

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
24. Jahrgang · Heft 8
August 2006

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die Medikamentenverordnung ist ein Hochrisikoprozess! 265

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Johann D. Ringe, Leverkusen

Ibandronsäure 266

Monatlich zu applizierendes orales Bisphosphonat zur
Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Übersichten

Katinka Strube, Ulf Müller-Ladner und Walter Hermann, Bad Nauheim

Reisen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen 270

Mit Hinweisen für Schutzimpfungen und Immunsuppression

Ralf Lobmann, Magdeburg

Hypoglykämie bei Diabetikern 278

Prophylaxe und Therapie

Consensus

Haut- und Weichgewebeeinfektionen 284

Diagnose und Behandlung – Zusammenfassung der Leitlinie
der Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen

Thalidomid bei multiplem Myelom? 291

Referiert & kommentiert

Klinische Studien 293

FIELD-Studie: Fenofibrat bei Diabetes mellitus Typ 2

Hämoblastosen: Zielgerichtete Therapiestrategien

Schmerztherapie: Epidurale Glucocorticoide und Lokalanästhetika verhindern post-
herpetische Neuralgie nicht

Aus Forschung & Entwicklung 297

Arzneimittel in der klinischen Forschung: Therapie von Infektionen mit dem HI-Virus
Nierenzellkarzinom: Neue Therapieoption mit Sorafenib

Therapiehinweise 299

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten: Hochrisikopatienten profitieren von Tirofiban

Morbus Fabry: Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta

Schmerztherapie: Duloxetin bei Frauen mit Fibromyalgie wirksam

Interaktionen 302

Histondesacetylase-Hemmer: Potenzierung der antimykotischen Azol-Wirkung?

Impressum 302

Die Medikamentenverordnung ist ein Hochrisikoprozess!

Durch unerwünschte Arzneimittelereignisse sterben jährlich in Deutschland mehr Menschen als im Straßenverkehr. Diese Meldung kursiert seit vielen Jahren in regelmäßigen Abständen durch die Medien. Doch geändert hat sich, glaubt man den Experten, bisher kaum etwas. Das erschreckende Ausmaß des Problems „Arzneimittelsicherheit“ wird erkennbar, wenn man bedenkt, dass in Deutschland jährlich 470 Mio. Rezepte ausgestellt werden. In etwa 2 % der Fälle ist die Verordnung mit Arzneimittelproblemen verbunden. Wiederum 2,7 % davon erfordern sogar eine stationäre Behandlung, woraus sich insgesamt ein Kostenvolumen von 500 Mio. Euro errechnet. Sicherlich ist nicht jedes unerwünschte Arzneimittelereignis vermeidbar, aber doch die meisten. So konnte in einer französischen prospektiven Studie gezeigt werden, dass nur 15 % dieser unerwünschten Arzneimittelereignisse bei sorgfältiger Verordnung *nicht* hätten vermieden werden können. Die Zahlen in Deutschland dürften ähnlich sein.

Das Thema Medikationsfehler hat zweifellos viele Facetten. Schon die fehlende Überprüfung der Patient compliance ist ein Defizit, das sich im praktischen Alltag mit der bisher üblichen Dokumentation kaum beheben lassen dürfte. Ein besonders gravierendes Problem ist jedoch die *Doppelverordnung* und die Verordnung von Substanzen ohne Berücksichtigung von etwaigen *Kontraindikationen*. Auch eine falsche oder fehlende *Dosierungsangabe* oder die fehlende Berücksichtigung einer Niereninsuffizienz bei der Dosierung ist keine Seltenheit. Ein Beleg dafür, wie fatal eine fehlerhafte Kommunikation bezüglich einer Dosierungsempfehlung sein kann, ist das Beispiel einer Patientin, das vor einigen Jahren auch durch die Medien ging. Im Verlegungsbrief wurden lediglich 10 mg Methotrexat empfohlen, woraufhin die Substanz in der Rehabilitationsklinik täglich statt wöchentlich verabreicht wurde, was schließlich zum Tod der Patientin führte. Und eine Erhebung am Universitätsspital in Basel ergab, dass noch nicht einmal bei jedem dritten Patienten die aufgrund einer Niereninsuffizienz notwendige Dosisanpassung erfolgt.

Ein alltägliches Problem insbesondere bei älteren polymorbiden Patienten sind auch mögliche *Interaktionen* der eingesetzten Medikamente; denn mit der Zahl der Medikamente, die ein Patient einnimmt, steigt die Menge an Informationen, die der Arzt dazu im Kopf haben müsste. „Wollte ein Arzt bei circa 2000 verschreibungspflichtigen Substanzen, jährlich 40 neuen Stoffen und 6500 in den Fachinformationen beschriebenen Interaktionen alle verordnungsrelevanten Informationen im Kopf haben, dann wäre das so, als sollte er die Telefonauskunft für die Stadt München aus dem Gedächtnis machen“, so beschrieb Prof. Daniel Grandt, Chefarzt der Medizinischen Klinik I am Klinikum Saarbrücken, im Rahmen eines Symposiums anlässlich des diesjährigen Internistenkongresses die Dimension des Problems sehr anschaulich. Bei entsprechenden Umfragen hätten gut ausgebildete Ärzte maximal jede zweite mögliche Interaktion parat.

Gefahr erkannt, Gefahr gebannt? Keineswegs! Voraussetzung für Lösungsansätze ist zunächst einmal ein Problembewusstsein bei Ärzten mit einem sich daraus ergebenden neuen Fehlerverständnis, auch Fehlerkultur genannt. Zwingend erforderlich ist dann eine sorgfältige Dokumentation der Arzneimitteltherapie, und zwar mit Hilfe der Elektronik. Gerade die elektronische Verordnung im Rahmen der elektronischen Gesundheitskarte könnte dazu beitragen, das Arzneimittelrisiko drastisch zu senken. Bei der Medikamentenverordnung per Computer mit entsprechender Software wird nämlich eine neue Verordnung mit der bereits bestehenden dahingehend überprüft, ob Kontraindikationen, Dosisanpassungen oder Interaktionen zu berücksichtigen sind. Bei Problemen erfolgt automatisch eine entsprechende Warnung auf dem Bildschirm. Erste Erfahrungen in den USA haben gezeigt, dass durch die Einführung solcher Systeme die Häufigkeit von Medikationsfehlern um über 80 % gesenkt werden kann.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Ibandronsäure

Monatlich zu applizierendes orales Bisphosphonat zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Johann D. Ringe, Leverkusen

Bisphosphonate sind seit langem in der Therapie der Osteoporose fest etabliert. Sie haben in den vergangenen Jahren eine nachhaltige Evolution durchgemacht: Von der anfänglich täglichen Applikation unter Beachtung komplexer Einnahmевorschriften über die wöchentliche Applikation steht mit Ibandronsäure nun seit kurzer Zeit ein hoch wirksames Bisphosphonat zur Verfügung, welches nur noch einmal im Monat eingenommen werden muss. Die bisher vorliegenden Ergebnisse klinischer Studien belegen, dass mit Ibandronsäure ein effektives Therapeutikum zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung steht, dessen patientenfreundlicher Einnahmemodus wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Compliance beitragen wird.

Arzneimitteltherapie 2006;24:266–9.

Die Osteoporose ist die häufigste stoffwechselbedingte Knochenerkrankung. Jede dritte Frau über 50 Jahre leidet an einer Osteoporose [12]. Hochrechnungen sagen voraus, dass zwischen einem Drittel und der Hälfte aller Frauen in der Postmenopause im Lauf ihres Lebens mindestens eine Fraktur erleiden wird [8]. Allein in Europa und den USA sind 85 Millionen Menschen betroffen, wovon 80 % Frauen sind. Die demographische Entwicklung wird dazu führen, dass die Häufigkeit der Erkrankung in der nahen Zukunft weiter zunimmt.

Die Osteoporose beeinträchtigt erheblich die Lebensqualität und reduziert signifikant die Lebenserwartung. Im Allgemeinen kann man *primäre* (ohne Grunderkrankung) und *sekundäre Osteoporosen* (bei bestehender Grunderkrankung, z. B. langfristiger Glucocorticoid-Einnahme, schwerer Leber- oder Magen-Darm-Erkrankung) unterscheiden. Viele grundlegende Studien zeigen, dass nahezu allen Osteoporose-Formen eine *Störung des Knochenremodellings* als wichtigster ätiopathogenetischer Faktor zugrunde liegt. Neben dem Alter und dem Hormonhaushalt gelten falsche Ernährung, mangelnde körperliche

Bewegung, die längerfristige Einnahme einiger Medikamente (z. B. Glucocorticoide, Antikonvulsiva, Antikoagulantien), Alkohol- und Nicotinabusus sowie mangelnde Sonnenlichtexposition als Risikofaktoren. Andererseits belegen die häufigen Diagnosen so genannter primärer oder idiopathischer Osteoporosen bei Frauen und Männern, dass nach wie vor wichtige Grundlagen zur Ätiologie und Pathogenese noch nicht hinreichend erforscht sind.

Zur Therapie der Osteoporose sind Bisphosphonate die Medikamente der ersten Wahl. Sie führen in erster Linie über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität zu einer verminderten Knochenresorption und damit zu einer Reduktion des erhöhten „bone turnover“ und Vermeidung eines weiteren Knochendichteverlusts. In der Folge kommt es zu einer positiven Knochenbilanz, das heißt, der Aufbau von Knochensubstanz überwiegt wieder den Abbau und die Knochendichte nimmt langfristig zu. In den letzten Jahren sind zahlreiche klinische Studien mit unterschiedlichen Bisphosphonaten publiziert worden, in denen gezeigt wurde, dass die antiresorptiven Wirkungen der Bisphos-

phonate das Risiko erster oder weiterer Frakturen deutlich reduzieren.

Eines der zentralen Probleme bei der Therapie mit einem Bisphosphonat aber ist die *Compliance* über *lange Zeiträume* hinweg (= persistence). Die komplizierten Einnahmевorschriften zur Verhinderung unerwünschter Wirkungen und zur Optimierung der Resorption hatten vor allem bei den älteren Bisphosphonaten einen negativen Einfluss auf die Therapietreue. Untersuchungen belegen, dass lediglich zwischen 32 bis 44 % aller Patienten ein wöchentliches Therapie-regime länger als ein Jahr durchhalten [6]. Vor diesem Hintergrund bedeutet die Entwicklung von Ibandronsäure mit dem Vorteil der monatlichen Einnahme (Bonviva®) eine weitere Vereinfachung der Einnahme und damit eine zu erwartende Verbesserung der Compliance.

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Ltd. Arzt Med. Klinik 4, Allg. Innere Medizin (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Klinikum Leverkusen, Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, 51307 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

Tab. 1. Mechanismen der Verminderung der Knochenresorption durch Bisphosphonate

Effekt auf Osteoklasten	Durch
Verminderte Anzahl	Hemmung der Differenzierung, Induktion von Apoptose
Verminderte Adhäsion	Bindung der Bisphosphonate in der Resorptionszone
Verminderte zelluläre Aktivität	Eingriff in den Mevalonsäure-Stoffwechsel

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die antiresorptive Potenz der Bisphosphonate erhöht sich jeweils ungefähr um das Zehnfache zwischen den verschiedenen Arzneimittelgenerationen. Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate ist vor allem auf eine vorzugsweise Bindung an Stellen mit aktiver Knochenresorption und der verringerten Kinetik des Knochenumsatzes zurückzuführen. Bisphosphonate werden an der Knochenoberfläche angereichert und wirken sekundär auf die Osteoklasten. Die Rekrutierung, die Differenzierung, die Adhäsion und die Funktion von Osteoklasten werden gehemmt, der Knochenumsatz wird reduziert (Tab. 1) [11]. Das Bisphosphonat wird in die Knochenmatrix eingelagert und ist dort nicht länger pharmakologisch aktiv. Daraus resultiert mit der Zeit eine Zunahme der Knochenmasse.

Bei Ibandronsäure handelt es sich um ein hochpotentes Bisphosphonat mit einer ausgeprägten Knochenbindungsaffinität. Die chemische Struktur von Ibandronsäure führt dazu, dass Ibandronsäure zu der Gruppe von Bisphosphonaten mit der höchsten *Knochenbindungsaffinität* gehört. Darüber hinaus verfügt Ibandronsäure über eine sehr hohe *antiresorptive Potenz*. Ergebnisse präklinischer Studien belegen, dass Ibandronsäure deutlich potenter ist als Bisphosphonate vorangegangener Generationen [1].

Wie bei anderen Bisphosphonaten auch, ist jedoch die *Bioverfügbarkeit* von Ibandronsäure bei oraler Applikation mit 0,6% sehr gering. Typisch ist die Interaktion mit Nahrungsmitteln. Die Einnahme von Bisphosphonaten mit anderen Getränken als Wasser kann daher die Absorption und somit die Plasmakonzentrationen nachhaltig (um

bis zu 90%) reduzieren. Deshalb ist es wichtig, Ibandronsäure nüchtern einzunehmen und die Karenzzeit von 60 Minuten bis zur ersten Mahlzeit einzuhalten. Die Elimination des nicht primär an das Knochengewebe gebundenen Bisphosphonats erfolgt unverändert über die Nieren.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt und erscheinen aus derzeitiger Sicht unwahrscheinlich. Eine Ausnahme besteht bei gemeinsamer Einnahme mit Komplexbildnern, die dazu führt, dass die Wirksamkeit von Ibandronsäure deutlich herabgesetzt wird. Es erfolgt keine Beeinflussung des Cytochrom-P450-Systems, da Ibandronsäure nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden wird.

Verträglichkeit

Ibandronsäure wird im Allgemeinen gut vertragen, die Rate unerwünschter Wirkungen liegt auf dem Niveau der Placebo-Gruppe [3]. Die am häufigsten vorkommenden Begleiterscheinungen betreffen den Verdauungstrakt. Dies belegt die Auswertung verschiedener klinischer Studien. Am häufigsten wurden dabei Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Übelkeit, Brechreiz, Bauchschmerzen, Diarrhö, Blähungen, gastro-ösophagealer Reflux sowie grippeähnliche Symptome (vorwiegend in Verbindung mit der ersten Dosis) beobachtet [4].

Diese Symptome waren im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und bildeten sich im Verlauf der weiteren Behandlung wieder zurück. Insgesamt ist das gastrointestinale Toxizitätspotenzial von Ibandronsäure als gering einzustufen.

