweder ein Mikroimmunfluoreszenztest oder eine PCR aus respiratorischem Material durchgeführt werden.

Auch eine routinemäßige Untersuchung auf *respiratorische Viren* wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B). Für Empfehlungen zur aktuellen Influenza-Situation verweist die Leitlinie auf das Robert-Koch-Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de)), die WHO ([www.who.int](http://www.who.int)) und die CDC (Centers for Disease Control and Prevention; [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).

### Diagnostisches Vorgehen bei AECOPD oder CAP

Die bei einer akuten Exazerbation einer COPD oder bei ambulant erworbenen Pneumonien empfohlenen diagnostischen Maßnahmen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

## Therapie der Non-CAP

### Akute Bronchitis

Ein antibiotische Behandlung wird nicht empfohlen, da es sich in der Regel um virale Infektionen handelt (Empfehlungsgrad A). Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder bei schwerem und >7 Tage andauerndem Verlauf kann eine Antibiotikatherapie im Einzelfall in Abhängigkeit vom klinischen Befund erwogen werden (C).

### Influenzainfektion

Bei Infektionen mit milderem Verlauf wird eine antivirale Therapie nicht generell empfohlen (Empfehlungsgrad D), da sie mit hohen Kosten und der Möglichkeit der Resistenzentwicklung einhergeht und die Krankheitsdauer um lediglich 1 bis 1,5 Tage zu verkürzen vermag. Insbesondere bei Risikopatienten (z. B. ältere Patienten mit Grunderkrankungen) ist eine antivirale Therapie jedoch sinnvoll und sollte auf den Influenza-Subtyp abgestimmt werden. Empfohlen werden Neuraminidase-Inhibitoren (Zanamivir oder Oseltamivir), spätestens 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Das nur gegen Influenzavirus A wirksame Amantadin wird aufgrund seiner Toxizität und der raschen Resistenzentwicklung nicht empfohlen.

### Akute Exazerbation einer COPD (AECOPD)

Den Empfehlungen der Leitlinie liegt folgende Unterteilung der AECOPD zugrunde (nach Stockley):

- **Typ 1:** Zunahme der Dyspnoe und ggf. auch der Sputummenge
- **Typ 2:** Zunahme der Dyspnoe und ggf. auch der Sputummenge und Vorliegen eitrigen Sputums

Die Auswahl des Antibiotikums sollte sich nach dem Schweregrad der Erkrankung richten (Einteilung nach der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD der Bundesärztekammer 2007). Bei Patienten mit AECOPD und einer vorbestehenden Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) > 50% des Sollwerts liegen meist Infektionen mit *S. pneumoniae* oder *H. influenzae* vor, wogegen Beta-Lactam-Antibiotika und – mit Einschränkungen – auch neuere Makrolide gut wirksam sind. Bei einer  $FEV_1$  < 50% und bei Patienten mit häufigen Exazerbationen finden sich häufig Enterobacteriaceae, die

Tab. 2. Antibiotikatherapie bei AECOPD: Indikationen und entsprechende Therapieempfehlungen (Empfehlungsgrad C)

Substanzen	Dosierung oral (pro Tag)	Dosierung i. v. (pro Tag)	Therapiedauer
<b>Bei leichtgradiger AECOPD (ambulante Therapie) mit Stockley Typ 2 und COPD GOLD-Stadium III oder IV (<math>FEV_1</math> &lt; 50%/Soll)*</b>			
<b>Mittel der Wahl</b>			
– Amoxicillin	≥ 70 kg: 3 × 1,0 g < 70 kg: 3 × 750 mg		7 Tage
<b>Alternativen</b>			
– Azithromycin	1 × 500 mg		3 Tage
– Clarithromycin	2 × 500 mg		7 Tage
– Roxithromycin	1 × 300 mg		7 Tage
– Doxycyclin	1 × 200 mg initial, dann ≥ 70 kg: 1 × 200 mg < 70 kg: 1 × 100 mg		7 Tage
<b>Bei mittelschwerer und schwergradiger AECOPD (hospitalisierte Patienten auf Normal- bzw. Intensivstation) mit Stockley Typ 2 ohne bekannte Kolonisation durch <i>P. aeruginosa</i>, ohne Bronchiektasen, ohne Beatmung bzw. ohne individuellen <i>P. aeruginosa</i>-Nachweis*</b>			
<b>Mittel der Wahl</b>			
– Amoxicillin + Clavulansäure	≥ 70 kg: 3 × 875/125 mg < 70 kg: 2 × 875/125 mg	3 × 2,2 g	7 Tage
– Sultamicillin	2 × 750 mg		7 Tage
– Ampicillin + Sulbactam		3 × 3,0 g	7 Tage
– Ceftriaxon		1 × 2,0 g	7 Tage
– Cefotaxim		3 × 2,0 g	7 Tage
<b>Alternativen**</b>			
– Levofloxacin	1 × 500 mg	1 × 500 mg	5 Tage
– Moxifloxacin	1 × 400 mg	1 × 400 mg	5 Tage
<b>Bei AECOPD mit Stockley Typ 2 mit bekannter Kolonisation durch <i>P. aeruginosa</i> bzw. mit Bronchiektasen bzw. mit individuellem <i>P. aeruginosa</i>-Nachweis sowie bei beatmeten Patienten*</b>			
– Piperacillin/Tazobactam		3 × 4,5 g	8 Tage
– Cefepim		3 × 2,0 g	8 Tage
– Ceftazidim***		3 × 2,0 g	8 Tage
– Imipenem		3 × 1,0 g	8 Tage
– Meropenem		3 × 1,0 g	8 Tage
– Levofloxacin	2 × 500 mg	2 × 500 mg	8 Tage
– Ciprofloxacin***	2 × 750 mg	3 × 400 mg	8 Tage

\*Wesentliches Entscheidungskriterium zwischen den genannten Alternativen ist eine vorausgegangene Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen → es wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzklasse empfohlen

\*\*Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit der anderen Substanzen

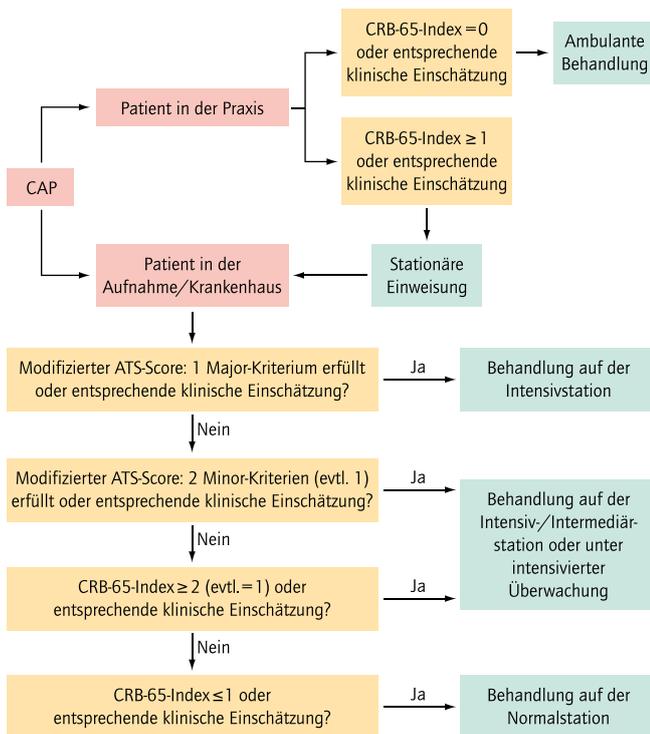
\*\*\*Ciprofloxacin und Ceftazidim in Kombination mit einer pneumokokkenwirksamen Substanz

mit Aminopenicillinen plus Beta-Lactamase-Inhibitor, Cephalosporinen der Gruppen 2 und 3 oder mit Fluorchinolonen behandelt werden sollten. Therapieempfehlungen samt Dosierungen und empfohlener Therapiedauer sind in

**Tabelle 2** angegeben. Eine generelle begleitende inhalative Therapie mit Antibiotika wird nicht empfohlen, ist jedoch bei nachgewiesenermaßen vorliegenden Bronchiektasen zu erwägen (Empfehlungsgrad B). Zum Vorgehen bei Therapieversagen (persistierende Symptomatik trotz adäquater Therapie über mindestens 48–72 Stunden) liegen keine Studienergebnisse vor.