Klinische Studien zur Wirksamkeit

Mittlerweile ist die Datenlage zu Ibandronsäure sehr umfangreich.

BONE-Studie

Dass der Wirkstoff Ibandronsäure auch in intermittierender Dosierung gut vor Frakturen schützt, bestätigten die Ergebnisse der BONE-Studie (BONE=Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe). Den 2946 Teilnehmerinnen (Alter zwischen 55 und 80 Jahren, seit fünf Jahren in der Menopause) wurde Ibandronsäure oral entweder

- einmal täglich (1 Dosis zu 2,5 mg) oder
- intermittierend (12 Dosen zu 20 mg jeden zweiten Tag zu Beginn jedes dreimonatigen Intervalls) verabreicht.

Die Kontroll-Gruppe erhielt täglich Placebo. Alle Teilnehmerinnen erhielten außerdem täglich Calciumsalz (500 mg) und Vitamin D (400 I.E.).

Wie sich zeigte, war in beiden Verum-Gruppen die Dreijahres-Inzidenz lumbaler Wirbelkörperfrakturen deutlich niedriger als in der Kontroll-Gruppe: Das *Risiko*, eine *Wirbelfraktur* zu erleiden, war in der Ibandronsäure-Gruppe mit täglicher Gabe um 62% reduziert (numerisch das beste Ergebnis aller bisher zugelassenen Bisphosphonate), in der Gruppe mit intermittierender Gabe um 50% [4].

Darüber hinaus führten beide Therapie-regime zu einem signifikanten Anstieg der *Knochendichte* an der Lendenwirbelsäule (Anstieg um 6,5%, 5,7% und 1,3% bei täglicher/intermittierender Gabe/Placebo) und Hüfte (3,4%, 2,9% und 0,7% für tägliche/intermittierende Gabe/Placebo). Der *Anteil* von Patienten mit *neuen Wirbelfrakturen* betrug für die drei Gruppen 4,7%, 4,9% und 9,6% (Abb. 1) [4]. Beide Therapieschemata wurden von den Patientinnen im Allgemeinen gut vertragen.

In der Untergruppe der Patientinnen mit deutlich erniedrigter Knochendichte im Bereich des Oberschenkelhalses (T < -3,0) konnte daneben auch für

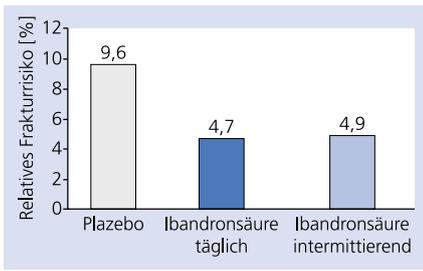


Abb. 1. Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen bei der Therapie mit Ibandronsäure (täglich, intermittierend) gegenüber Plazebo in der BONE-Studie [4]

nicht-vertebrale Frakturen eine Verminderung des Frakturrisikos um 69% bei der Therapie mit Ibandronsäure gezeigt werden.

MOBILE-Studie

Die MOBILE-Studie (Monthly oral ibandronate in ladies) ist eine randomisierte, doppelt verblindete Studie von zweijähriger Dauer, in die 1 609 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose eingeschlossen wurden. Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibandronsäure in monatlichen oralen Dosen von

- 100 mg an einem Tag,
 - 100 mg aufgeteilt in zwei Dosen zu 50 mg an zwei aufeinander folgenden Tagen oder
 - 150 mg an einem Tag
- mit der in den USA und in Europa zugelassenen täglichen Gabe von 2,5 mg Ibandronsäure (Abb. 2).

Wie die Ergebnisse dieser Studie belegen, ist Ibandronsäure bei *monatlicher Einnahme* in der Wirkung auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule mindestens genau so gut *wirksam* wie die Darreichungsform zur täglichen Applikation. Wird eine Dosierung von 150 mg Ibandronsäure verwendet, ist diese sogar der täglichen Gabe signifikant überlegen [10, 12].

Die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und an den drei Messorten des proximalen Femur nahm in allen Gruppen zu, war aber in der 150-mg-Gruppe am deutlichsten (Abb. 3). Die Knochenumsatzmarker (CTX) nahmen unter Ibandronsäure in allen Behandlungsgruppen in gleicher Größenordnung ab [5]. In der MOBILE-Studie wurde da-

neben die gute Verträglichkeit der intermittierenden Gabe von Ibandronsäure gezeigt [9, 10]. Unerwünschte Ereignisse waren bei monatlicher Applikation nicht häufiger als bei täglicher. In der BONE-Studie bestand kein Unterschied im Vergleich zu Plazebo.

BALTO-Studie

In der BALTO-Studie (Bonviva alendronate trial in osteoporosis) mit 335 Osteoporose-Patientinnen wurde über sechs Monate geprüft, ob die Patientinnen die wöchentliche (Alendronsäure) oder die monatliche Einnahme (Ibandronsäure) bevorzugen. Nach Randomisierung bekam die eine Hälfte

- zuerst 12 Wochen Ibandronsäure (monatliche Einnahme) und
- anschließend für 12 Wochen Alendronsäure (wöchentliche Einnahme).

In der anderen Gruppe war die Reihenfolge umgekehrt. Anschließend wurden beide Gruppen mit einem standardisierten Fragebogen befragt.

Dabei bevorzugten 66,1% die monatliche Gabe, während 26,5% die wöchent-

liche Einnahme favorisierten und 7,4% keine Präferenzangaben (Abb. 4) [7].

Die BALTO-Studie ist eine der wenigen Studien, die mit dem expliziten Ziel durchgeführt wurden, unter den Bedingungen einer klinischen Studie die Vorlieben von Patienten für eine bestimmte Form der Therapie zu ermitteln. Von den Patientinnen, die eine *Präferenz* angaben, empfanden 71,4% das monatliche Therapieregime als angenehmer. Damit sind Einschätzungen über die zu erwartende Compliance aufgrund eindeutiger Studiendaten möglich.

Dies ist von Bedeutung, weil viele Patienten eine medikamentöse Dauertherapie als belastend empfinden. Somit ist zumindest teilweise erklärt, warum bis zu zwei Drittel der Patienten ihre Osteoporose-Behandlung innerhalb eines Jahres abbrechen. Sie verzichten damit auf die knochenstabilisierende Wirkung dieser Arzneistoffe, die sich nur langfristig entfalten kann. Somit bedeutet eine Erhöhung der Compliance, die gerade bei chronischen Erkrankungen von großer Bedeutung für den The-

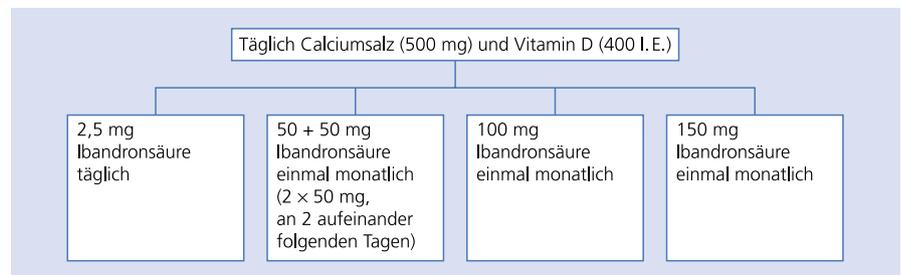


Abb. 2. Studiendesign MOBILE-Studie

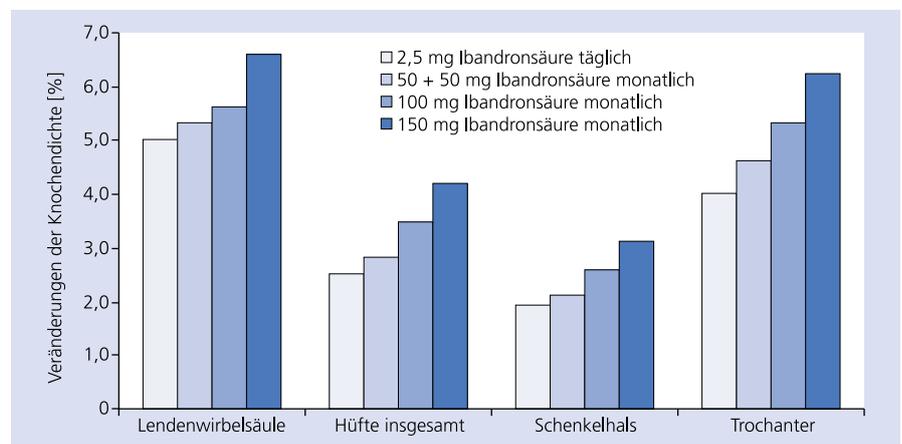


Abb. 3. Ergebnisse der MOBILE-Studie nach zwei Jahren: Zunahme der Knochendichte an den vier untersuchten Messregionen durch die Therapie mit Ibandronsäure

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

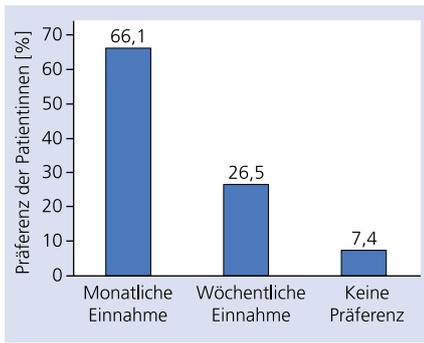


Abb. 4. Präferenzen der Patientinnen bei der Einnahmehäufigkeit (Ergebnisse der BALTO-Studie)

rapiererfolg ist, auch gleichzeitig eine Erhöhung der Wirksamkeit. Es konnte belegt werden, dass das Frakturrisiko bei Osteoporose-Patientinnen, die ihre Medikation regelmäßig einnehmen, signifikant reduziert ist gegenüber dem von Patientinnen mit unregelmäßiger Einnahme [2].

Zusammenfassung

Bisphosphonate haben die Therapie der Osteoporose entscheidend verbessert. Neben der Bekämpfung von Risikofaktoren und einer Supplementierung mit Calciumsalzen und Vitamin D ist die Gabe eines Bisphosphonats als derzeitiger „Gold-Standard“ bei der Behandlung der Osteoporose anzusehen. Mit Ibandronsäure steht erstmals ein Bisphosphonat zur Verfügung, welches sich durch eine gute Wirksamkeit in der Reduzierung von Frakturen und

eine patientenfreundliche Art der Einnahme auszeichnet – die Substanz muss nur noch einmal monatlich eingenommen werden. Die Verträglichkeit ist mindestens so gut wie die anderer Bisphosphonate. Die hieraus resultierenden günstigen Effekte auf die Lebensqualität durch Verhinderung künftiger Frakturen und vereinfachte Einnahmeverfahren dürften einer hohen Akzeptanz von Ibandronsäure als neue Therapieoption bei der Behandlung der Osteoporose entgegenkommen.

Die Therapiekosten bei Verschreibung von Ibandronsäure als Monatstablette entspricht den Kosten der jeweiligen 4 Wochentabletten von Alendron- oder Risedronsäure.

Ibandronate. A new oral bisphosphonate for the treatment of postmenopausal osteoporosis with once monthly application.

Since several years bisphosphonates are well established in the treatment of osteoporosis. During the last years a sustained evolution has occurred in the field of bisphosphonates: Starting with daily oral application with a complex intake procedure to a more comfortable once weekly intake now ibandronate became available, a highly effective bisphosphonate, which has to be taken only once a month. The published results from clinical trials prove ibandronate to be a potent drug for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Since patients prefer the less frequent intake an improved compliance can be anticipated.
Keywords: Ibandronate, pharmacology, potency, osteoporosis, monthly application

Literatur

1. Bauss F, Russel RG, et al. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004;15: 423–33.

2. Caro JJ, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003–8.
3. Chesnut CH, Ettinger MP, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005;21:391–401.
4. Chestnut CH, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;10:8.
5. Cooper C, et al. Two-year efficacy and tolerability of once-monthly oral Ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the MOBILE-Study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 3):68.
6. Cramer J, Amonkar MM, et al. Does dosing regimen impact persistence with bisphosphonate therapy among postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):448.
7. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-monthly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the bonviva alendronate trial in osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895–903.
8. Kanis J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390–406.
9. Miller PD, McClung MR, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–22.
10. Reginster JY, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE-study. *Ann Rheum Dis* 2006;Epub ahead of print.
11. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins. *Bone Miner Res* 1998;13:581–9.
12. Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences and risk factors. *Arch Intern Med* 1996;156:1399–411.

Reisen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Mit Hinweisen für Schutzimpfungen und Immunsuppression

Katinka Strube, Ulf Müller-Ladner und Walter Hermann, Gießen/Bad Nauheim

Auch für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gehört die Möglichkeit des Reisens zur Definition der eigenen Lebensqualität. Bedingt durch zunehmende Verbesserungen der medikamentösen und physikalischen Therapieformen ist es immer mehr Patienten mit rheumatischen Erkrankungen möglich, auch Aufenthalte in entfernten Regionen wahrzunehmen. Durch die Grunderkrankung oder auch deren Therapie können sich aber sowohl bei der Vorbereitung als auch bei der praktischen Durchführung einer Reise spezifische Probleme und Fragestellungen ergeben. Das Bewegungssystem wird stärker beansprucht, Klimaveränderungen belasten den Organismus, das Immunsystem wird durch diesem bisher unbekannte Bakterien oder Viren aktiviert, Impfungen oder weitere prophylaktische Maßnahmen können anstehen.

Die klassische Reise von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bedeutete früher hauptsächlich einen Kuraufenthalt. Diese spezielle Form der Therapie hat heute nicht an Bedeutung verloren, wird jedoch, auch aufgrund immer stärkerer Restriktionen von Seiten der Kostenträger, mehr und mehr durch Erholungsreisen ersetzt oder ergänzt.

Arzneimitteltherapie 2006;24:270–7.