### Therapie und Management der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP/sCAP)

Um den Behandlungsort festlegen zu können, muss zunächst der Schweregrad der Pneumonie eingeschätzt werden. Neben der klinischen Beurteilung durch den Arzt sollte dazu der CRB-65-Index (s. **Kasten**) des Patienten bestimmt werden. Bei einem CRB-65-Index  $\geq 1$  sollte eine Krankenhausaufnahme erwogen werden (Empfehlungsgrad B). Ambulant behandelte Patienten (CRB-65=0) sollten innerhalb von 48(–72) Stunden erneut ärztlich gesehen und evaluiert werden (B). Falls zu diesem Zeitpunkt der klinische Zustand nicht gebessert und das Fieber nicht zurückgegangen ist, müssen Diagnose und Therapie überdacht und eine stationäre Aufnahme erwogen werden. Zur Entscheidung, ob eine Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS) erforderlich ist, sollte der modifizierte ATS-Score herangezogen werden (s. **Kasten**): Eine Behandlung auf einer Intensivstation wird empfohlen, wenn mindestens ein Major-Kriterium positiv ist. Sind mindestens zwei Minor-Kriterien erfüllt oder liegt ein CRB-65-Index  $\geq 2$  vor, wird eine intensivierete Überwachung (je nach Einrichtung ITS, Intermediärstation oder Normalstation mit entsprechender Überwachung) empfohlen (Empfehlungsgrad B). In **Abbildung 1** ist ein Algorithmus zur Risikoabschätzung dargestellt.



**Abb. 1.** Algorithmus zur Risikostratifizierung und Festlegung des Behandlungsorts bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) CRB-65-Index und modifizierter ATS-Score siehe **Kasten**

#### CRB-65-Index:

Folgende Kriterien werden geprüft:

- Bewusstseinstörung (confusion)?
- Atemfrequenz (respiratory rate)  $\geq 30$ /min?
- Diastolischer Blutdruck (blood pressure)  $\leq 60$  mm Hg/systolischer Blutdruck  $< 90$  mm Hg?
- Alter  $\geq 65$  Jahre?

Für jedes erfüllte Kriterium wird ein Punkt vergeben, die Gesamtpunktzahl entspricht dem Score.

#### Modifizierte ATS-Kriterien für eine sCAP:

**Major-Kriterien** (Bestimmung bei Aufnahme oder im Verlauf; positiv, wenn eine der beiden Variablen erfüllt ist):

- Intubation oder maschinelle Beatmung erforderlich
- Gabe von Vasopressoren  $> 4$  h erforderlich (septischer Schock)

**Minor-Kriterien** (Bestimmung bei Aufnahme; positiv, wenn zwei der drei Variablen erfüllt sind):

- Schwere respiratorische Insuffizienz ( $PaO_2/F_iO_2 < 250$ )
- Multilobäre Infiltrate in der Thorax-Röntgenaufnahme
- Systolischer Blutdruck  $< 90$  mm Hg

### Therapie der CAP/sCAP

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der Schwere der CAP. Die jeweiligen Empfehlungen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Bei hospitalisierten Patienten sollte so früh wie möglich nach der stationären Aufnahme mit einer antimikrobiellen Therapie begonnen werden. Der Therapiebeginn sollte nicht durch diagnostische Maßnahmen verzögert werden, da eine Verzögerung um mehr als 8 Stunden mit einer erhöhten Letalität einhergeht (Empfehlungsgrad B). Außerdem sollten die Antibiotika in den ersten Tagen parenteral verabreicht werden (Empfehlungsgrad B). Ausnahmen bilden die Fluorchinolone, die in Abhängigkeit vom klinischen Bild aufgrund ihrer hohen oralen Bioverfügbarkeit auch oral appliziert werden können, und Makrolide, wenn sie in Kombination mit parenteral verabreichten Beta-Lactamen gegeben werden. Nach parenteraler Initialtherapie sollte – auch bei schwer erkrankten Patienten – möglichst früh (z. B. nach 2–3 Tagen) auf eine orale Sequenztherapie umgestellt werden, sofern der Patient die nachfolgenden **Kriterien der klinischen Stabilität** erfüllt (Empfehlungsgrad A):

- Herzfrequenz  $\leq 100$ /min
- Atemfrequenz  $\leq 24$ /min
- Systolischer Blutdruck  $\geq 90$  mm Hg
- Körpertemperatur  $\leq 37,8^\circ C$
- Orale Nahrungsaufnahme möglich
- Bewusstseinszustand normal
- $PO_2 \geq 60$  mm Hg bzw.  $SaO_2 \geq 90\%$

und die orale Medikamenteneinnahme gesichert ist.

### Therapieversagen

#### Einteilung

Unter prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten ist die Unterteilung des primären Therapieversagens in die progrediente Pneumonie und die klinisch verzögert ansprechende Pneumonie sinnvoll. Von einer *progredienten Pneumonie* spricht man bei einer Zustandsverschlechterung mit Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz und/

Tab. 3. Therapieempfehlungen für ambulante Patienten mit CAP (ohne und mit Risikofaktoren), hospitalisierte CAP-Patienten und hospitalisierte sCAP-Patienten (ohne und mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame Therapie)

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer	Bemerkung
Wirkstoffe	Handelsnamen <sup>1</sup>		
<b>Therapieempfehlung für ambulante Patienten mit CAP ohne Risikofaktoren (d. h. keine schweren Begleiterkrankungen, keine Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, stabiler klinischer Zustand) (Empfehlungsgrad A):</b>			
Mittel der Wahl			
Aminopenicillin – Amoxicillin	z. B. Amoxyphen <sup>®</sup>	≥ 70 kg: 3 × 1 g oral < 70 kg: 3 × 750 mg oral	5–7 Tage
Alternativen			
Makrolid			
– Azithromycin	z. B. Zithromax <sup>®</sup>	1 × 500 mg oral	3 Tage
– Clarithromycin	z. B. Klacid <sup>®</sup>	2 × 500 mg oral	5–7 Tage
– Roxithromycin	z. B. Rulid <sup>®</sup>	1 × 300 mg oral	5–7 Tage
oder			
Tetracyclin			
– Doxycyclin	z. B. Doxycyclin AL	1 × 200 mg oral initial, ≥ 70 kg: 1 × 200 mg < 70 kg: 1 × 100 mg	5–7 Tage
<b>Therapieempfehlung für ambulante Patienten mit CAP mit Risikofaktoren (d. h. Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, Bewohner von Pflegeheimen, chronische internistische oder neurologische Begleiterkrankungen) (Empfehlungsgrad A):</b>			
Mittel der Wahl			
Beta-Lactam			
– Amoxicillin/Clavulan- säure	z. B. Augmentan <sup>®</sup>	2 × 875/125 mg oral	5–7 Tage
– Sultamicillin	Unacid <sup>®</sup> PD oral	2 × 750 mg oral	5–7 Tage
Alternative			
Fluorchinolone <sup>2</sup>			
– Levofloxacin	z. B. Tavanic <sup>®</sup>	1 × 500 mg oral	5–7 Tage
– Moxifloxacin	z. B. Avalox <sup>®</sup>	1 × 400 mg oral	5–7 Tage
			<sup>2</sup> Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit der anderen Substanzen
<b>Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten CAP-Patienten (Empfehlungsgrad A):</b>			
Beta-Lactam			
– Amoxicillin/Clavulan- säure	z. B. Augmentan <sup>®</sup>	3 × 2,2 g i. v.	5–7 Tage
– Ampicillin/Sulbactam	Unacid <sup>®</sup>	3 × 3,0 g i. v.	5–7 Tage
– Cefuroxim	z. B. Cefuroxim Fresenius	3 × 1,5 g i. v.	5–7 Tage
– Ceftriaxon	z. B. Rocephin <sup>®</sup>	1 × 2,0 g i. v.	5–7 Tage
– Cefotaxim	z. B. Claforan <sup>®</sup>	3 × 2,0 g i. v.	5–7 Tage
Mit oder ohne Makrolid <sup>3</sup>			5–7 Tage
Oder <sup>4</sup>			
Fluorchinolone <sup>5</sup>			
– Levofloxacin	z. B. Tavanic <sup>®</sup>	1 × 500 mg i. v.	5–7 Tage
– Moxifloxacin	z. B. Avalox <sup>®</sup>	1 × 400 mg i. v.	5–7 Tage
Oder bei ausgewählten Patienten <sup>6</sup>			
Carbapenem			
– Ertapenem	Invanz <sup>®</sup>	1 × 1,0 g i. v.	5–7 Tage
Mit oder ohne Makrolid <sup>3</sup>			5–7 Tage