Vorbereitung einer Reise

Auswahl des Reiseziels

Die verschiedenen *Bioklimata* werden hauptsächlich durch thermische Bedingungen, die lufthygienische Situation sowie unterschiedliche Strahlungsverhältnisse geprägt [1, 2]. Einen *Belastungsfaktor* kann hier beispielsweise die Behinderung der Wärmeabgabe des Menschen darstellen. *Schonfaktoren* können ein möglichst hoher Grad an Luftreinheit oder das Fehlen von Allergenfaktoren sein. Ein bioklimatischer *Reizfaktor* kann beispielsweise durch eine verstärkte Abkühlung des Organismus aufgrund niedriger Temperaturen oder höherer Windgeschwindigkeiten gegeben sein. In Deutschland können verschiedene typische Bioklimata unterschieden werden (z. B. Küsten- und Seeklima, Flachlandklima, Mittelge-

birgsklima, Hochgebirgsklima). Jedes dieser Klimata ist aufgrund seiner ihm eigenen Mischung aus Schon-, Reiz- und Belastungsfaktoren für bestimmte Patienten besonders geeignet.

Für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind besonders empfehlenswert [1, 3]:

- *Hochgebirgsklima* (Regionen zwischen 1 200 und 2 000 m über NN): Bedeutsam sind hier vor allem die fehlende Wärmebelastung sowie die thermische Reizintensität durch im Mittel höhere Windgeschwindigkeiten.
- *Mittelgebirgsklima* (Regionen zwischen 400 und 700 m über NN): Höhenreiz und Strahlungsintensität sind hier im Vergleich zum Hochgebirgsklima deutlich abgeschwächt, zusätzlich Schonfaktoren des Waldklimas mit geringen Temperaturgegensätzen und gleichmäßigerem Wasserdampfgehalt.

Auch das trockenwarme *Mittelmeerküstenklima* wird von vielen Rheuma-

Patienten als wohltuend beschrieben. Geeignet sind hierbei vor allem stabile Wetterlagen im Frühjahr und Herbst, wenn keine sommerlichen Überwärmungsbedingungen herrschen.

Bei der *rheumatoiden Arthritis* wird das reizintensive Nordseeklima häufig als ungünstig beschrieben [1]. Eine spezielle Form einer Kombination balneologischer mit klimatherapeutischen Maßnahmen stellt die Thalasso-Therapie der Arthritis psoriatica am Toten Meer dar. Antipsoriatische Effekte können jedoch auch durch eine Thalasso-Therapie am Mittelmeer oder an der Nord- oder Ostsee erreicht werden.

Klimatologische Heilaspekte eines Orts können sowohl gezielt im Rahmen einer Kur als auch als zusätzlicher Aspekt bei

„Unvorbereitetes Wegeilen bringt unglückliche Wiederkehr“

(Johann Wolfgang von Goethe)

Dr. med. Walter Hermann, Dr. med. Katinka Strube, Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik/Justus-Liebig Universität Gießen, Benkestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: w.hermann@kerckhoff-klinik.de

einem Erholungsurlaub genutzt werden [4]. Auch heute noch stellen rheumatische Erkrankungen eine der wichtigsten Indikationen für eine kurörtliche Therapie dar. Insbesondere Patienten mit rheumatoider Arthritis oder seronegativen Spondylarthritiden können hierbei profitieren. Bei hochaktiven Formen sollte eine solche Kur jedoch stets in Form einer ärztlich überwachten klinischen Behandlung erfolgen.

Über den therapeutischen Nutzen von Reisen von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen außerhalb der Kurmedizin liegen nur wenige Veröffentlichungen aus dem skandinavischen Bereich vor [5–7]. Diese zeigen zwar eine vorübergehende Verbesserung des Befindens der Patienten, stellen jedoch ausdrücklich die Spezifität dieser Beobachtung für Rheuma-Patienten in Frage.

Starke und direkte *Sonneneinstrahlung* sollte, da es unter UV-Exposition zu einer Aktivierung der Grunderkrankung kommen kann, von Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses gemieden werden. Bestimmte Medikamente (z. B. Methotrexat) können ebenfalls zu einer UV-Überempfindlichkeit führen (**Tab. 1**). Die Patienten sollten vor allem vor Reisen in den Süden auf diese mögliche Nebenwirkung hingewiesen werden und einen ausreichenden Sonnenschutz anwenden (Lichtschutzfaktor > 30).

Generell sind Regionen mit einem raschen Wechsel von Hoch- und Niederdruck-Wetterlagen für viele Patienten belastend. Insbesondere können sich

Tiefdruckwetterlagen mit fallenden Temperaturen, aber steigendem Luftdruck negativ auf die Gelenke auswirken. Auch nasses, kaltes Wetter und tagelanger Nebel, wie es beispielsweise im Frühjahr und Herbst an kalt gemäßigten Meeren (Nord- und Ostsee, Nordatlantik) herrscht, kann häufig zu einer Verstärkung der rheumatischen Beschwerden führen. Schwülwarmes tropisches Klima stellt einen ausgeprägten Belastungsfaktor dar und kann zumindest für Patienten mit einer mittleren bis hohen Entzündungsaktivität nicht empfohlen werden. Bei der Auswahl des Reiseziels sowie beim Verhalten vor Ort sollte berücksichtigt werden, dass *zu intensive Klimareize* zum Auslösen eines akuten Schubs beitragen können.

Reiseveranstalter

Auch bei höhergradigen Behinderungen kann es möglich sein, eine Erholungsreise durchzuführen. In Deutschland haben sich mehrere Veranstalter auf Reisen für Menschen mit Behinderungen spezialisiert, unter anderem die Firma rfb-Touristik (www.rfb-touristik.de) oder grabo-tours (www.grabo-tours.de). Über die Zugänglichkeit einiger Sehenswürdigkeiten oder anderer Einrichtungen für behinderte Patienten kann man sich auf der Internetseite www.paraculture.at (leider seit 2002 nicht mehr aktualisiert) informieren. Weitere Informationen bieten unter anderen die Organisation „Mobility International Schweiz“ (www.mis-ch.ch) oder die Internetseite www.behinderung.org/urlaub. Auch in Reisebüros sollte gezielt nach Unterstützung bei der Reise gefragt werden.

Versicherung

Eine Auslandskrankenversicherung sowie eine Reiserücktrittsversicherung sollten in jedem Fall vor Antritt der Reise abgeschlossen werden. Sofern möglich, sollte die Reise so geplant werden, dass eine Rückreise auch im Falle eines akuten Schubs der rheumatischen Grunderkrankung und möglicherweise damit auftretender Immobilität angetreten werden kann.

Reiseapotheke

Zusätzlich zu den regelmäßig einzunehmenden Medikamenten, die auf Vorrat mitgenommen werden sollten, sind ein Desinfektionsmittel für Wunden, Verbandsmaterial sowie ein Fieberthermometer empfehlenswert. Im Handgepäck mitgenommen werden können der Rheumapass sowie Medikamentenausweise, beispielsweise für Glucocorticoide. Ein medizinisches Wörterbuch in der Sprache des Urlaubslands kann sich ebenfalls als nützlich erweisen.

Schmerzmedikation

Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollten unterwegs vorrangig *nicht-steroidale Antirheumatika* (NSAR) zur Schmerzbekämpfung eingesetzt werden, möglich sind unter anderem

- Diclofenac (Halbwertszeit [HWZ] 4 h, Tagesdosis 75–150 mg, z. B. Voltaren®),
- Ibuprofen (HWZ 2 h, Tagesdosis 400–1 200 mg, z. B. Aktren®) oder
- selektive Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer, wie Etoricoxib (HWZ 24 h, Tagesdosis 60–90 mg, Arcoxia®) oder Celecoxib (HWZ 15–17 h, Tagesdosis 100–200 mg, Celebrex®).

Wichtige Internet-Adressen im Überblick:

Adressen deutschsprachiger Ärzte im Ausland: www.auswaertiges-amt.de
 Impfpfehlungen: www.fit-for-travel.de, www.auswaertiges-amt.de, www.who.int, www.rki.de
 Informationsschrift für Patienten „Reisen mit Humira“: www.abbott.de
 Reiseveranstalter spezialisiert auf Reisen für Menschen mit Behinderungen: Firma rfb-Touristik (www.rfb-touristik.de), grabo-tours (www.grabo-tours.de)
 Resistenzstatuts der Malaria: www.auswaertiges-amt.de, www.who.int/topics/malaria/en
 Zugänglichkeit von u. a. Sehenswürdigkeiten für Behinderte: www.paraculture.at (leider seit 2002 nicht mehr aktualisiert), (www.mis-ch.ch) oder www.behinderung.org/urlaub

Tab. 1. In der Rheumatologie verwandte Medikamente, die zu verstärkter UV-Empfindlichkeit führen können [8, 9]

Azathioprin
Ciclosporin
Goldverbindungen
Methotrexat
Nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Diclofenac)
Sulfasalazin

Eine verstärkte UV-Empfindlichkeit wird nicht beschrieben für: Adalimumab, Anakinra, Chloroquin, D-Penicillamin, Etanercept, Glucocorticoide, Hydroxychloroquin, Infliximab, Leflunomid, Mycophenolatmofetil, Tilidin, Tramadol

Durchführung eines Glucocorticoid-Stoßes

Beginn mit einer Dosis von 20 bis 30 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag und nachfolgende Reduktion in 2,5-mg-Schritten alle 4 Tage oder angepasst an den Glucocorticoid-Bedarf des Patienten.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen NSAR können auch reine *Analgetika*, beispielsweise Paracetamol (Einzeldosis 500–1000 mg, z. B. ben-u-ron®) oder Metamizol (Einzeldosis 500 mg, z. B. Novalgin®), eingenommen werden. Sind Medikamente erforderlich, die der *Betäubungsmittelverschreibungsverordnung* (BtmVO) unterliegen (z. B. Buprenorphin – z. B. Temgesic®; Morphin – z. B. MST®; Fentanyl – z. B. Durogesic®), so ist bei Reisen ins Ausland eine amtliche ärztliche Bescheinigung mitzuführen.

Glucocorticoide

Glucocorticoide sollten als „Notfallmedikament“ in ausreichender Menge rezeptiert werden. So kann im Fall eines akuten Schubs die Dosis im Sinn eines Glucocorticoid-Stoßes adaptiert werden (**siehe Kasten**). Auch in Stress-Situationen, beispielsweise bei fieberhaften Erkrankungen, kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein.

Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)

Sofern möglich, sollten die regelmäßig erforderlichen Kontrollen des Blutbilds sowie der Leber- und Nierenwerte zumindest bis kurz vor Antritt der Reise nicht versäumt werden. Bei stabilen Werten ist jedoch auch im Einzelfall eine vorübergehende Streckung der Kontrollabstände möglich. Eine Umstellung der antirheumatischen und immunsuppressiven Medikation kurz vor Antritt der Reise sollte wegen der Gefahr von damit verbundenen neuen Nebenwirkungen möglichst vermieden werden. Ist eine parenterale Applikation von *Methotrexat* (z. B. Lantarel®, Metex®)

durch den Patienten selbst oder von vor Ort ansässigen Ärzten während der Reise nicht möglich oder gesichert, so kann vorübergehend auf eine orale Gabe unter Beibehalten der Dosis umgestellt werden.

Chloroquin (Resochin®) und *Hydroxychloroquin* (Quensyl®) werden in der Rheumatologie zur Therapie des Lupus erythematodes und anderer Kollagenosen sowie seltener auch zur Behandlung einer (leicht verlaufenden) rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Zur Malaria-Prophylaxe ist es laut WHO [10] zugelassen:

- In Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz sowie ohne Plasmodium falciparum (Resistenzzone A ~ WHO 1999): Prophylaxe und als Notfallmedikament
- In Gebieten mit Chloroquin-Resistenz (Resistenzzone B ~ WHO 1999) oder hochgradiger Chloroquin-Resistenz oder Multiresistenz (Resistenzzone C ~ WHO 1999): Prophylaxe in Kombination mit Proguanil, nicht einzusetzen als Notfallmedikament

Wegen der hohen Resistenzrate der *Malaria tropica* empfiehlt die Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft Chloroquin allerdings nicht mehr zur Prophylaxe! Als Stand-by-Therapie spielt Chloroquin lediglich noch in Mittelamerika sowie auf Hispaniola (Dominikanische Republik, Haiti) eine Rolle [11].

Informationen über den aktuellen Resistenzstatus der Malaria können unter anderem beim Auswärtigen Amt (www.auswaertiges-amt.de) oder der WHO (www.who.int/topics/malaria/en) eingeholt werden.

Eine medikamentöse Chemoprophylaxe kann die Wahrscheinlichkeit, bei Reisen in betroffene Gebiete an einer Malaria zu erkranken, um 90 bis 95 % senken [11]. Es gibt zwei Arten der Chemoprophylaxe, die Suppressionsprophylaxe sowie die kausale Prophylaxe. Die *Suppressionsprophylaxe* verhindert die Vermehrung der Parasiten im Blut, jedoch nicht die Leberschizogenie. Sie sollte nicht nur während des Aufenthalts im Malaria-Gebiet, sondern auch bis vier Wochen danach eingenommen

werden. So können Malaria-Episoden aus Leberschizonten verhindert werden. Dies gilt für fast alle Medikamente, die zur Malaria-Prophylaxe eingesetzt werden. Als *kausale Prophylaxe* ist zurzeit nur die Kombination aus Atovaquon und Proguanil (Malarone®) möglich. Dieses Medikament muss nach Verlassen des Malaria-Gebiets nur sieben Tage lang eingenommen werden.

Zur Suppressionsprophylaxe werden laut WHO [10] 300 mg Chloroquin/Woche (~ 2 Tabletten Resochin®, bei einem Körpergewicht von >75 kg 450 mg/Woche ~ 3 Tabletten Resochin®) eine Woche vor bis vier Wochen nach Aufenthalt in der Malariaregion empfohlen. Eine Anpassung einer als Basistherapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzten Chloroquin-Gabe ist hier nicht erforderlich. Bei einer bereits bestehenden Medikation mit Hydroxychloroquin kann die Malaria-Prophylaxe mit Chloroquin zusätzlich durchgeführt werden.

Interaktionen zwischen einer Malaria-Prophylaxe und anderen bestehenden DMARD- oder Biologika-Therapien werden nicht beschrieben. Es empfiehlt sich daher, bei einer Malaria-Prophylaxe mit Chloroquin die Dosis der anderen Medikamente unverändert beizubehalten.

Wenn in einer Malaria-Region oder im Anschluss an eine Reise in ein solches Gebiet Fieber auftritt, sollte die immunmodulierende Therapie umgehend unterbrochen und eine Malaria so rasch wie möglich ausgeschlossen werden (Ausstrich und dicker Tropfen) [11].

Eine Hauptsäule der Malaria-Prophylaxe ist die *Expositionsprophylaxe*. Die als Überträger der Malaria wirkenden weiblichen Anophelesmücken stechen überwiegend in der Dämmerung. Die Patienten sollten daher darauf hingewiesen werden, einen Aufenthalt im Freien in der Nacht sowie während der Morgen- oder Abenddämmerung möglichst zu vermeiden und unbedeckte Hautstellen mit mückenabweisenden Mitteln (Repellentien) einzureiben. Die Kleidung sollte die Haut bedecken, während der Nachtruhe sollten Moskitonetze verwendet werden.

Biologika

Bei *Adalimumab* (Humira®) handelt es sich um einen Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptorantagonisten auf der Basis rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper. Die Substanz wird mit einer Dosis von 40 mg 14-tägig subkutan injiziert und liegt als Fertigspritze, die vom Patienten selbst appliziert werden kann, vor.

Wie bei allen anderen Biologika wird eine Kühlung von +2 °C bis +8 °C empfohlen (die Medikation darf nicht eingefroren werden). Der Transport sollte unterwegs in *Kühltaschen* erfolgen, idealerweise sollte eine regelmäßige Temperaturkontrolle mit Hilfe eines Thermometers durchgeführt werden.

Vor Antritt einer Auslandsreise müssen die jeweiligen Einfuhrbestimmungen des Gastlands (z. B. über das jeweilige Konsulat oder mit Hilfe der Fluggesellschaft) erfragt werden. Besonders bei Flugreisen ist ein ärztliches Attest über die medizinische Notwendigkeit des Präparats erforderlich. Die Fluggesellschaft sollte mindestens zwei Wochen vor Antritt der Reise über die Mitnahme von Spritzen informiert werden. Wie alle anderen wichtigen Medikamente sollten die Kühltaschen mit den Fertigspritzen im Handgepäck transportiert werden und vor Beginn des Flugs beim Bordpersonal abgegeben werden. Bei Transport im Laderaum im Koffer liegt die Temperatur häufig unter 2 °C. Während des Fluges müssen die Spritzen gekühlt bleiben. Von der Herstellerfirma kann ein Set mit der Bezeichnung „Reisen mit Humira®“ (kurze Informationsschrift für Patienten, „Patientenreisepass“ sowie ärztliches Attest in verschiedenen Sprachen) bezogen werden (www.abbott.de).

Anakinra (Kineret®) ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist, der in der Dosis von 100 mg täglich subkutan injiziert wird. Hier gelten dieselben Bestimmungen für Kühlung und Transport wie bei *Adalimumab*.

Etanercept (Enbrel®), ein löslicher Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor, wird in der Regel entweder zweimal pro Woche in der Dosis von 25 mg oder einmal wöchentlich in der Dosis von 50 mg

subkutan appliziert. *Etanercept* liegt als Trockensubstanz vor und muss vor der Applikation in einer mitgelieferten Trägerflüssigkeit aufgezogen werden. Grundsätzlich muss das Präparat wie die anderen Biologika *dauerhaft gekühlt* bleiben. Laut Information der Herstellerfirma kann jedoch ein begrenzter Aufenthalt (etwa 12 h bei höchstens 25 °C) auch außerhalb der Kühlung toleriert werden. Insgesamt sollte *Etanercept* nicht länger als fünf Tage außerhalb der Kühlung gelagert werden, wenn es anschließend innerhalb der nächsten sechs Wochen aufgebraucht wird. Wird dieser Zeitraum überschritten, muss das Präparat verworfen werden. Diese fünf Tage beinhalten 5 x 24 Stunden, so dass man bemüht sein sollte, immer dann, wenn sich eine Kühlmöglichkeit ergibt, das Produkt auch dort zu lagern. Wie alle anderen Biologika sollte das Präparat nicht unterhalb von 0 °C abgekühlt werden, da sonst die Gefahr der Bildung von Haarrissen mit anschließendem Zerschneiden der Spritze besteht.

Infliximab (Remicade®) ist ein Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptorantagonist, basierend auf chimären monoklonalen Antikörpern. Die Infusionen mit *Infliximab* werden, nach einer initialen Aufsättigungsphase, abhängig von der Erkrankung und der Krankheitsaktivität etwa alle vier bis sechs Wochen verabreicht. Im Intervall ist eine Reise möglich. Der Patient sollte jedoch darüber aufgeklärt sein, dass der immunmodulatorische und immunsuppressive Effekt während dieser Zeit anhält (HWZ etwa 10 Tage). Die Gabe einer Infusion während einer Reise wird nur selten erforderlich sein und sollte in diesem Fall bereits zuvor geplant und durchgeführt werden.

Impfungen

Bei vielen Fernreisen sind vor Antritt der Reise Impfungen erforderlich. Eine Liste der aktuell empfohlenen und vorgeschriebenen Impfungen kann beispielsweise über die Internetadresse www.fit-for-travel.de, das Auswärtige Amt (www.auswaertiges-amt.de) oder die WHO (www.who.int) abgefragt werden. Aktuelle Impfempfeh-

lungen werden regelmäßig von der „Ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut“ (STIKO) herausgegeben (www.rki.de).

Von der STIKO wurden im September 2005 „Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz“ veröffentlicht [12]. Da viele Patienten mit rheumatischen Krankheitsbildern entweder aufgrund ihrer Medikation (z. B. Glucocorticoide oder DMARD/Biologika) oder durch ihre Grundkrankheit (z. B. hochaktiver Lupus erythematoses) eine erworbene mehr oder minder schwere *Immundefizienz* aufweisen, können die von der STIKO ausgesprochenen Empfehlungen auf diese Patientengruppe übertragen werden (Tab. 2, Seite 274).

Grundsätzlich ist daran zu denken, dass gerade immunsupprimierte Patienten durch ihre damit verbundene vermehrte Infektneigung ein erhöhtes Risiko für impfpräventable Erkrankungen aufweisen. Sie profitieren daher besonders von einer Impfprophylaxe. Der Impferfolg ist – abhängig von der jeweiligen Erkrankung und Schwere der Immunsuppression – nicht immer im gewünschten Maße erreichbar. Eine Antikörper-Titerbestimmung kann zwar immer wieder Auskunft über den Impferfolg geben, es ist jedoch zu beachten, dass für viele Impfungen (z. B. Masern, Mumps, Meningokokken, Varizellen) die Titerbestimmungen nicht validiert oder standardisiert sind. Auch ist die klinische Relevanz vorhandener Antikörper-Titer vielfach umstritten.

Bei gestörter Immunabwehr kann die Durchführung einer Prophylaxe mit Lebendimpfstoff (abgeschwächte, jedoch noch lebensfähige Erreger) ein erhöhtes Infektrisiko bedeuten, da die Gefahr besteht, dass lebende Impferreger sich replizieren und lebensbedrohliche Komplikationen auslösen können. Während früher Lebendimpfstoffe bei Immundefizienz daher als absolut kontraindiziert galten, können sie heute dann gegeben werden, wenn „Kenntnis der speziellen immunologischen Restfunktion“ [12] (und eine tatsächliche Notwendigkeit) besteht. So ist beispielsweise eine jährliche Influenzaphylaxe bei erhalte-

Tab. 2. STIKO-Empfehlungen für Impfungen [22]

Pertussis	B	Medizinisch/soziale Berufe
	P	Nach Kontakt mit Erkrankten
Haemophilus influenzae	I	Asplenie
	P	Rifampicin-Prophylaxe
Influenza	S	Alter >60 Jahre
	I	Immundefiziente
	B	Bestimmte medizinische Berufe
	I	Epidemien
Cholera	R	Auf Verlangen des Reiselands, keine WHO-Empfehlung!
Diphtherie	S/A	
	P	Epidemien, Kontakt zu Erkrankten
Hepatitis A	B	Medizinische/soziale Berufe
	I	Risikogruppen
	P	Kontakt zu Erkrankten
	R	Reisen in betroffene Länder
Hepatitis B	B	Medizinische/soziale Berufe
	I	Risikogruppen
	R	Reisen in betroffene Länder
	P	Nadelstichverletzung
FSME	I	Risikogebiete
	B	Laborpersonal, Land- und Forstwirte
	R	Reisen in betroffene Gebiete
Poliomyelitis	S	
	I	Personen aus betroffenen Gebieten
	B	Medizinische/soziale Berufe mit Kontakt zu Personen aus Endemiegebieten
	P	Kontakt zu Erkrankten
Meningokokken	I	Immundefiziente
	B	Laborpersonal
	R	Reisen in betroffene Länder
	I/P	Epidemien
	P	Enger Kontakt; Rifampicin-Prophylaxe
Pneumokokken	S	Alter >60 Jahre
	I	Immundefiziente
Tetanus	S/A	
	P	Verletzungen, Hundebisse

S = Standardimpfung, A = Auffrischimpfung, I = Indikationsimpfung (in bestimmten Fällen zu empfehlen), B = beruflich erforderliche Impfungen, P = postexpositionelle Impfungen (nach Kontakt zu Krankheitserregern), R = Reiseimpfung

ner immunologischer Restfunktion ausdrücklich zu empfehlen [13].

Totimpfstoffe sind für immunsupprimierte Patienten nicht mit einem erhöhten Risiko behaftet, Impfungen können also entsprechend den allgemeinen Impfempfehlungen (z. B. der STIKO) durchgeführt werden (Tab. 3). Zu beachten ist jedoch, dass die *Impfantwort abgeschwächt* sein kann.

Detaillierte Empfehlungen für Impfungen bei Patienten mit einer pharmakologischen Immunsuppression liegen bisher lediglich für die Glucocorticoid-Therapie vor (Empirische Leitlinie der American Academy of Pediatrics, AAP). Eine topische Glucocorticoid-Therapie oder lokale Glucocorticoid-Gaben (z. B. intraartikulär) stellen keine Kontraindi-

kation für Lebendimpfstoffe dar. Bei einer alleinigen Glucocorticoid-Therapie von mehr als 20 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag und einer Behandlungsdauer von > 14 Tagen ist eine Impfung mit Lebendimpfstoffen grundsätzlich einen Monat (Mindestabstand) nach Beendigung der Therapie möglich.

Zur Wirksamkeit von Reiseimpfungen bei Immundefizienz gibt es nur sehr wenige Daten. Da es sich bei *FSME* und *Hepatitis A* um Totimpfstoffe handelt, stellen diese aus Sicherheitsaspekten kein Problem dar. Gegen *Typhus* stehen mehrere Impfstoffe zur Verfügung. Da ein risikoarmer parenteraler Totimpfstoff (Vi-Kapsel-Polysaccharid-Vakzine; ViCPS) zur Verfügung steht, ist hier die orale Lebendvakzine kontraindi-

ziert. Die Impfung gegen *Gelbfieber* ist als Lebendimpfung grundsätzlich kontraindiziert (im Einzelfall kann jedoch – bei Kenntnis des Immunstatus – individuell entschieden werden). Über den Langzeitschutz der in Deutschland zugelassenen Impfung gegen *Cholera* (inaktivierter Ganzkeim) liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Wie bei vielen anderen Erkrankungen bieten bei der Cholera entsprechende Hygiene sowie die Expositionsprophylaxe den besten Schutz. Zurzeit wird von der WHO für kein Land die Cholera-Impfung empfohlen.

Für immunsuppressive Therapien, wie Methotrexat, Leflunomid (Arava®), Azathioprin (z. B. Imurek®) oder Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten, liegen noch keine ausreichenden Empfehlungen und nur eine geringe Anzahl an publizierten Untersuchungen oder Studienergebnissen vor. Bisher sind in der Literatur keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Komplikationen mit Impfungen unter pharmakologischer Immunsuppression berichtet worden [14].

Passive Impfungen (z. B. Diphtherie, Hepatitis B, Tetanus) sind mit vergleichbarem Erfolg wie bei Gesunden durchzuführen. NSAR, selektive Cox-2-Hemmer sowie Analgetika wirken nicht immunsuppressiv, so dass die alleinige Einnahme dieser Medikamente in der Regel kein Hindernis für eine Impfung mit Lebendimpfstoffen bedeutet. Mehrere Studien wurden zum Thema Pneumokokken- und Influenza-Impfung bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und einer Therapie mit Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten durchgeführt [15, 16,

Tab. 3. Die wichtigsten derzeit verwendeten Lebend- und Totimpfstoffe

Lebendimpfstoffe	Totimpfstoffe
BCG	Influenza
Polio oral	Haemophilus influenzae
Typhus oral	Meningokokken
Cholera	Diphtherie
Masern/Mumps/Röteln	Hepatitis A und B
Varizellen	Polio
Gelbfieber	Tetanus
	Pertussis

17, 18]. In dieser Studie wurde nach der entsprechenden Impfung bei einer Therapie mit Etanercept oder Infliximab ein Anstieg der entsprechenden Antikörper gezeigt, der jedoch im Vergleich zu Kontrollgruppen etwas geringer ausfällt. Über die klinische Wertigkeit dieser Beobachtung kann noch keine Aussage getroffen werden. Komplikationen traten in Zusammenhang mit der Impfung nicht gehäuft auf (Tab. 4).

Die Arbeitsgruppe von Fomin et al. untersuchte bei insgesamt 82 Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis den Effekt einer Influenza-Impfung [19]. Die in dieser Patientengruppe verabreichten Immunsuppressiva waren

- Methotrexat (n=56),
- Prednisolon in verschiedenen Dosierungen (z. B. Decortin®H, n=48),
- Hydroxychloroquin (n=25),
- Infliximab (n=22),
- Etanercept (n=5),
- Sulfasalazin (z. B. Azulfidine®, n=33),
- Goldverbindungen (z. B. Auranofin, Ridaura®, n=4),
- Leflunomid (n=2) oder eine Kombinationstherapie verschiedener Immunsuppressiva (n=47).