<sup>1</sup>In der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 3. (Fortsetzung)

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer	Bemerkung
Wirkstoffe	Handelsnamen <sup>1</sup>		
<b>Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) ohne Indikation für eine gegen P. aeruginosa wirksame empirische Therapie (Empfehlungsgrad B):</b>			
Mittel der Wahl <sup>4</sup>			
Beta-Lactam			
- Piperacillin/Tazobactam	Tazobac®	3 × 4,5 g i. v.	8–10 Tage
- Ceftriaxon	z. B. Rocephin®	1 × 2,0 g i. v.	8–10 Tage
- Cefotaxim	z. B. Claforan®	3 × 2,0 g i. v.	8–10 Tage
- Ertapenem <sup>6</sup>	Invanz®	1 × 1,0 g i. v.	8–10 Tage
plus Makrolid <sup>7</sup>			8–10 Tage
Alternative <sup>4</sup>			
Fluorchinolon <sup>8</sup>			
- Levofloxacin	z. B. Tavanic®	2 × 500 mg i. v.	8–10 Tage
- Moxifloxacin	z. B. Avalox®	1 × 400 mg i. v.	8–10 Tage
<b>Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) mit Indikation für eine gegen P. aeruginosa wirksame empirische Therapie (Empfehlungsgrad B):</b>			
Pseudomonasaktives Beta-Lactam			
- Piperacillin/Tazobactam	Tazobac®	3 × 4,5 g i. v.	8–15 Tage
- Cefepim	Maxipime®	3 × 2,0 g i. v.	8–15 Tage
- Imipenem	Zienam®	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
- Meropenem	Meronem®	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
Plus Fluorchinolon			
- Levofloxacin	z. B. Tavanic®	2 × 500 mg i. v.	*
- Ciprofloxacin	z. B. Ciprobay®	3 × 400 mg i. v.	*
Oder <sup>9</sup> plus Aminoglykosid und Makrolid <sup>10</sup>			
Amikacin	Amikacin Fresenius	15 mg/kg KG i. v.	3 Tage*
Gentamicin	z. B. Refobacin®	5–7 mg/kg KG i. v. <sup>11</sup>	3 Tage*
Tobramycin	Gernebcin®	5–7 mg/kg KG i. v. <sup>11</sup>	3 Tage*

<sup>1</sup>In der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt.

oder einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks trotz empirischer antimikrobieller Therapie. Etwa 5 bis 10% der hospitalisierten Patienten mit CAP entwickeln eine progrediente Pneumonie. Der Progress tritt meist in den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn ein und geht mit einer hohen Letalität einher. Eine verzögert ansprechende Pneumonie liegt vor, wenn nach 72 Stunden antimikrobieller Therapie noch keine klinische Stabilität erreicht wurde. Ein Therapieversagen kann infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen haben; in etwa zwei Dritteln der Fälle liegt eine Infektion vor. Kommt es erst nach mehr als 72 Stunden nach Therapiebeginn zu einem Progress, liegt häufig eine nosokomiale Superinfektion oder eine nichtinfektiöse Ursache vor.

**Diagnostisches Vorgehen bei Therapieversagen**

Das empfohlene (B) diagnostische Vorgehen umfasst eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung, die Beachtung epidemiologischer Daten, den Ausschluss einer

Infektion außerhalb des Respirationstrakts sowie die Überprüfung der bisherigen Therapie. Weiterhin können im Einzelfall folgende Untersuchungen indiziert sein:

- Mikrobiologische Sputumdiagnostik (Gramfärbung, Bakterienkultur mit Resistenztestung, in Abhängigkeit von der Vorgeschichte spezielle Färbungen und Kulturen)
- Entnahme von zwei Blutkulturen
- Bronchoskopie mit BAL (→ Gramfärbung und quantitative Bakterienkultur mit Resistenztestung, in Abhängigkeit von der Vorgeschichte spezielle Färbungen und Kulturen)
- L-pneumophila-Antigentest (Serogruppe 1) aus dem Urin
- Antikörpernachweis gegen M. pneumoniae
- Diagnostische Pleurapunktion bei Vorliegen eines Ergusses > 5 cm in der lateralen Röntgenthoraxaufnahme (→ Gramfärbung, Bakterienkultur mit Resistenztestung, in Abhängigkeit von der Vorgeschichte spezielle Färbungen und Kulturen, pH-Wert, Gesamteiweiß)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- CT der Lunge/transthorakale Echokardiographie
- Transbronchiale bzw. -thorakale Lungenbiopsie/Video-assistierte Thorakoskopie
- Ausschluss einer Immunsuppression (z. B. HIV)
- Procalcitonin-Bestimmung im Serum

#### Therapie bei Therapieversagen

Therapeutische Möglichkeiten bei Therapieversagen sind:

- Bei nicht leitliniengerechter Initialtherapie sofortige Umstellung auf eine Therapie, die den Empfehlungen der Leitlinie entspricht (Tab. 3)
- Wechsel der Substanzklasse bei Verdacht auf Vorliegen einer Resistenz
- Überprüfung der bisherigen Therapie auf eventuelle Lücken im antimikrobiellen Spektrum
- Wechsel auf parenterale Applikation
- Kombination mehrerer Antibiotika

Eine Wirksamkeit gegen *S. pneumoniae* sollte weiterhin gewährleistet sein und es sollten Kombinationstherapien mit einem breiten Spektrum gewählt werden, das auch *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *Legionella* spp. und Anaerobier einschließt. Potenzielle Kombinationspartner sind in Tabelle 4 angegeben.

### Besondere Verlaufsformen der CAP

#### Pleuraerguss

Therapieziele bei parapneumonischem Pleuraerguss sind Kontrolle der Infektion, Drainage des Ergusses, (Re-)Expansion der Lunge und Vermeidung der Pleuraschwartenbildung. Zur antimikrobiellen Therapie gibt es keine kontrollierten Studien – die kalkulierte Antibiotikatherapie sollte gegen grampositive Kokken, gramnegative Erreger (ggf. auch *P. aeruginosa*) und Anaerobier wirksam sein und initial parenteral verabreicht werden. Die Therapie sollte mindestens bis zur kompletten Drainage des infizierten Ergusses fortgeführt werden, oftmals sind mehrwöchige Therapiedauern erforderlich. Möglichkeiten zur Drainage des Ergusses sind je nach Ausprägung des Befunds Entlastungspunktion, Anlage einer Thoraxsaugdrainage mit/ohne lokale Fibrinolyse, Video-assistierte Thorakoskopie mit anschließender Thoraxsaugdrainage oder chirurgische Exploration.