Es zeigte sich nach der Impfung keine Zunahme der Krankheitsaktivität (wie sie immer wieder befürchtet, jedoch nur selten beschrieben wird). Unabhängig von der jeweiligen Medikation wiesen die Patienten einen guten, wenn auch hier etwas verminderten Anstieg der Antikörper auf. Eine Zunahme von Komplikationen war nicht zu beobachten. Auch Kapetanovic et al. [20] sahen für die von ihnen untersuchten Patienten mit einer Pneumokokken-Impfung bei rheumatoider Arthritis ein gutes Ansprechen ohne Anstieg der Komplikationsrate, so dass ausdrücklich zu einer Pneumokokken- und Influenza-Impfung geraten wurde – eine Empfehlung, die so auch vom American College of Rheumatology ausgesprochen wird. Daten über Impfungen mit anderen Impfstoffen bei Patienten mit rheumatischen Krankheiten liegen zurzeit nicht vor.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass *Totimpfungen* bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen

Tab. 4. Aktuelle Empfehlungen (Kompetenznetz Rheuma) zu Impfungen bei in der Rheumatologie gebräuchlichen Medikamenten [21]

INN	Handelspräparate® (Beispiele)	Herstellerangaben zu Impfungen
1. Stark wirksam		
Cyclophosphamid	Endoxan	Unter Umständen schlechtes Ansprechen auf Grippe-Impfung, keine Lebendimpfstoffe, keine weiteren Angaben
Etanercept	Enbrel	Keine Lebendimpfstoffe
Anakinra	Kineret	Keine Lebendimpfstoffe
Infliximab	Remicade	Keine Lebendimpfstoffe
2. Mittelstark wirksam		
Methotrexat (MTX)	Lantarel, Metex	Keine Lebendimpfstoffe
Leflunomid	Arava	Keine Lebendimpfstoffe
Azathioprin	Imurek	Keine Lebendimpfstoffe
Ciclosporin	Sandimmun, Immunosporin	Keine Lebendimpfstoffe
Mycophenolatmofetil	Cellcept	Keine Angaben
3. Schwach wirksam		
Sulfasalazin	Azulfidine RA	Keine Einschränkungen
Hydroxychloroquin	Quensyl	Keine Einschränkungen

problemlos durchzuführen sind. Für Lebendimpfungen gelten, abhängig von der Krankheitsaktivität und der Immunsuppression allerdings deutliche Einschränkungen.

Gelbfieber

Gelbfieber tritt in tropischen Gebieten auf beiden Seiten des Atlantiks auf. Die Gelbfieberzone Afrikas erstreckt sich etwa von 15° nördlicher bis 10° südlicher Breite. In Südamerika reicht der Gelbfiebergürtel von 20° nördlicher bis 40° südlicher Breite, umfasst neun Länder und einzelne Inseln in der Karibik. Besonders gefährdet sind in dieser Region Bolivien, Brasilien, Ecuador, Kolumbien und Peru.

Für diese Länder (der aktuelle Stand sollte vor Buchen der Reise beim Robert Koch Institut oder beim für die jeweilige Region zuständigen Impfarzt erfragt werden) ist eine Gelbfieber-Impfung erforderlich. Da es sich hierbei um einen Lebendimpfstoff handelt, der bereits bei Gesunden häufiger schwere Nebenwirkungen hervorruft, sollte unter laufender Immunsuppression auf die Impfung und damit auch auf die Reisen in diese Länder verzichtet werden.

Cholera und Typhus

Impfungen gegen Cholera und Typhus werden von der Weltgesundheitsorgani-

sation WHO nicht empfohlen, werden jedoch von einigen Reiseländern vor Einreise verlangt. Für beide Impfungen stehen Totimpfstoffe zur Verfügung.

Durchführung einer Reise

Grundsätzlich empfiehlt es sich, stressarm zu reisen. Ungewöhnliche Belastungen sollten vorsichtig angegangen werden. Optimale Verkehrsmittel sind Auto oder Bahn. Bus- oder Flugreisen haben den Nachteil, dass der Rheumapatient über längere Zeit an einen Sitzplatz gebunden ist. Zur Gelenkschonung ist Reisen „ohne Gepäck“ zu empfehlen. Koffer können vom Reiseveranstalter oder von der Bahn von Haus zu Haus transportiert werden. Für das Handgepäck empfiehlt sich ein Rucksack oder eine Umhängetasche. Bereits bei der Buchung der Unterkunft sollte darauf geachtet werden, dass eventuell vorhandene Bewegungseinschränkungen des Patienten mitberücksichtigt werden, auch sollten für Rollstuhlfahrer die Zugangsmöglichkeiten einschließlich der Türbreiten im Badezimmer geklärt werden.

Zeitverschiebung „Jetlag“

Der bei Interkontinentalreisen auftretende Jetlag führt bereits bei Gesunden zu einer nicht unerheblichen körperlichen

und psychischen Belastung. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ist allerdings eine Auslösung eines Schubs durch einen Jetlag nicht bekannt. Wichtigstes Problem in Zusammenhang mit einer mehrstündigen Zeitverschiebung ist die Anpassung des Einnahmezeitpunktes der Medikamente. Obwohl keine Studien hierzu speziell vorliegen, können folgende Empfehlungen gegeben werden:

- NSAR und Schmerzmittel sollten entsprechend dem o. a. Dosierungsintervall weitergegeben werden.
- Glucocorticoide sollten bei Reisen sowohl in West- als auch in Ostrichtung am Zielort zur neuen Morgenzeit gegeben werden. Bei Reisen in Ostrichtung (verringertes Zeitintervall) unterstützt dies zugleich das Resetting der inneren Uhr, bei Reisen in Westrichtung (verlängertes Zeitintervall) kann zusätzlich ein Drittel der Tagesdosis am Abend der Ankunft zur Überbrückung eingenommen werden.
- Bei allen anderen Immunsuppressiva und DMARD sollten am Ankunftsort die Einnahmen zur selben Ortszeit wie zu Hause erfolgen, um den Rhythmus des Tagesablaufs am Zielort im Vergleich zum Heimatort nicht zu sehr abweichen zu lassen.

Da ein Wirkspiegel für diese Medikamente in der Regel vor der Reise aufgebaut ist, beeinflusst eine um weniger als einen Tag verschobene Einnahme die Wirkung kaum. Auch Verkürzungen der Einnahmedauer bei Ostreisen steigern die Nebenwirkungsrate in der Regel nicht.

Notfall während der Reise

Viele Probleme lassen sich bereits im Vorfeld durch eine ausreichende Aufklärung (z.B. über eine Glucocorticoid-Stoßtherapie oder allgemeines, dem Klima oder anderen Gegebenheiten angepasstes Verhalten) abschwächen. In vielen Regionen findet man deutschsprachige Ärzte (weitere Informationen kann das jeweilige deutsche Konsulat geben, Adressen über www.auswaertiges-amt.de). Das Mitführen von englischsprachigen Pati-

Tab. 5. Erworbene Arthritiden nach Auslandsaufenthalten [9]

Erkrankung	Symptome
Lepra (<i>Mycobacterium leprae</i>)	Symmetrische Polyarthritis Arthritis vom reaktiven Typ Sacroiliitis (> 50 % bilateral) Fingeratrophie/Ulzerationen Charcot-Gelenke Extraartikulär: Schwellungen und Entzündungen an Eintrittsstellen der Mykobakterien, Erythema nodosum leprosum
Parasitosen	Z. B. Strongyloiden, Filarien, Schistosomiasis (Bilharziose), Amöben, <i>Dracunculus medinensis</i> (Medinawurm)
Virale Arthritiden	Z. B. epidemische Australien-Polyarthritis, Chikungunya-Arthritis, O’Nyong-Nyong-Arthritis, Sindbis-Arthritis, Mayaro-Virus-Arthritis

entenpässen ist in einem solchen Fall hilfreich.

Arthritis nach Durchführung einer Reise

Selten kann es vorkommen, dass ein während einer Reise erworbener Infekt zu einer Arthritis führt (**Tab. 5**).

Schlussbemerkung

Rheuma und Reisen schließen sich nicht aus. Dies gilt nicht nur für Kur-aufenthalte, sondern gerade auch für Erholungsreisen oder so genannte Aktivreisen, die für die chronisch kranken Rheuma-Patienten oft einen entscheidenden Zuwachs an Lebensqualität bedeuten. Viele Fragen lassen sich im Vorfeld problemlos klären, so dass die Patienten den Gewinn an Mobilität, der durch neue Therapiestrategien erzielt wurde, auch im Urlaub optimal für sich nutzen können.

Travelling with systemic rheumatic diseases

The opportunity for travelling belongs to the key components of quality-of-life both for patients with rheumatic diseases as well as for healthy individuals. Due to the improvement of medical and physical treatment, an increasing number of patients with rheumatic diseases is able to participate even in journeys to distant regions. However, as consequence of the chronic rheumatic disease, specific problems concerning the exposure to different climatic regions, the activation of the immune system and the impact of the medical treatment need to be considered. Additional problems that are addressed in the review are vaccination and medical treatment prior to and during the scheduled journey of patients with rheumatic diseases.

Keywords: Rheumatoid arthritis, travel, vaccination, immunosuppression

Literatur

1. Gutenbrunner C, Hildebrand G. Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
2. Drexel H, Hildebrandt G, Schlegel KF, Weimann G. Physikalische Medizin, Band 1. Physiologische Grundlagen, Thermo- und Hydrotherapie, Balneologie und medizinische Klimatologie. Stuttgart: Hippokrates, 1990.
3. Deutscher Bäderverband e.V. Deutscher Bäderkalender. Gütersloh: Flöttmann Verlag, 1998.
4. www.heilklima.de
5. Kapstad B, Noreik K. Therapeutic journeys to the south for patients with rheumatism – medical treatment alternative or alternative medicine? Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114: 187–9.
6. Hafstrom I. Care in warm climate is good for patients with rheumatism. Both the functional ability and well-being is improved. Lakartidningen 1997;94:10894–6.
7. Johannsson M, Sullivan L. Influence of treatment and change of climate in women with rheumatoid arthritis. A controlled prospective study of psychological, medical and social effects. Scand J Rheumatol Suppl 1975;9: 1–193.
8. www.Rote-Liste.de
9. Schmidt KL. Checkliste Rheumatologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000.
10. www.who.int
11. Hemmer CHJ, Lafrenz M, Lademann M, Lösch R, et al. Aktuelles zur Malaria – rechtzeitig auch eine Infektion mit Plasmodien denken. Klinikarzt 2003;32:208–13.
12. Robert Koch Institut. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. Epid Bull Nr. 39, September 2005.
13. Glück T. Vaccinate your immunocompromised patients! Rheumatology 2006;45:9–10.
14. Arbeitskreis Rheumatologie Nordrhein-Westfalen. Empfehlungen für Impfungen bei Immunsuppression. Nach Empfehlungen des regionalen kooperativen Rheumazentrums Hannover, ergänzt durch Prof. Dr. B. Schneeweiß, Berlin, Mai 2000.
15. Van der Bill AE, Gelinck LB, Breedveld FC, et al. Anti-TNF-alpha inhibits the antibody response to influenza vaccination. Proc Eur League Against Rheum 2005: Abstract THU 0241.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

16. Mease PJ, Tirschlin CT, Martin RW, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356–61.
17. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283–8.
18. Visvanathan S, Weiss R, Keenan G, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis. *ACR Annual Scientific Meeting*, 2004 October 16–21, San Antonio, TX. Poster 930.
19. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF-alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191–4.
20. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106–11.
21. www.rheumanet.org
22. www.rki.de

AMT – Bücherforum

Fachwortschatz Medizin Englisch: Sprachtrainer & Fachwörterbuch in einem

CD-ROM von Ingrid und Michael Friedbichler. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006. 49,95 Euro.

Das elektronische deutsch-englische und englisch-deutsche Wörterbuch umfasst 100 000 Fachbegriffe, die über eine komfortable Suchfunktion erschlossen werden. Die Fehlertoleranz bei der Suche kann man selbst bestimmen. Die englischen Wörter werden jeweils im Zusammenhang mit Erklärungen oder Beispielsätzen präsentiert. Der gesuchte Begriff und die Übersetzung werden farblich hervorgehoben. Auch die Lautschrift wird angezeigt. Weitere unbekannte Worte, die in den Erklärungstexten vorkommen, können schnell erfasst werden, da sie samt Übersetzung ebenfalls farblich unterlegt erscheinen, wenn man mit der Maus über den entsprechenden Begriff „rollt“.

Der Wortschatz ist in 142 Fachbereiche gegliedert, so dass man die CD-ROM auch als Sprachtrainer nutzen kann. Möchte man sich beispielsweise in die englische Fachsprache auf dem Gebiet „Influenza“ einarbeiten, findet man unter anderem im Zusammenhang dargestellt die Worte Erkältung, Schnupfen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Influenzaepidemie, Grippe-schutzimpfung, grippeähnliche Symptome, vasomotorische Rhinitis, allergische Rhinitis, aviäre Influenza, Vogelgrippe, klassische Geflügelpest. Neben der Gliederung nach Fachbereichen findet man aber auch einen alphabetischen Index der deutschen und der englischen Fachbegriffe. Wer lieber eine CD-ROM benutzt als ein dickes Buch, dem kann diese CD als Ersatz für ein medizinisches Fachwörterbuch deutsch-englisch und englisch-deutsch dienen. Die „Sprachtrainer-Funktion“ bietet zusätzlichen Nutzen.

*Bettina Martini,
Stuttgart*

Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. W. Zuckschwerdt Verlag, Gerning 2006. 624 Seiten. Broschiert. 39,90 Euro.

Die kurzgefassten interdisziplinären Leitlinien 2006 mit Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen sind eine zusammenfassende Darstellung, in der Handlungsempfehlungen zu Diagnostik und Therapie im Bereich der Onkologie gegeben werden. Alle wichtigen Tumorentitäten sind vertreten. Die Inhalte des Bandes sind interdisziplinär abgestimmt. In der 5. Auflage sind 67 Leitlinien enthalten, erstmalig auch hämatoonkologische Leitlinien. Ergänzt wurden die Leitlinien im Bereich der Gynäkologie und Urologie durch die Erkrankungen Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Hodentumoren. *Red.*

Hypoglykämie bei Diabetikern

Prophylaxe und Therapie

Ralf Lobmann, Magdeburg

Die Hypoglykämie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem physiologische Parameter und das Verhalten der betroffenen Patienten im Rahmen der Selbstkontrolle miteinander interagieren. Gerade die zunehmende Therapie mit Insulin und das therapeutische Prinzip der nahe-normoglykämischen Blutglucose-Einstellung zur Prophylaxe der Sekundärkomplikationen haben die Hypoglykämie zu einem bedeutenden Problem unter den Diabetes-bedingten Akutkomplikationen werden lassen. Eine gezielte Diagnostik und frühzeitige Therapie sind erforderlich, um die mit der Hypoglykämie assoziierte erhöhte Sterblichkeit zu senken. Neben der Akuttherapie umfassen die erweiterten therapeutischen Maßnahmen die Modifikation der Diabetes-Therapie, die Patientenschulung sowie ein spezielles Training der Wahrnehmung einer Hypoglykämie.