#### Aspirationspneumonie

Eine Aspiration ist ein Risikofaktor für eine Infektion mit Enterobacteriaceae. Eine kalkulierte Antibiotikatherapie sollte diese Erreger daher berücksichtigen. Darüber hinaus spielen möglicherweise auch Anaerobier eine Rolle, weshalb eine Kombinationstherapie aus einem Beta-Lactam-Antibiotikum und einem Beta-Lactamase-Inhibitor empfohlen wird (Empfehlungsgrad D). Alternativen sind ein Carbapenem (Ertapenem), das Fluorchinolon Moxifloxacin oder die Kombination Cephalosporin (Cefotaxim, Ceftriaxon) plus Clindamycin.

#### Lungenabszess

Lungenabszesse sind fast ausschließlich infektiös bedingt, wobei Bakterien die größte Rolle spielen. Es handelt sich überwiegend um bakterielle Mischinfektionen, in 20 bis

Tab. 4. Potenzielle Kombinationspartner für die Therapie bei Therapieversagen

Substanzklasse	Substanz
Ausreichend pseudomonas-wirksame Beta-Lactame:	Piperacillin, Imipenem, Meropenem, Cefepim, Ceftazidim (cave: keine ausreichende Wirksamkeit gegen <i>S. pneumoniae</i> und <i>S. aureus</i> )
Ausreichend pseudomonas-wirksame Fluorchinolone:	Ciprofloxacin, Levofloxacin
Ausreichend pneumokokken-wirksame Fluorchinolone:	Moxifloxacin, Levofloxacin
Parenterale Makrolide	
Aminoglykoside	

90% der Fälle werden Anaerobier nachgewiesen. Zur Behandlung werden folgende Kombinationstherapien empfohlen (Empfehlungsgrad B):

- Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Hemmer oder
- Clindamycin (3 bis 4 × 600 mg/d) plus Cephalosporin (Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim)

Die Therapiedauer muss individuell festgelegt werden, die Behandlung sollte aber bis zur vollständigen Rückbildung der Abszeshöhle und der begleitenden Infiltrate fortgeführt werden. In der Regel bedeutet das eine Therapiedauer von 4 bis 8 Wochen. Bei Ansprechen (klinisch und röntgenologisch) kann nach initialer parenteraler Applikation auf eine orale Therapie umgestellt werden.

### Sonstiges

Weitere Aspekte, mit denen sich die Leitlinie befasst, sind:

- Besonderheiten der Therapie der CAP bei bekanntem Erreger (*Legionellen*, *Chlamydien* und *Mykoplasmen*, ambulant erworbener Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Coxiella burnetii*)
- Prävention der CAP
- Pharmakoökonomie
- CAP als terminales Ereignis bei hohem Lebensalter und/oder schwerer fortgeschrittener Komorbidität

#### Quellen

1. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Chemother J* 2009;18:189–251.
2. Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. AWMF online; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 082/001.

# Klinische Studie

## Akute Thromboembolien

### Dabigatran vergleichbar gut wirksam und verträglich wie Warfarin

Der direkte orale Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) ist bei Patienten mit akuten Thromboembolien vergleichbar gut wirksam und verträglich wie der Vitamin-K-Antagonist Warfarin. Dabigatran kann jedoch in einer festen Dosis eingenommen werden und erfordert kein regelmäßiges Monitoring. Dies ergab die von Prof. Dr. Sam Schulman, Ontario (Kanada), beim ASH-Kongress 2009 vorgestellte RE-COVER-Studie, die zeitgleich auch im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Von venösen Thromboembolien (VTE) sind pro Jahr 1 bis 2 Erwachsene/1 000 betroffen, die schwerste Komplikation ist eine Lungenembolie. Die VTE ist nach Herzinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste vaskulär bedingte Todesursache. Standard der Therapie ist derzeit eine rasch wirkende parenterale Antikoagulation über 5 bis 7 Tage, gefolgt von einer mindestens dreimonatigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten, wie Warfarin oder Phenprocoumon. Vitamin-K-Antagonisten sind allerdings recht schwierig zu handhaben, sie haben ein enges therapeutisches Fenster, das eine regelmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich macht.

Dabigatran ist ein oral applizierbarer, direkter Thrombinhemmer mit einer Halbwertszeit von 12 bis 17 Stunden. Seine Bioverfügbarkeit liegt bei 6,5% und es wird zu etwa 80% renal ausgeschieden. Nach oraler Gabe tritt die gerinnungshemmende Wirkung rasch

ein, sie ist vorhersehbar und konsistent über die Dauer der Therapie. Eine regelmäßige Kontrolle der Patienten ist nicht erforderlich.

#### Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden RE-COVER-Studie wurden bei 2539 Patienten in 228 Zentren in 29 Ländern mit akuter symptomatischer VTE im Bein und/oder Lungenembolie Wirkungen und Verträglichkeit einer sechsmonatigen Therapie mit Dabigatran und Warfarin verglichen. Nach der Diagnose wurden die Patienten zunächst initial über 5 bis 10 Tage mit Heparin intravenös oder niedermolekularem Heparin subkutan behandelt, dann randomisiert über sechs Monate mit Dabigatran (150 mg zweimal täglich, n=1274) oder Warfarin (Ziel-INR 2,0 bis 3,0; n=1265). Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeit von erneuten symptomatischen VTE und von VTE-bedingten Todesfällen.

Tab. 1. Wirksamkeitsendpunkte in der RE-COVER-Studie

	Dabigatran (n=1 274)	Warfarin (n=1 265)	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall)
<b>Primärer Endpunkt (VTE und Tod wegen VTE) [n (%)]</b>			
Während der Studie	30 (2,4)	27 (2,1)	1,10 (0,65–1,84)
Während der Studie plus 30 Tage Nachbeobachtung	34 (2,7)	32 (2,5)	1,05 (0,65–1,70)
<b>Sekundäre Endpunkte [n (%)]</b>			
Symptomatische tiefe Venenthrombosen	16 (1,3)	18 (1,4)	0,87 (0,44–1,71)
Symptomatische nichttödliche Lungenembolien	13 (1,0)	7 (0,6)	1,85 (0,74–4,64)
Tod wegen venöser Thromboembolien	1 (0,1)	3 (0,2)	0,33 (0,03–3,15)
Alle Todesfälle	21 (1,6)	21 (1,7)	0,98 (0,53–1,79)

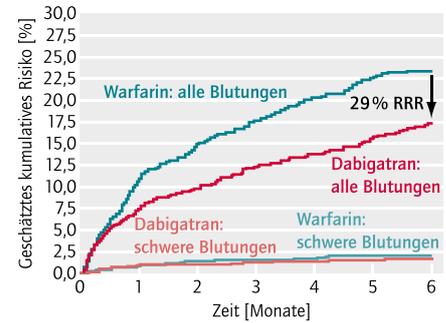


Abb. 1. RE-COVER-Studie: Risiko für eine schwere Blutung oder für eine Blutung jeder Art bei Behandlung mit Warfarin und Dabigatran. RRR: relative Risikoreduktion

Die Studie sollte die Nichtunterlegenheit von Dabigatran belegen.

#### Ergebnisse

Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar, das mittlere Alter der Patienten lag bei 55 Jahren, der mittlere Körpermassenindex bei 28,5. Rund 69% hatten zuvor eine tiefe Venenthrombose, 21,3% eine Lungenembolie und 9,6% der Patienten beide Ereignisse erlitten. Etwa 90% hatten als parenterale Therapie ein niedermolekulares Heparin erhalten. Die Patienten wurden im Mittel 163,5 Tage mit Dabigatran oder Warfarin behandelt. Die Compliance lag in beiden Gruppen bei etwa 98%. Die Patienten der Warfarin-Gruppe waren durchschnittlich 59,9% der Behandlungszeit im therapeutisch angestrebten INR-Bereich.

Nach sechs Monaten war bei 30 Patienten (2,4%) in der Dabigatran-Gruppe und bei 27 Patienten (2,1%) in der Warfarin-Gruppe eine erneute VTE aufgetreten. Der primäre Endpunkt, die Nichtunterlegenheit von Dabigatran, war damit erreicht (Hazard-Ratio 1,10;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Auch in den sekundären Endpunkten wie Häufigkeit symptomatischer VTE oder Lungenembolien oder VTE-bedingter Todesfälle unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Tab. 1).

Schwere Blutungen waren mit 1,6% in der Dabigatran-Gruppe und 1,9% in der Warfarin-Gruppe vergleichbar häufig, während Dabigatran in Bezug auf Blutungen aller Schweregrade eine relative Risikoreduktion um 29% be-

wirkte (Abb. 1). Unter den weiteren Nebenwirkungen waren Dyspepsien mit 2,9% signifikant häufiger in der Dabigatran-Gruppe als in der Warfarin-Gruppe mit 0,6%. Die Ursache hierfür ist bislang unklar. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine kardiotoxische oder lebertoxische Wirkung des Thrombinhemmers.

**Fazit**

Nach den Ergebnissen dieser Studie steht nun mit Dabigatran eine Alternative zu Warfarin für die Behandlung von Patienten mit akuten VTE zur Verfügung, die vergleichbar wirksam und verträglich, jedoch einfacher zu handhaben ist.

**Quellen**

Schulman S, et al. Dabigatran etexilat versus warfarin in the treatment of venous thromboembolism. Plenary Session, Vortrag Nr. 1, 51<sup>th</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009.  
 Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**EINSTEIN-Extension-Studie**

**Rivaroxaban senkt Risiko für erneute Thromboembolie signifikant**

Der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto®) senkte in der Langzeitprävention das relative Risiko für wiederholte venöse Thromboembolien (VTE) bei Patienten nach tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie im Vergleich zu Placebo signifikant um 82%. Dies zeigten die von Prof. Dr. Harry Roger Büller, Amsterdam, beim ASH-Kongress im Dezember 2009 in New Orleans als Late-Breaker-Vortrag präsentierten Daten der EINSTEIN-Extension-Studie.

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit hoher oraler Bioverfügbarkeit und raschem Wirkungseintritt. Seine Halbwertszeit liegt zwischen 7 und 11 Stunden. Etwa ein Drittel der Substanz wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, zwei Drittel werden metabolisiert und dann je zur Hälfte renal und über die Fäzes ausgeschieden.

EINSTEIN ist ein globales klinisches Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban, das aus drei Einzelstudien mit insgesamt rund 8000 Patienten besteht. In der EINSTEIN-Extension-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban in der Sekundärprophylaxe von wiederkehrenden symptomatischen venösen Thromboembolien im Vergleich zu Placebo untersucht.

**Studiendesign**

In die doppelblinde Phase-III-Studie wurden Patienten aufgenommen, die wegen einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie über 6 oder 12 Monate mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder mit Rivaroxaban behandelt worden waren und bei denen unklar war, ob die Therapie weitergeführt oder gestoppt werden sollte. Sie erhielten randomisiert über weitere 6 oder 12 Monate einmal täglich 20 mg Rivaroxaban (n=602) oder Placebo (n=594). Die Studie war ereignisgesteu-

ert (n=30). Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren symptomatische rezidivierende venöse Thromboembolien, also rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien sowie Todesfälle, bei denen eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden konnte.

**Ergebnisse**

Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 58 Jahre alt, 58% waren Männer. In der Placebo-Gruppe hatten 8% und in der Rivaroxaban-Gruppe 6% eine Creatinin-Clearance <50 ml/min. Rund 60% wurden wegen einer tiefen Venenthrombose, rund 40% wegen einer Lungenembolie ohne oder mit tiefer Venenthrombose antikoaguliert. Der primäre Endpunkt trat bei 42 Patienten (7,1%) der Placebo-Gruppe und

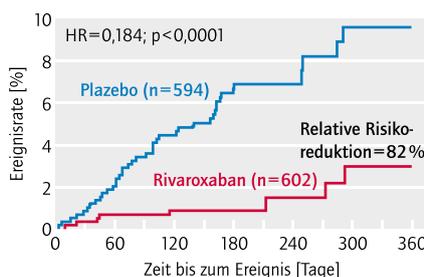


Abb. 1. Primärer Endpunkt rezidivierende symptomatische venöse Thromboembolien in der EINSTEIN-Extension-Studie [nach Büller]

bei 8 Patienten (1,3%) der Rivaroxaban-Gruppe auf. Der Faktor-Xa-Inhibitor senkte also das Risiko für eine wiederholte venöse Thromboembolie um 82% im Vergleich zu Placebo (Hazard-Ratio 0,184; p<0,0001), die Number needed to treat (NNT) beträgt 15 (Abb. 1).

Primärer Verträglichkeitsendpunkt waren schwere Blutungen, die im Rivaroxaban-Arm bei 4 Patienten (0,7%) auftraten. In drei Fällen handelte es sich um gastrointestinale Blutungen, in einem Fall um eine Menorrhagie. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe, in der keine schweren Blutungen beobachtet wurden (p=0,11).

Schwere und klinisch relevante weniger schwere Blutungen waren in der Rivaroxaban-Gruppe mit 6% signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe mit 1,2%. Es gab keinerlei Hinweise auf leber- oder kardiotoxische Wirkungen. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban waren in allen Subgruppen vergleichbar, sie waren beispielsweise unabhängig vom Körpergewicht und von der Creatinin-Clearance.

**Fazit**

Mit 20 mg Rivaroxaban täglich steht nun eine einfach zu handhabende Option zur Verfügung, mit der die Sekundärprophylaxe bei Patienten nach einer venösen Thromboembolie über die bisher empfohlene Therapiedauer hinaus weitergeführt werden kann.

**Quelle**

Büller HR, et al. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The Einstein-Extension Study. Vortrag LB-02. 51<sup>th</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5.-8.12.2009.

Susanne Heinzl, Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Therapiehinweise

## Pharmakovigilanz

### Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapielevanten Arzneimittelwechselwirkungen

#### Einfluss von Clarithromycin auf die Pharmakokinetik von oral appliziertem S-Ketamin

Orales S-Ketamin (Rezepturarzneimittel) wird als ein Adjuvans in der Behandlung von ansonsten therapieresistenten neuropathischen und Karzinomschmerzen eingesetzt. Es wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 3A4 zu seinem Metaboliten Norketamin demethyliert. Norketamin selbst besitzt eine geringere Wirkung als die Muttersubstanz. Möglicherweise können durch Arzneimittelinteraktionen die schmerzstillenden und anderen Wirkungen von S-Ketamin verändert werden. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung einer CYP3A-Enzymhemmung durch Clarithromycin auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oral appliziertem S-Ketamin zu untersuchen.

#### Studiendesign

Zehn gesunde Probanden wurden in einer randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie für vier Tage mit oralem Clarithromycin oder Placebo vorbehandelt. An Tag 4 nahmen sie zusätzlich eine orale Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht S-Ketamin in Form eines Sirups ein. Die Plasmakonzentrationen von Ketamin und Norketamin wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen. Die schmerzstillenden Wirkungen wurden in einem Cold-Pressor-Test ausgewertet, die psychomotorischen Wirkungen wurden über 12 Stunden verfolgt.