Schlüsselwörter: Hypoglykämie, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe

Arzneimitteltherapie 2006;24:278–83.

Die Hypoglykämie ist zunehmend der kritische limitierende Faktor des Managements der Blutglucose. Die Diabetes-assoziierten Langzeitkomplikationen können insbesondere durch eine konstante Normoglykämie vermieden werden, mit der stetigen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit *normalen Zielen* steigt allerdings die Rate an Hypoglykämien und dabei auch insbesondere der nächtlichen Hypoglykämien. Besondere Bedeutung haben immer noch die Daten der DCCT (Diabetes control and complications trial), in der klar belegt werden konnte, dass eine intensive glykämische Therapiekontrolle die Häufigkeit von Langzeitkomplikationen senkt, dass dabei allerdings auch die Zahl der hypoglykämischen Ereignisse steigt [7, 26]. Ähnliche Daten ergaben sich auch in der UKPDS (UK Prospective diabetes study) für Typ-2-Diabetiker [18]. Mit der Etablierung der *intensivierten Insulin-Therapie* (ICT) ist die Bedeutung von wiederholten Hypoglykämien

für die mit Insulin behandelten diabetischen Patienten noch größer geworden. So sind schwere Hypoglykämien bei Patienten mit ICT häufiger als bei konventionell behandelten Patienten. Diabetiker mit ICT erleiden etwa einmal alle 1,5 bis 3 Jahre eine schwere Hypoglykämie. Dagegen beträgt diese Wahrscheinlichkeit für einen konventionell behandelten Patienten nur etwa einmal in 5 Jahren. Bei mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten ist mit einer Hypoglykämie etwa einmal in 3 Jahren zu rechnen [26].

Ein besonderes Problem ist, dass bei Typ-1-Diabetikern die Mehrzahl (etwa 55 %) der schweren hypoglykämischen Episoden während des Schlafs stattfindet und dass 36 % der Episoden, die in wachem Zustand auftreten, nicht mit Warnsymptomen einhergehen [28]. Solche *unbemerkten Hypoglykämien* stellen einen Hauptrisikofaktor für (weitere) schwere Hypoglykämien dar. Dabei kommt es zu einem Circulus vitiosus, da bei nachfolgenden Episo-

den die autonomen und neuroglukopenischen Symptome deutlich vermindert auftreten [7, 10, 28].

Bei Patienten mit *Diabetes mellitus Typ 2* treten Hypoglykämien relativ gesehen zwar seltener auf als bei Typ-1-Diabetikern, spielen aber angesichts der hohen Prävalenz des Typ-2-Diabetes sowie der häufig vorliegenden Komorbiditäten der betroffenen Patienten in der Notfallmedizin eine bedeutende Rolle. Daten einer 6-Jahres-Nachbeobachtung der UKPDS belegen für Typ-2-Diabetiker eine Häufigkeit schwerer Hypoglykämien von 2,4 % bei Metformin-Therapie, 3,3 % bei Therapie mit Sulfonylharnstoffen und 11,2 % bei Insulin-Behandlung [27].

Die Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern verlaufen vielfach weniger schwer,

Priv. Doz. Dr. Ralf Lobmann, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Zentrum für Innere Medizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, E-Mail: ralf.lobmann@medizin.uni-magdeburg.de

weil in der Regel die hormonelle Gegenregulation weitgehend intakt ist und Symptome häufig auch bereits bei etwas höheren Plasma-Glucosewerten eintreten [20]. Allerdings werden die Hypoglykämien oft von den Patienten, aber auch den behandelnden Ärzten, fehlerinterpretiert und im Verlauf durch die bestehenden Komorbiditäten negativ beeinflusst [25].

Das eigentliche Ziel des Blutglucose-Managements bei Diabetikern ist es, eine *konstante lebenslange Euglykämie* zu erreichen, möglichst ohne hypoglykämische Ereignisse zu induzieren [5].

Risikofaktoren für eine Hypoglykämie

Insbesondere die Daten der DCCT zeigten deutlich, dass die klassischen Risikomarker für eine Hypoglykämie bei Typ-1-Diabetikern nur eine marginale Rolle spielen. Als wesentliche Prädiktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie erwiesen sich hier vor allem

- eine vorausgegangene schwere Hypoglykämie,
- eine Diabetes-Dauer von 9 bis 12 Jahren und
- eine Erniedrigung des HbA_{1c}-Werts um 1 % [26].

Allerdings erklären diese Parameter nur etwa 8 % der Varianz der hypoglykämischen Ereignisse, das heißt, weitere individuelle Faktoren spielen eine Rolle, wie zum Beispiel das komplexe Zusammenspiel von gestörter Gegenregulation und patientenspezifischen Parametern [10]. Für Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist also die strikte Vermeidung von Hypoglykämien essenziell, um der Entwicklung einer gestörten Hypoglykämie-Wahrnehmung vorzubeugen [2].

Weitere Risikofaktoren sind eine geringe C-Peptidsekretion, das Vorliegen einer Polyneuropathie und eine lange Diabetes-Dauer [1, 7, 12, 23].

Auslösende Faktoren

Als Ursache für eine Hypoglykämie ist prinzipiell ein absolut oder relativ zu *hoher Insulin-Spiegel* im Serum anzu-

sehen. Hierbei hat sich als sinnvoll erwiesen, zwischen endogenen Ursachen (die überwiegend eine Nüchternhypoglykämie induzieren) und exogenen Ursachen zu unterscheiden. Bei insulinabhängigen Diabetikern hängen die Schwankungen im Insulin-Spiegel unter anderem von den pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten Insulin-Fertigarzneimittel ab. Die wesentlichen Ursachen einer Hypoglykämie beim mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten sind vor allem:

- Fehlende oder zu geringe Mahlzeitenzufuhr nach Injektion oder Tableteneinnahme
- Inadäquat hohe Muskelarbeit (z. B. Sport ohne Anpassung der Insulindosis)
- Versehentlich zu hohe Dosis von Insulin und fehlerhafte Injektionstechnik (i.m. statt s.c.)
- Nicht indizierte Therapie
- Arzneimittelinteraktionen (nicht selektive Betablocker führen zu einer Abschwächung der Hypoglykämiewahrnehmung; Salicylate oder Tetracycline verstärken die Wirkung oraler Antidiabetika)
- Alkohol kann über die Hemmung der Glukoneogenese zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen

Daneben können die folgenden typischen Risikokonstellationen bestehen [6]:

- Bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie kann die Wahrnehmung einer hypoglykämischen Symptomatik deutlich beeinträchtigt sein (hypoglycemia unawareness)
- Bei einer diabetischen Nephropathie kann es wegen der verminderten renalen Elimination nicht nur zu einer Kumulation von Sulfonylharnstoffen, sondern auch von Insulin kommen. Die Hypoglykämie ist ein Ergebnis des Zusammenspiels des relativen oder absoluten Insulin-Überschusses und der beeinträchtigten physiologischen Fähigkeiten zur Gegenregulation bei fallenden Plasma-Glucosekonzentrationen [7]. Die durch Insulin oder Sulfonylharnstoff initiierten Hypoglykämien sind mit Abstand am häufigsten. Dies schließt nicht aus, auch beim dia-

Tab. 1. Potenzielle Ursachen einer Hypoglykämie

Endogene Ursachen
Endokrin bedingt
Inselzelltumor
Inselzellhyperplasie (Kindesalter)
Extrapankreatische Tumoren
– Mesenchymale Tumoren
– Sarkom
– Hepatozelluläres Karzinom
– Karzinoid
Hypophyseninsuffizienz
Nebenniereninsuffizienz
Metabolisch bedingt
Glykogenspeicherkrankheiten (Kindesalter)
Störungen der Glukoneogenese (Kindesalter)
Carnitin-Mangel (Kindesalter)
Galaktosämie
Fructose-Intoleranz
Hepatisch bedingt
Hepatitis
Leberversagen
Reye-Syndrom
Autoimmun bedingt
Antiinsulinantikörper-Syndrom (antiidiotypische AK mit Stimulation von Insulinrezeptoren)
Exogene Ursachen
Mangelernährung
Alkohol-induzierte Hypoglykämie
Extreme Muskelarbeit
Arzneimittel
– Insulin
– Sulfonylharnstoffe
– Paracetamol
– Disopyramid
– Pentamidin
– Arzneimittelinteraktionen (siehe Text)

betischen Patienten im Einzelfall nach möglichen *endogenen Ursachen* zu fahnden, wenn hier ein begründeter klinischer Verdacht besteht (**Tab. 1**) [4, 6].

Symptomatik und Klassifikation der Hypoglykämie

Die klassischen Merkmale der Hypoglykämie sind durch die *Whipple-Trias* beschrieben:

1. Typische Hypoglykämie-Symptome (z. B. Kaltschweiß, Hunger, Verwirrtheit)
2. Eine niedrige Plasma-Glucosekonzentration (definitionsgemäß <2,7 mmol/l [50 mg/dl])
3. Rückbildung der Symptome nach Gabe von Glucose

Das klinische Bild der Hypoglykämie ist allerdings uncharakteristisch und es gibt fast kein körperliches oder psychisches Symptom, das nicht auftreten könnte (Tab. 2). Oft findet sich bei den einzelnen Patienten ein individueller typischer Ablauf der Hypoglykämie, der bei der nächsten Episode jedoch durch äußere Umstände auch vollkommen anders ablaufen kann. Trotz der komplexen und uncharakteristischen Symptomatik unterscheidet man, in Anlehnung an die ablaufenden pathophysiologischen Prozesse, eine *vasomotorische Phase* mit den Zeichen der autonomen Gegenregulation von einer *zerebralen Phase*, die durch die neuroglykopenischen Symptome gekennzeichnet ist (Abb. 1).

Die *leichte Hypoglykämie* kann einhergehen mit einem flauen Gefühl in der Magengegend, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Abnahme der Konzentrationsfähigkeit, Heißhunger und nicht zuletzt einer motorischen Unruhe. Werden diese Symptome nicht rechtzeitig, vorzugsweise durch den Patienten selbst, erkannt und eine adäquate Korrektur in Form einer Kohlenhydratzufuhr eingeleitet, kommt es zur Ausbildung

Tab. 2. Symptome einer Hypoglykämie

Warnsymptome
Zittern
Feucht-kalter Schweißausbruch
Heißhunger
Herzrasen
Blässe oder Rötung der Gesichtshaut (vasomotorisch)
Neuroglykopenische Symptome
Kopfschmerz
Müdigkeit
Sehstörungen
Wesensveränderungen
Affektinkontinenz
Verwirrtheit
Krämpfe (epileptiform)
Koma
Hinweise auf nächtliche Hypoglykämien
Morgendlicher Kopfschmerz
Nachtschweiß
Angsträume
Unruhiger Schlaf
Hoher Nüchtern-Blutzucker (bei fehlender Glukosurie)

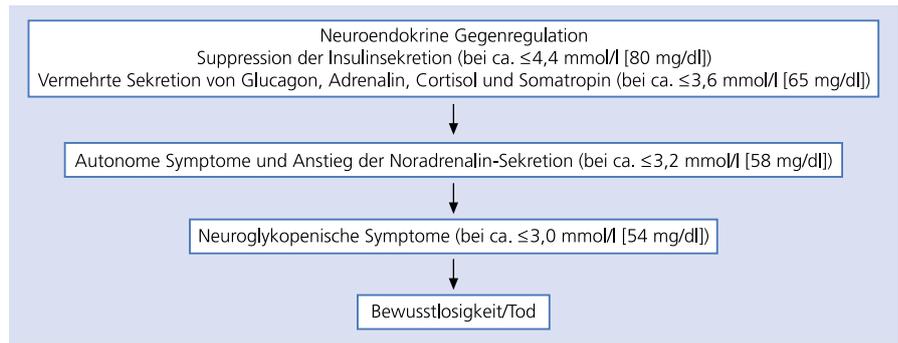


Abb. 1. Stufenweise Entwicklung einer Hypoglykämie

adrenerger Symptome wie Tachykardie, Zittern, Schweißausbruch, rasch wechselnder roter und blasser Gesichtsfarbe, eventuell auch erweiterter Pupillen und Hyperreflexie. Vor allem beim vorgeschädigten Gefäßsystem des älteren Patienten kann es durch die Catecholamin-bedingte Blutdrucksteigerung und die Hypoglykämie-bedingt verstärkte Thromboseneigung zu Myokardinfarkten und ischämischen Hirninfarkten kommen.

Die folgenden *neuroglykopenischen Symptome* sind Ausdruck der empfindlichen kortikalen Reaktion auf die Hypoglykämie. Diese zum Teil mit verstärkter Muskelarbeit einhergehenden Symptome führen zum raschen Verbrauch der Restglucose und zu einer verstärkten Ausprägung der Neuroglykopenie, die sich in Sprachstörungen bis hin zu Aphasie, Sehstörung bis Blindheit (Amaurose), aber auch in Paresen und schließlich in Bewusstlosigkeit äußern kann. Im Allgemeinen treten die typischen neuroglykopenischen Symptome der Hypoglykämie erst bei Blutzucker-Werten unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) auf. Andererseits kann jedoch bei bestimmten Patientengruppen – insbesondere den schlecht eingestellten Diabetikern mit dauerhaft erhöhten Blutglucosewerten – schon bei deutlich höheren Werten eine hypoglykämische Symptomatik bestehen [4, 7].

Das Vollbild des *hypoglykämischen Schocks* zeigt einen bewusstlosen Patienten mit einer Tachykardie bei gut fühlbarem Puls und normotonen bis hypertonen Blutdruckwerten. Die Haut ist feucht und die Atmung in der Regel normal, sie kann aber auch schnar-

chend sein und eine Kussmaul-Atmung vortäuschen. Meist besteht eine motorische Unruhe, unter Umständen auch generalisierte tonisch-klonische Krämpfe oder lateralisierte Streckkrämpfe, wie sie bei einem epileptischen Anfall vorkommen [7].