#### Ergebnisse

Verglichen mit Placebo war unter Clarithromycin die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Ketamin um das 3,6-Fache erhöht ( $p < 0,001$ ), die mittlere AUC (area under the curve,

Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Ketamin um das 2,6-Fache ( $p = 0,001$ ). Die mittlere AUC des CYP3A-Metaboliten Norketamin war bei Einnahme von Clarithromycin um 54% geringer als unter Placebo ( $p = 0,004$ ). Von den Probanden wurden die Effekte von S-Ketamin in einer Selbsteinschätzung als stärker empfunden ( $p < 0,05$ ), was sich jedoch in den Tests auf Analgesie und Verhaltensänderungen nicht nachweisen ließ.

#### Fazit

Bei der gleichzeitigen Gabe von oralem Clarithromycin und oralem S-Ketamin kommt es zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von S-Ketamin. Dies ist Folge der Hemmung der CYP3A-vermittelten N-Demethylierung von Ketamin. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

#### Quelle

Hagelberg NM, et al. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. Eur J Pain 2009; [Epub ahead of print].

#### Itraconazol-induzierte Torsade-de-pointes-Tachykardie bei gleichzeitiger Gabe mit Methadon

Methadon wird zur Substitutionsbehandlung bei Heroinabhängigkeit oft in hohen Dosen eingesetzt. Der Wirkstoff wird in der Leber metabolisiert (hauptsächlich durch CYP3A4) und zum größten Teil in Form von Metaboliten über Galle und Harn ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Methadon ist individuell unterschiedlich. Die Substanz weist eine lange Halbwertszeit auf; bei längerfristiger Verabreichung kann diese zwischen

13 und 47 Stunden liegen. Methadon gilt als relativ gut verträglich. Es vermag jedoch bei Vorliegen von anderen Risikofaktoren Kammer-tachykardien auszulösen.

In einem Fallreport wurde das Auftreten von Torsade de pointes, einer lebensbedrohlichen Arrhythmie, beschrieben. Eine heroinabhängige Patientin, die mit Methadon substituiert wurde, erhielt zur Behandlung einer Vaginalcandidose Itraconazol. Nach der Einnahme von zwei Dosen à 200 mg Itraconazol traten Brustschmerzen und eine Synkope auf, woraufhin die Patientin notfallmäßig stationär aufgenommen werden musste. Das EKG ergab verlängerte frequenzkorrigierte QT-Intervalle, die in Torsaden übergingen. Die Patientin wurde kardial überwacht und nach dem Absetzen von Itraconazol normalisierte sich das EKG.

Die schwere Arrhythmie ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Folge einer Arzneimittelinteraktion, da die Patientin ansonsten keine Risikofaktoren aufwies. Da sowohl Methadon als auch Itraconazol QT-Verlängerungen hervorrufen kann, könnte es sich hier um eine pharmakodynamische Interaktion handeln. Da Itraconazol auch ein starker Hemmstoff von CYP3A4 ist, ist auch eine pharmakokinetische Interaktion sehr wahrscheinlich.

#### Fazit

Bei Patienten unter Methadon-Substitutionstherapie sollte bei der Verordnung anderer Arzneistoffe auf mögliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen geachtet werden, um mögliche fatale kardiale Arrhythmien zu vermeiden.

#### Quelle

NoorZurani MH, et al. Itraconazole-induced Torsade de Pointes in a patient receiving methadone substitution therapy. Drug Alcohol Rev 2009;28:688–90.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,  
Wiesbaden

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## CSE-Hemmer

### Pleiotrope Effekte in der Hämatonkologie nutzbar?

CSE-Hemmer haben neben der lipidsenkenden Wirkung eine Reihe pleiotroper Effekte, unter anderem wirken sie antiproliferativ auf Tumor- und glatte Muskelzellen. Nach Daten aus offenen und experimentellen Studien, die beim Kongress der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2009 vorgestellt wurden, können CSE-Hemmer zum Beispiel das Risiko für eine schwere Graft-versus-Host-Reaktion verringern oder eventuell den Verlauf einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) günstig beeinflussen.

#### Chronische myeloische Leukämie

Oh et al. (Seoul, Korea) konnten in vitro und in Tierversuchen zeigen, dass Simvastatin Imatinib-empfindliche und -resistente CML-Zellen abtötete. Die Kombination von Imatinib und Simvastatin wirkte sogar synergistisch.

#### Knochenmarktransplantation

Am Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle (USA) untersuchten Rotta et al. bei 567 Patienten, wie sich die Einnahme von CSE-Hemmern bei Spendern und Empfängern von allogenen Knochenmarktransplantaten auf das Risiko für eine schwere Graft-versus-Host-Erkrankung (GvH) auswirkte. CSE-Hemmer waren von 16 Empfängern und 75 Spendern sowie in 12 Fällen von Spender und Empfänger eingenommen worden. Die Analyse ergab, dass das Risiko für eine schwere GvH-Erkrankung signifikant verringert wurde, wenn der Spender oder wenn Spender und Empfänger CSE-Hemmer einnahmen. Nahm nur der Empfänger einen CSE-Hemmer ein, veränderte sich das Risiko nicht. Allerdings profitierten vom Schutz des CSE-Hemmers nur die Empfänger, die eine Ciclosporin-haltige Immunsuppression erhielten.

#### ZNS-Lymphome

Eine retrospektive Auswertung von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen von Ciminello et al. (Boston, USA) zeigte, dass Patienten, die CSE-Hemmer einnahmen (n=21), eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen ( $p < 0,005$ ) sowie ein

signifikant verlängertes Gesamtüberleben ( $p = 0,04$ ) im Vergleich zu Patienten ohne CSE-Hemmer (n=19) aufwiesen.

#### Chronische lymphatische Leukämie

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen CSE-Hemmer einnahmen, hatten einen besseren klinischen Verlauf als Patienten, die den Lipidsenker nicht einnahmen. Dies ergab eine Untersuchung von Friedman et al. (Durham, USA), an der 355 CLL-Patienten teilnahmen. Von diesen hatten 65 zum Zeitpunkt

#### Imatinib bei CML

### Achtjahres-Daten zeigen anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die 8-Jahres-Daten der IRIS-Studie (International randomized interferon vs. STI571), die beim Kongress der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2009 vorgestellt wurden, belegen, dass das Ansprechen von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) auf den Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) erhalten bleibt. Im Verlauf der Behandlung ergaben sich keine neuen Sicherheitsprobleme.

Mit der Zulassung von Imatinib hat sich die Prognose von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) entscheidend verbessert. Eine Grundlage für die Zulassung war die IRIS-Studie, in der 1 106 Patienten mit neu diagnostizierter CML randomisiert mit Imatinib (400 mg/d; n=553) oder

der Diagnosestellung einen CSE-Hemmer eingenommen, 189 nicht und von 81 Patienten waren keine entsprechenden Daten verfügbar.

#### Kommentar

Alle diese Effekte müssen allerdings noch in systematischen klinischen Studien weiter untersucht und an größeren Patientengruppen bestätigt werden, um beurteilen zu können, inwieweit sie in der Hämatonkologie tatsächlich nutzbar sind.

#### Quellen

- 51<sup>th</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009:
- Oh B, et al. In vitro and in vivo study of synergistic effect of imatinib and simvastatin in chronic myelogenous leukemia. Poster 2202.
- Rotta M, et al. Donor statin treatment protects against severe acute graft-versus-host disease after related allogeneic hematopoietic cell transplantation. Poster 2227.
- Ciminello L, et al. Statin use improves overall survival and time to treatment failure in patients with primary CNS lymphoma. Poster 2496.
- Friedman DR, et al. Influence of statin therapy on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. Poster 2344.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

nach acht Jahren Beobachtungszeit die Ergebnisse einer Analyse der 553 Patienten vorgelegt, die Imatinib als primäre Therapie erhalten hatten.