Die schwere Hypoglykämie, die durch die Notwendigkeit von Fremdhilfe definiert ist, ist der häufigste endokrinologische Notfall (etwa 3 % aller Notarzteinsätze) [16]. Die häufigste Form der Hypoglykämien insgesamt ist jedoch die „asymptomatische“ oder „biochemisch gesicherte“ (Tab. 3).

Diagnostik der Hypoglykämie

Die Diagnose wird über die *Blutzuckermessung* gestellt. Beim Verdacht auf zusätzlichen Alkoholkonsum ist die Bestimmung der Ketonkörper im Urin differenzialdiagnostisch wichtig, da bei der alkoholischen Ketoazidose neben der Hypoglykämie auch eine exzessive Ketonurie auftritt.

Bei Plasma-Glucosewerten unter 45 mg/dl (2,5 mmol/l) kann auf die Bestimmung der Glukosurie und Ketonurie verzichtet werden, da diese Parameter in der Regel negativ sind, mitunter aber auch schwach positiv sein können.

Aus forensischen Gründen ist bei alkoholisierten Patienten eine Blutentnahme zur späteren Analyse sicherzustellen. Dieser Forderung sollte bei allen unklaren Spontanhypoglykämien Folge geleistet werden, um durch spätere Analysen (Insulin, C-Peptid, Proinsulin, Pharmaka) eine differenzialdiagnostische Abklärung zu ermöglichen. Die Asservierung von Serum dient auch

Tab. 3. Klassifizierung der Hypoglykämie

Asymptomatische Hypoglykämie
<ul style="list-style-type: none"> – Klinisch inapparent – Nur biochemische Sicherung – Vor allem nachts auftretend – Mittlere Dauer 2 bis 5 Stunden – Sehr häufig
Leichte Hypoglykämie
<ul style="list-style-type: none"> – Symptomatisch – Fremde Hilfe nicht nötig – Durchschnittlich 1,5 bis 2 Episoden/Woche
Schwere Hypoglykämie
<ul style="list-style-type: none"> – Ausgeprägte klinische Symptomatik und Beeinträchtigung – Fremde Hilfe notwendig – 62 Episoden auf 100 Patientenjahre bei ICT (DCCT [26])

der Differenzialdiagnostik endokriner Ursachen der Hypoglykämie oder eines Cortisol-Mangels im Rahmen einer Autoimmunadrenalis (Morbus Addison) beim Typ-1-Diabetes [4].

Therapie der Hypoglykämie

Präklinische Therapie

Bei einer leichten Unterzuckerung sollte rechtzeitig mit der Therapie in Form einer *Kohlenhydrat-Zufuhr* (Traubenzuckerwürfel oder auch kohlenhydrathaltige Getränke) begonnen werden. Zu beachten ist, dass bei Patienten, die einen Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose [Glucobay®], Miglitol [Diastabol®]) einnehmen, in dieser Situation nur Traubenzucker geeignet ist. Oligo- und Disaccharide werden wegen der medikamentös bedingten Resorptionsbarriere nur verzögert aufgenommen.

Beim bewusstlosen Patienten müssen unverzüglich 40 bis 60 ml einer 40%igen *Glucose-Lösung* i. v. injiziert werden. Ist dies nicht möglich, muss *Glucagon* i. m. (1 x 1 Ampulle à 1 mg) verabreicht werden, was nach zehn Minuten wiederholt werden kann. In jedem Fall muss anschließend Glucose (i. v. oder oral) zugeführt werden, da die Glykogenspeicher in der Leber durch Glucagon entleert werden und es dadurch zu protrahierten Hypoglykämien kommen kann. Bei unklarer Ursache für die Hypoglykämie, insbesondere auch

nach protrahierten Hypoglykämien, ist dringend eine weitere stationäre Überwachung notwendig.

Nach Durchführung der beschriebenen Maßnahmen kommt es in der Regel nach 5 bis 10 Minuten zur Besserung der hypoglykämischen Symptomatik. Zeigt sich noch kein Therapieerfolg, ist die Diagnose zu überprüfen.

In Fällen mit eindeutiger Ursache der Hypoglykämie (zu geringe Nahrungszufuhr, falsches Timing, verstärkte körperliche Aktivität) kann der Patient mit entsprechender Compliance nach Beseitigung der Hypoglykämie und Erläuterung der zu beachtenden Besonderheiten zu Hause belassen werden.

Bei allen anderen, zunächst unklaren Hypoglykämien sollte eine stationäre Einweisung erfolgen. Notwendig ist dies insbesondere nach prolongierten wiederkehrenden Hypoglykämien durch kumulierte Sulfonylharnstoffe oder durch die Gabe von Depotinsulin sowie bei Persistenz von Restsymptomen nach der initialen präklinischen Therapie oder bei wiederholten hypoglykämischen Episoden in der unmittelbaren Vergangenheit [4, 21].

Erweiterte Therapie in der Klinik

Nach schweren Hypoglykämien sollte eine intravenöse *kontinuierliche Glucose-Infusion* über 24 Stunden (1,5–2,5 l 10%ige Glucose-Lösung) mit gleichzeitiger Elektrolyt-Substitution erfolgen. Der Blutzucker ist dabei vierstündlich zu messen und sollte bei Werten zwischen 180 und 230 mg/dl (9,9 bis 12,6 mmol/l) gehalten werden, insbesondere um beim initial bewusstlosen Patienten ein Dysäquilibriumssyndrom mit ödembedingter Hirnschädigung zu vermeiden.

In den folgenden Tagen müssen insbesondere bei Sulfonylharnstoffen alle 2 bis 3 Stunden Kohlenhydrate in einer Größenordnung von 2 BE (24 g) verabreicht werden.

In jedem Fall ist während des Klinikaufenthalts eine Abklärung der Ursachen der Hypoglykämie, eine Optimierung des Glucose-Stoffwechsels und eine umfangreiche Beratung und Schulung

des Patienten vorzunehmen. Insbesondere der Schulung kommt eine erhebliche Bedeutung im Rahmen der weiteren Hypoglykämie-Prophylaxe zu, da nur ein gut geschulter Diabetiker in kritischen Situationen selbst richtig reagieren kann [21].

Besondere Aspekte der Hypoglykämie beim Patienten mit Diabetes mellitus

„Hypoglycemia unawareness“

Ein bedeutendes Problem der Hypoglykämie ist, dass die Hälfte dieser Episoden *im Schlaf* auftritt und in einem Drittel der Fälle auch im wachen Zustand *unerkannt* bleibt, weil die typischen Warnsymptome fehlen und/oder die atypische Symptomatik (Trägheit, Müdigkeit, Verhaltensstörung, Kopfschmerz, Doppelbilder) verkannt wird. Bei nächtlichen Hypoglykämien kann die Symptomatik zusätzlich dadurch verschleiert werden, dass sie infolge der Gegenregulation mit hohen morgendlichen Blutzucker-Werten und einer passageren Glukosurie einhergehen. Hinweise für eine nächtliche Hypoglykämie sind Symptome wie verstärkter Nachtschweiß, Alpträume, Aufschreien im Schlaf, Einnässen, Kopfschmerzen am Morgen und nicht zuletzt eine Hypothermie als Folge eines massiven Wärmeverlustes durch periphere Vasodilatation beziehungsweise veränderte Thermogenese.

Als Besonderheit ist eine Anzahl von Diabetikern mit *unbemerkten Hypoglykämien* („hypoglycemia unawareness“) zu nennen. Diese Patienten haben keinerlei adrenerge oder neuroglykopenische (Warn-)Symptome, so dass sie meist unter dem beschriebenen Vollbild des hypoglykämischen Schocks aufgefunden werden [4, 6, 11, 22].

Die reduzierte Fähigkeit zur physiologischen Gegenregulation ist ein besonderes Problem vor allem bei Typ-1-, aber auch bei Typ-2-Diabetikern. Dabei sind alle drei Schlüsselfunktionen der Gegenregulation beeinträchtigt:

- Die Insulin-Spiegel fallen nicht
- Die Glucagon-Spiegel steigen nicht
- Der typische Adrenalin-Anstieg ist deutlich abgeschwächt

Insbesondere die Abschwächung der sympathikoadrenergen Antwort auf fallende Blutzucker-Spiegel ist assoziiert mit dem klinischen Syndrom der „hypoglycemia unawareness“, also dem Verlust der Warnsymptome, die den Patienten eine entsprechende Reaktion auf sinkende Blutzucker-Spiegel erlauben. In dieser Patientengruppe kommt es daher deutlich häufiger zu schweren Hypoglykämien, die – insbesondere wenn sie ohne Vorwarnung für den Betroffenen und plötzlich eintreten – ein großes Potenzial für Fremd- und Eigengefährdung haben [4, 5, 7, 8].

Während die fehlende Insulin- und Glucagonantwort einen kontinuierlichen Defekt darstellt, ist die reduzierte sympathikoadrenerge Antwort ein *dynamischer Prozess*, der durch wiederholte (primär unbemerkte) Hypoglykämien *verstärkt* werden kann. Unter dieser Annahme ist die „hypoglycemia unawareness“ bei den meisten Patienten reversibel, wenn für zwei bis drei Wochen konsequent hypoglykämische Ereignisse (Plasmaglukose $\leq 3,9$ mmol/l) vermieden werden können [7].

Insulin-Auswahl

Morgendliche Nüchternhypoglykämien bei Insulin-behandelten Patienten bedingen eine Änderung im Regime des langwirksamen Basalinsulins, bei am Tage auftretenden Hypoglykämien muss das kurzwirksame Insulin angepasst werden und bei den besonders bedenklichen nächtlichen Hypoglykämien können beide Insulinsorten verantwortlich sein. Gerade unter dem Aspekt der nächtlichen Hypoglykämien scheinen *moderne Insulin-Analoga* Vorteile zu bieten. So konnte in Studien sowohl für die präprandiale Gabe von kurzwirksamen Insulin-Analoga (Lispro [Humalog®], Aspart [NovoRapid®] [3, 9, 17]) als auch durch die Gabe eines ultralang wirkenden Insulins (Glargin [Lantus®], Detemir [Levemir®] [13, 24, 29]) eine Reduktion der nächtlichen Hypoglykämierate gezeigt werden.

Arzneimittelinteraktionen

Orale Antidiabetika. Auch unter neueren insulinotrop wirkenden Substanzen

wie dem Sulfonylharnstoff Glimpirid (z.B. Amaryl®) treten relevante Hypoglykämien auf, obwohl die bei Einführung vorgelegten Studiendaten eine erhebliche Risikoreduktion erwarten ließen. Es wurde beschrieben, dass das Hypoglykämie-Risiko unter Glimpirid um 40 % niedriger liegt als unter Glibenclamid (z.B. Euglucon®) [14], auch wenn dies in einer kleineren aktuellen Untersuchung nicht bestätigt werden konnte [15].

Ein erheblicher Risikofaktor für eine Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämie ist eine bereits geringgradige *Niereninsuffizienz*, was bei der Verordnung dieser Substanzgruppe kritisch gewürdigt werden muss.

Da „Glinide“ eine deutlich kürzere insulinotrope Wirkung haben als Sulfonylharnstoffe, ist anzunehmen, dass hier bei Auslassen einer Mahlzeit ein geringeres Hypoglykämie-Risiko resultiert. Bei gleichzeitiger Einnahme eines *Alpha-Glucosidasehemmers* können Stärke und Mehrfachzucker nicht mehr resorbiert werden. Im Falle einer (leichten) Hypoglykämie muss daher *Glucose* (z.B. in Form von Traubenzuckerwürfeln, s.o.) zugeführt werden [4].

Weitere Interaktionen. Bei vereinzelten Patienten erhöht die Behandlung mit einem *ACE-Hemmer*, der die Insulin-Empfindlichkeit und die Glucose-Aufnahme verbessert, das Hypoglykämie-Risiko. *Betablocker* können ebenfalls, vor allem bei älteren Patienten, offenbar das Hypoglykämie-Risiko deutlich erhöhen [4].

Auch andere Substanzgruppen, zum Beispiel *Fibrate*, können den Insulinbedarf reduzieren und ohne gegebenenfalls notwendige Anpassung der Therapie eine Hypoglykämie auslösen [19].

Zusammenfassung

Die strikte Vermeidung von Hypoglykämien ist für Patienten, insbesondere mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, zur Prävention der Entwicklung einer gestörten Hypoglykämie-Wahrnehmung essenziell. Daher sollte alle Aufmerksamkeit bei der Therapie

auf eine sorgfältige Balance zwischen der Vermeidung von Hypoglykämien und Stoffwechselgüte bei intensiver Diabetes-Therapie gelegt werden.

Die wesentlichen Maßnahmen bei wiederkehrenden Hypoglykämien umfassen daher:

- Schulung (häufige Selbstmessung, Früherkennung der Symptome, Einbeziehung von Angehörigen/Freunden, strukturierte Wahrnehmungsschulung [BGAT-2])
- Erkennen von Risikofaktoren und Ursachen (Insulin-Dosis, Insulin-Regime, Mahlzeiten, Interaktion von Alkohol und Sport, Nierenfunktion, Diabetes-unabhängige Erkrankungen)
- Therapie (strikte Normoglykämie, gegebenenfalls stationäre Einstellung unter sorgfältiger Vermeidung von Hypoglykämien; Umstellung auf Analog-Insuline oder Pumpentherapie)

Bei eingetretener schwerer Hypoglykämie darf das akut bedrohliche Risiko für den Patienten nicht unterschätzt werden. Entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen der notärztlichen und sich gegebenenfalls anschließenden stationären Versorgung müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Allerdings stellt die Möglichkeit des Auftretens einer Hypoglykämie allein noch keine Kontraindikation für eine intensivierete Insulin-Therapie dar, was auch im besonderen für „ältere“ Typ-2-Diabetiker wegen des selteneren Auftretens schwerer Hypoglykämien gilt.

Das Erkennen von Wahrnehmungsstörungen, der Einsatz von Strategien zur Hypoglykämie-Vermeidung, der Erwerb von Selbstkompetenz und das Ansprechen von Ängsten des Patienten sind eine kontinuierliche ärztliche Aufgabe.

Hypoglycemia in diabetic patients

Hypoglycemia in diabetic patients is a multifactorial event and depends on physiological parameters as well as patients' behaviour and the quality of self control.

Treatment with insulin and the principles of near normoglycemic blood-glucose-control for preventing diabetic complications leads to increased rates of hypoglycaemic episodes.