Von den 553 Patienten hatten 304 (55,0%) die Therapie über acht Jahre weitergeführt, 45% hatten die Imatinib-Behandlung abgebrochen, davon 13,9% wegen unzureichender Wirkungen und 5,4% wegen unerwünschter Wirkungen. 83% der Patienten hatten eine komplette zytogenetische Remission

(CCyR) erreicht. Das Gesamtüberleben der mit Imatinib behandelten Patienten betrug 85%, wenn alle Todesursachen eingeschlossen wurden. Wurde nur die CML als Todesursache berücksichtigt, überlebten sogar 93% der Patienten. Ein ereignisfreies Überleben wurde nach acht Jahren bei 81% der Patienten registriert. Von Jahr 7 auf Jahr 8 wurden drei Ereignisse beobachtet: Bei einem Patienten schritt die Erkrankung von der chronischen Phase

in die akzelerierte Phase/Blastenkrise fort, zwei weitere Patienten starben an nicht durch die CML bedingten Ursachen (Abb. 1).

Bei Patienten, die früh nach Behandlungsbeginn ein stabiles zytogenetisches Ansprechen erreichten, blieb dieses mit höherer Wahrscheinlichkeit über die gesamte Behandlungszeit erhalten als bei Patienten mit weniger gutem frühen zytogenetischen Ansprechen. Patienten mit suboptimalem Ansprechen innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate haben eine schlechtere Prognose, bei ihnen sollte ein Wechsel der Therapie überlegt werden.

Das Verträglichkeitsprofil von Imatinib änderte sich im Lauf der acht Jahre Behandlung nicht.

#### Quelle

Deininger M, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Poster 1126. 51<sup>st</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

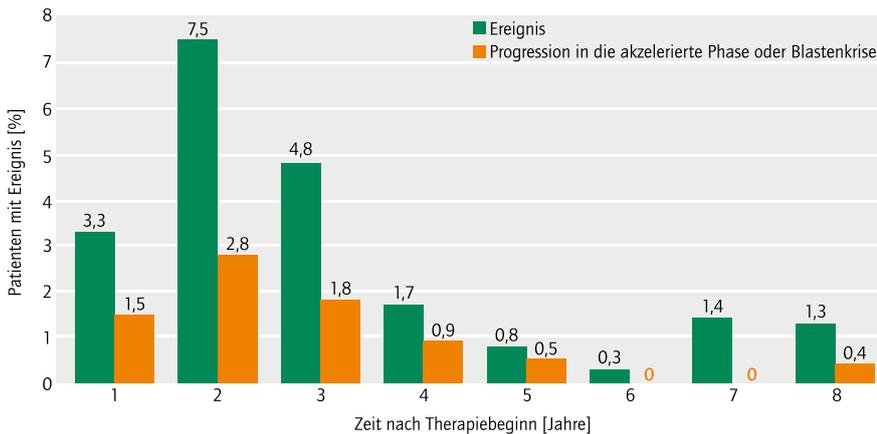


Abb. 1. Jährliche Ereignisraten im Imatinib-Arm der IRIS-Langzeitstudie. Als Ereignis galt ein Verlust des kompletten hämatologischen Ansprechens, des guten zytogenetischen Ansprechens, eine Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise oder Tod während der Behandlung [nach Deininger]

## Chronisch-lymphatische Leukämie

### Rituximab in der Erstlinientherapie und bei Rezidiv in Kombination mit Chemotherapie

Die Zulassung des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®) wurde im Februar und September 2009 erweitert, er kann nun bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit Chemotherapie sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei rezidivierender oder refraktärer Erkrankung eingesetzt werden. Die Zulassungserweiterungen basieren auf den Daten der REACH- und der CLL8-Studie, die bei einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG am 17. September 2009 in Köln vorgestellt wurden.

Die CLL ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen. Sie geht in der Regel mit uncharakteristischen Symptomen einher und schreitet nur langsam fort. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 und 70 Jahren. Nach *Binet* wird die Erkrankung in drei Stadien A, B und C eingeteilt. Im Stadium A ist die Prognose der Patienten sehr gut, in der Regel ist keine Therapie erforderlich. In den fortgeschrittenen Stadien B und C wird die Prognose deutlich schlechter, im Stadium

C überleben Patienten ohne Therapie nur ein bis zwei Jahre.

Mit der Einführung des gegen das Oberflächenprotein CD20 gerichteten Antikörpers Rituximab wurde die Therapie von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen erheblich verbessert. Dies ist nun auch für die CLL nachgewiesen.

#### REACH-Studie

Die REACH-Studie ist eine internationale randomisierte Studie, an der 552 Patienten mit rezidivierender oder

therapierefraktärer CLL teilnahmen. Sie wurde an 88 Prüfzentren in 17 Ländern durchgeführt. Verglichen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> im ersten, dann 500 mg/m<sup>2</sup> in den Zyklen 2 bis 6) in Kombination mit einer Chemotherapie (Fludarabin und Cyclophosphamid) mit Chemotherapie allein. Die Patienten hatten bereits eine Therapie, meist mit Alkylanzien, jedoch ohne Rituximab oder Fludarabin/Cyclophosphamid erhalten. Sie waren in einem guten Allgemeinzustand.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Patienten waren im Median zwischen 62 und 63 Jahre alt, die meisten befanden sich im Stadium B nach *Binet*. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,3 Monaten hatte sich das PFS durch die zusätzliche Gabe von Rituximab signifikant um 10 Monate verbessert (Abb. 1). Die Gesamtüberlebensrate kann derzeit noch nicht angegeben werden.

Die Gesamtansprechrate stieg durch die Zugabe von Rituximab signifikant von

58 auf 70% ( $p = 0,034$ ), die kompletten Remissionen nahmen von 13 auf 24% zu ( $p = 0,0007$ ). Die Wirksamkeit von Rituximab war unabhängig vom Binet-Stadium, von der Art der Vortherapie, vom Mutationsstatus und von der Zytogenetik. Patienten mit 17p-Deletion sprachen allerdings auf die Chemotherapie ohne und mit Rituximab kaum an. Es handelt sich um eine schwer behandelbare Gruppe mit schlechter Prognose.

Unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar häufig.

### CLL8-Studie

In der von der deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) initiierten CLL8-Studie wurden bei 817 unbehandelten CLL-Patienten Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> im ersten, dann 500 mg/m<sup>2</sup> in den Zyklen 2 bis 6) in Kombination mit einer Chemotherapie (Fludarabin und Cyclophosphamid) gegen Chemotherapie allein verglichen. Auch diese Patienten waren in gutem Allgemeinzustand. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, die Ansprechraten sowie

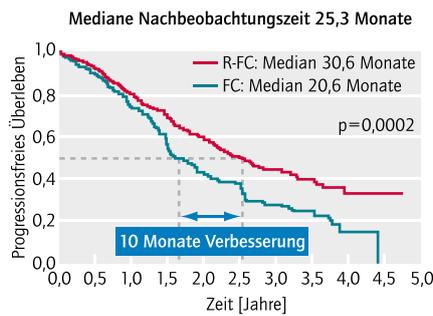


Abb. 1. REACH-Studie: Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL bei Behandlung mit Fludarabin/Cyclophosphamid ohne (FC) oder mit Rituximab (R-FC) [nach Robak]

die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen.

Das PFS wurde durch Rituximab-Zugabe signifikant um 10,5 Monate von 32,3 auf 42,8 Monate verlängert ( $p=0,000007$ ). Auch in der CLL8-Studie verdoppelte sich durch Rituximab die Zahl kompletter Remissionen annähernd von 22,9 auf 44,5%.

Eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) war nach drei Zyklen bei 34% der Rituximab-Gruppe und bei 6% der Chemotherapie-Gruppe erreicht, nach sechs Zyklen betragen die entsprechenden Werte 68 und 37%.

Auch zwei Monate nach Therapieende war eine MRD noch bei 66% der Patienten in der Rituximab-Gruppe im Vergleich zu 34% in der Kontrollgruppe nachweisbar.

Unerwünschte Wirkungen vom Schweregrad 3 und 4 waren in der Rituximab-Gruppe signifikant häufiger, vor allem traten mehr Neutropenien auf. Allerdings kam es nicht zu mehr Infektionen.

### Fazit

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien kann Rituximab plus Fludarabin/Cyclophosphamid als neuer Standard sowohl für die Rezidiv- als auch für die Ersttherapie fitter Patienten mit CLL angesehen werden.

### Quellen

- Prof. Dr. Michael Hallek, Dr. Barbara Eichhorst, Köln, Launch-Pressekonferenz „Neues zur Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie: Optionen in der Rezidivbehandlung“, Köln, 17. September 2009, veranstaltet von Roche Pharma AG.  
 Robak T, et al. Blood 2008;112: Abstract LBA-1.  
 Hallek M, et al. Blood 2008; 112: Abstract 325.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom

### Sunitinib weiterhin Standard in der Erstlinientherapie

Auch nach dem Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Ende Mai 2009 in Orlando, USA, bleibt Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) für die Mehrheit der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) Therapie der Wahl. Das zeigt ein Vergleich von Gesamtüberlebensdaten zur Erstlinientherapie beim mRCC vom ASCO 2009 und 2008, der im Juli 2009 auf einer Pressekonferenz von Pfizer Deutschland in Berlin vorgestellt wurde [1]. Darüber hinaus sprechen Studien dafür, dass eine Therapie mit Sunitinib möglichst lange in der Standarddosierung erfolgen sollte.

Unter Berücksichtigung von Überlebensdaten, Verträglichkeitsprofilen und praktischer Handhabung bleibt Sunitinib die bevorzugte Erstlinientherapie für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Diese Schlussfolgerung wurde aus Ergebnissen gezogen, die beim ASCO 2009 präsentiert wurden. Hier waren zwei aktuelle Auswertungen

vorgelegt worden, in denen Bevacizumab/Interferon alfa-2a (BEV/IFN; Avastin<sup>®</sup>/Roferon<sup>®</sup>-A) in der Erstlinientherapie des mRCC ein medianes Gesamtüberleben von 18,3 Monaten [7] beziehungsweise 23,3 Monaten [3] erzielte. Zu Sunitinib hatte es jedoch bereits auf dem ASCO 2008 eine Präsentation gegeben, in der das mediane Gesamtüberleben 26,4 Monate betrug

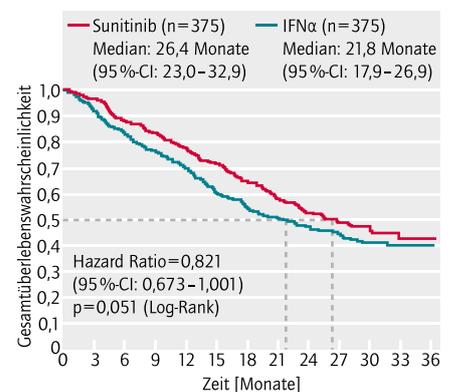


Abb. 1. Gesamtüberleben unter Sunitinib und Interferon alfa-2a (IFN $\alpha$ ) [nach Figlin et al. 2008]

[4] (Abb. 1). Auch bei der geschätzten 3-Jahres-Überlebensrate schnitt Sunitinib mit etwa 42% besser ab als BEV/IFN mit rund 31% bzw. 34%.

### Sequenztherapie

Daher bleibt Sunitinib bei niedrigem bis mittlerem Risiko nach den Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Therapie der ersten Wahl – also bei 80 bis 90% der Patienten.

Basierend auf dem aktuell empfohlenen Algorithmus zur Sequenztherapie beim mRCC wird die Therapie beispielsweise an der Berliner Charité mit Sunitinib begonnen, gefolgt von einem weiteren Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor wie Sorafenib (Nexavar®), da diese keine Kreuzresistenzen aufweisen. Anschließend kommt ein mTOR-Hemmer wie Temsirolimus (Torisel®) oder Everolimus (Afinitor®) zum Einsatz. Eine Alternative für die Erstlinientherapie ist BEV/IFN.

Patienten mit hohem Risiko nach den MSKCC-Kriterien erhalten Temsirolimus gefolgt von Sunitinib oder alternativ auch umgekehrt. Sind diese Optionen ausgeschöpft, werden die Patienten in eine Studie eingeschleust, bei BEV/IFN-Erstlinientherapie zum Beispiel in die derzeit noch offene Phase-III-Studie AXIS, die in der Zweitlinientherapie den neuen Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib mit Sorafenib vergleicht.

### Therapieoptimierung

Bei der Optimierung der Therapie mit Sunitinib spielen nach mehreren Stu-

dien die Therapiedauer, die Dosierung und das Nebenwirkungsmanagement eine wichtige Rolle. So nahm in der Zulassungsstudie die *Ansprechrate* gemäß RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) von der Interimsanalyse nach sechs Monaten [6] bis zur Endauswertung nach elf Monaten [4] von 31% auf 47% zu, die Anzahl der *kompletten Remissionen* stieg von 1 auf 11. Demnach profitieren die Patienten davon, wenn die Sunitinib-Therapie so lange wie möglich erfolgt. Da zudem die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben von den Medikamentenspiegeln abhängig waren [5], sollte die Standarddosis von 50 mg/Tag über vier Wochen, gefolgt von zwei Wochen Pause, *möglichst lange beibehalten* werden. Dies kann durch ein gezieltes Nebenwirkungsmanagement unterstützt werden.

Das Therapiemanagement hat auch einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität. Diese nahm in der erwähnten Studie von Figlin et al. in den ersten ein bis zwei Zyklen unter Sunitinib ab, stieg jedoch in den anschließenden neun Zyklen wieder kontinu-

ierlich, weil die Patienten besser mit den Nebenwirkungen umgehen konnten [2]. Zwei Beispiele von der Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M. zeigen, dass eine *Langzeittherapie* mit Sunitinib machbar und von Vorteil für die Patienten ist: In beiden Fällen konnte eine anhaltende partielle Remission sowie eine fortschreitende Regression der Metastasen erzielt und die Therapie in der Standarddosis über 43 bzw. 42 Monate fortgeführt werden.

### Quellen

1. Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin, Prof. Dr. med. Lothar Bergmann, Frankfurt a. M. Post-ASCO-Pressegespräch „Neue Datenlage zur RCC-Therapie ASCO 2009: Experten diskutieren die Implikationen für den klinischen Alltag“, Berlin, 1. Juli 2009, veranstaltet von Pfizer Deutschland.
2. Cella D, et al. J Clin Oncol 2008;26:3763–9.
3. Escudier BJ, et al. ASCO 2009:#5020.
4. Figlin RA, et al. J Clin Oncol 2008;26:256s, #5024.
5. Houk BE, et al. ECCO 2007:#4505.
6. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2006;24:930s, #LBA3.
7. Rini BI, et al. ASCO 2009:#LBA5019.

Petra Eiden,  
Berlin

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Tanja Liebing und  
Dr. Mirjam Tessmer  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

### Anzeigen

**Anzeigenleitung:** Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
**Objektbetreuung:** Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294  
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

### Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

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

### Hinweis

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



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerel GmbH + Co. KG, Augsburg  
StraÙe 722, 70329 Stuttgart