Rational diagnosis and early treatment of hypoglycaemia is necessary to decrease hypoglycaemia associated mortality.

Beside the management of an acute hypoglycaemia extended procedures including the modification of diabetes treatment, patients education and training of hypoglycemia awareness are essential.

Keywords: Hypoglycemia, epidemiology, diagnostics, therapy, prophylaxis

Literatur

- Allen C, LeCaire T, Palta M, Daniels K, et al. Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1878–81.
- Bolli GB, Pampanelli S, Porcellati F, Fanelli CG. Recovery and prevention of hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:402–9.
- Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr., Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726–31.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902–12.
- Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–48.
- Cryer PE. The pathophysiology of hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:330–3.
- Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–9.
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697–703.
- Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1607–11.
- Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40:223–6.
- Heller SR. Diabetic hypoglycaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:279–94.
- Hermanns N, Kulzer B, Maier B, Kubiak T, Haak T. Risikoindikatoren für das Auftreten scharer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002;11:145–9.
- Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24:296–301.
- Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467–73.
- Holstein A, Plaschke A, Hammer C, Egberts EH. Characteristics and time course of severe glimepiride- versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:91–7.
- Holstein A, Plaschke A, Schlieker H, Egberts EH. Structural and process quality in the management of diabetic emergencies in Germany. *Int J Qual Health Care* 2002;14:33–8.
- Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1904–9.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53.
- Klein J, Ott V, Schutt M, Klein HH. Recurrent hypoglycaemic episodes in a patient with Type 2 diabetes under fibrate therapy. *J Diabetes Complications* 2002;16:246–8.
- Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC. Effect of glycemic control on glucose counter-regulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1330–8.
- Lobmann R., Lehnert H. Notfallsituation Hypoglykämie. *Notfallmedizin* 1997:510–3.
- McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690–705.
- Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with Type I diabetes – a prospective population based study. *Diabetologia* 1998;41:1274–82.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639–43.
- Stiefelbogen P. [Hypoglycemia risk. Why elderly patients are especially at risk]. *MMW Fortschr Med* 2002;144:10.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44:1249–58.
- Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:1233–7.
- Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130–6.

Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Diagnose und Behandlung

Zusammenfassung der Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Das Spektrum von Haut- und Weichgewebeeinfektionen reicht von harmlosen oberflächlichen eitrigen Ausschlägen bis hin zu schweren, teilweise lebensbedrohlichen Infektionen tiefer gelegener Gewebe wie der Faszien. Die Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Diagnose und Behandlung dieser Infektionen wird hier mit dem Schwerpunkt auf der medikamentösen Therapie zusammengefasst. Die Originalversion dieser Leitlinie ist auf der Homepage der IDSA unter www.idsociety.org/ abrufbar.

Arzneimitteltherapie 2006;24:284–90.

Infektionen von Haut und Weichgeweben sind häufige Erkrankungen, die infolge eines Eintritts von Mikroorganismen in die gesunde, meist aber bereits geschädigte oder verletzte Haut auftreten.

Tab. 1. IDSA-Empfehlungen: Evidenzstärke und -qualität

Evidenzstärke der Empfehlung	
A	Hohe Evidenz: Maßnahme sollte in der Praxis immer angeboten/durchgeführt werden
B	Mittlere Evidenz: Maßnahme sollte im Allgemeinen angeboten/durchgeführt werden
C	Mangelnde Evidenz für eine Empfehlung, optionale Maßnahme
D	Mittlere Evidenz gegen eine Durchführung der Maßnahme, sollte im Allgemeinen nicht angeboten werden
E	Hohe Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme, sollte niemals angeboten/durchgeführt werden
Evidenzqualität der Empfehlung	
I	Evidenz aus einer oder mehreren randomisierten, kontrollierten Studie(n)
II	Evidenz aus einer oder mehreren gut geplanten klinischen Studie(n) ohne Randomisierung, einer Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie (möglichst mit mehr als einem Studienzentrum), herausragenden Ergebnissen aus unkontrollierten Studien
III	Empfehlungen von anerkannten Experten, aufgrund von klinischer Erfahrung oder deskriptiven Studien oder Empfehlungen von Expertengremien

ten. Diese Infektionen verlaufen in der Regel leicht bis mäßig schwer und sind gut behandelbar.

Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) empfiehlt, Patienten mit *weniger schwerwiegenden* Haut- und Weichgewebeeinfektionen *empirisch* mit halbsynthetischen Penicillinen, oralen Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation, Makroliden oder Clindamycin zu behandeln (A-I, **Tab. 1**, **Tab. 2**). Allerdings ist die Zunahme *Methicillin-resistenter* Staphylococcus aureus-(MRSA-)Stämme sowie *Erythromycin-resistenter* Streptococcus-pyogenes-Stämme zu beachten.

Das Ansprechen auf die Therapie sollte daher nach 24 bis 48 Stunden überprüft werden: Bei weiterem Fortschreiten wird – ebenso wie bei schweren Infektionen – zu aggressiverer Vorgehensweise geraten; die Therapie sollte sich nach den Ergebnissen von Gramfärbung, Blutkultur und Erregerempfindlichkeitstest richten. Bei Gegenwart von *S. aureus* wird aufgrund der zunehmenden Häufigkeit ambulant erworbener MRSA die Therapie mit Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin empfohlen (A-I, **Tab. 2**). Andere Antibiotika (z. B. Tetracycline, Co-trimoxazol) können im weiteren Verlauf eingesetzt werden, wenn die Empfindlichkeit der Erreger bestätigt wurde und nachdem bei den

Patienten ein initiales Ansprechen beobachtet wurde.

Entscheidend ist es, *schwere Infektionen* zu erkennen. Als Hinweise auf schwere Infektion gelten unter anderem Zeichen systemischer Toxizität (z. B. Fieber oder Hypothermie, Tachykardie und Hypotonie), starke Schmerzen, Blasenbildung, Gasbildung im Gewebe sowie rasches Fortschreiten. Bei Patienten, die zusätzlich Zeichen systemischer Toxizität zeigen, sollte so *generell*

- die Abnahme von *Blutkulturen* und Durchführung von Erregerempfindlichkeitstests (Antibiogrammen) sowie
- die Bestimmung des Differenzialblutbilds und der Serumspiegel von Creatinin, Hydrogencarbonat, Creatinkinase und C-reaktivem Protein (CRP) erfolgen.

Die *Ätiologie* der Infektion sollte geklärt und die nötige *chirurgische Versorgung* durchgeführt werden. Die antimikrobielle Therapie sollte möglichst basierend auf den Ergebnissen von beispielsweise Blutkultur und Empfindlichkeitstests erfolgen.

Bericht: Dr. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 2. Antimikrobielle Therapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen, die durch Methicillin-empfindliche oder Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MSSA, MRSA) verursacht werden

Empfohlene Antibiotika	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder ^a	Bemerkungen
Infektionen mit MSSA			
Nafcillin (in Europa nicht üblich) oder Oxacillin	1–2 g alle 4 h i. v.	100–150 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben i. v.	Parenterales Antibiotikum der Wahl; unwirksam gegen MRSA
Cefazolin	1 g alle 8 h i. v.	50 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben i. v.	Für Patienten mit Penicillin-Allergie, ausgenommen Patienten mit Sofortallergie
Clindamycin	600 mg alle 8 h i. v. oder 300–450 mg 3 x täglich oral	25–40 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben i. v. oder 10–20 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben oral	Bakteriostatisch; mögliche Kreuzresistenz oder Resistenzentwicklung in Erythromycin-resistenten Stämmen; induzierbare Resistenz in MRSA
Dicloxacillin	500 mg 4 x täglich oral	25 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben oral	Orales Antibiotikum der Wahl für Methicillin-empfindliche Stämme
Cefalexin	500 mg 4 x täglich oral	25 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben oral	Für Patienten mit Penicillin-Allergie, ausgenommen Patienten mit Sofortallergie
Doxycyclin, Minocyclin	100 mg 2 x täglich oral	Nicht bei Kindern < 8 Jahre ^b	Bakteriostatisch; begrenzte neue klinische Erfahrungen
Co-trimoxazol	160/800 mg oder 320/1 600 mg 2 x täglich oral	8–12 mg/kg täglich (basierend auf der Trimethoprim-Komponente) in entweder 4 Einzelgaben i. v. oder 2 Einzelgaben oral	Bakterizid; Wirksamkeit schlecht dokumentiert
Infektionen mit MRSA			
Vancomycin	30 mg/kg täglich in 2 Einzelgaben i. v.	40 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben i. v.	Für Patienten mit Penicillin-Allergie; parenterales Antibiotikum der Wahl für Infektionen mit MRSA
Linezolid	600 mg alle 12 h i. v. oder 600 mg 2 x täglich oral	10 mg/kg alle 12 h i. v. oder oral	Bakteriostatisch; begrenzte klinische Erfahrung; keine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika-Klassen; teuer; kann möglicherweise andere Second-Line-Substanzen ersetzen und bevorzugt als orale Substanz bei MRSA-Infektionen eingesetzt werden
Clindamycin	600 mg alle 8 h i. v. oder 300–450 mg 3 x täglich oral	25–40 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben i. v. oder 10–20 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben oral	Bakteriostatisch; mögliche Kreuzresistenz oder Resistenzentwicklung in Erythromycin-resistenten Stämmen; induzierbare Resistenz in MRSA
Daptomycin	4 mg/kg alle 24 h i. v.	Nicht einsetzbar	Bakterizid; möglicherweise Myopathien
Doxycyclin, Minocyclin	100 mg 2 x täglich oral	Nicht bei Kindern < 8 Jahre ^b	Bakteriostatisch; begrenzte neue klinische Erfahrungen
Co-trimoxazol	160/800 mg oder 320/1 600 mg 2 x täglich oral	8–12 mg/kg täglich (basierend auf der Trimethoprim-Komponente) in entweder 4 Einzelgaben i. v. oder 2 Einzelgaben oral	Bakterizid; Wirksamkeit schlecht dokumentiert

Staphylococcus aureus = *S. aureus*; *Streptococcus pyogenes* = *S. pyogenes*

^a Dosierungen gelten nicht für Neugeborene, siehe Empfehlungen der American Academy of Pediatrics 2003

^b Alternativen für Kinder siehe Empfehlungen der American Academy of Pediatrics 2003

Impetigo contagiosa

Die Impetigo contagiosa ist eine überwiegend bei Kindern auftretende Infektion der oberen, teilweise auch tieferen Hautschichten und -anhangsgebilde.

Die kleinblasige Form wird im Gegensatz zu früher heute meist nicht mehr primär durch Streptokokken, sondern Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*) ausgelöst, wobei es auch Mischinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken – überwiegend *Streptococcus pyogenes* –, gibt. Die großblasige Form wird durch *S. aureus*-Stämme verursacht.

Für die Therapieentscheidung sollten die Anzahl der Läsionen, ihre Lokalisation und die Notwendigkeit, eine weitere Ausbreitung der Infektion zu verhindern, berücksichtigt werden.

Die *topische Therapie* mit Mupirocin ist indiziert bei begrenzter Anzahl der Läsionen (A-I, **Tab. 3**). Die *orale* antibiotische Therapie wird bei Patienten mit zahlreichen Läsionen und bei Patienten, die nicht auf die topische Therapie angesprochen haben, empfohlen. Mittel der Wahl sind hier Antibiotika, die sowohl gegen *S. aureus* als auch gegen *S. pyogenes* wirksam sind (A-I) (**Tab. 3**):

Trotz steigender Anzahl der Infektionen mit MRSA sollten Penicillinase-feste Penicilline oder Cephalosporine der ersten Generation bevorzugt eingesetzt werden. Beim Einsatz von Erythromycin wird die steigende Zahl Erythromycin-resistenter *S. aureus*- und *S. pyogenes*-Stämme zu bedenken gegeben.

Eine in westlichen Industrienationen seltene Komplikation ist die nach Infektionen mit *S. pyogenes* auftretende Glomerulonephritis, der nach bislang zur Verfügung stehenden Daten nicht durch die antibiotische Therapie vorgebeugt werden kann.

Tab. 3. Antimikrobielle Therapie der Impetigo contagiosa^b

Empfohlene Antibiotika	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder ^a	Bemerkungen
Dicloxacillin	250 mg 4 x täglich oral	12 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben oral	
Cephalexin	250 mg 4 x täglich oral	25 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben oral	
Erythromycin	250 mg 4 x täglich oral ^c	40 mg/kg täglich in 4 Einzelgaben oral	Resistenz einiger S.-aureus- und S.-pyogenes-Stämme möglich
Clindamycin	300–400 mg 4 x täglich oral	10–20 mg/kg täglich in 3 Einzelgaben oral	
Amoxicillin-Clavulansäure	875/125 mg 2 x täglich oral	25 mg/kg täglich der Amoxicillin-Komponente in 2 Einzelgaben oral	
Mupirocin-Salbe	3 x täglich auf die Läsionen auftragen	3 x täglich auf die Läsionen auftragen	Für Patienten mit begrenzter Anzahl Läsionen

Staphylococcus aureus = S. aureus; Streptococcus pyogenes = S. pyogenes

^a Dosierungen gelten nicht für Neugeborene, siehe Empfehlungen der American Academy of Pediatrics 2003

^b Infektionen, die durch Staphylokokken oder Streptokokken verursacht werden; Therapiedauer etwa 7 Tage, abhängig vom klinischen Ansprechen

^c Die Dosierung von Erythromycinethylsuccinat beträgt für Erwachsene 400 mg 4 x täglich oral

Abszesse, Erysipel, Zellulitis

Furunkel und Karbunkel

Furunkel – akute eitrige Entzündungen von Haarfollikeln und jeweiligen Talgdrüsen – werden meist durch S. aureus verursacht. Von Karbunkeln wird gesprochen, wenn es sich um eine ausgedehnte, flächenhaft konfluierende Entzündung mehrerer Haarfollikel handelt. Eine systemische Antibiotika-Therapie ist normalerweise nicht erforderlich, solange keine großflächige Zellulitis oder Fieber auftreten (E-III).

Häufig *wiederkehrende* Entzündungen der Haarfollikel scheinen mit einer Kolonisation beispielsweise der vorderen Nasenhöhle mit S. aureus in Verbindung zu stehen. Bei diesen Personen kann eine Therapie mit Mupirocin versucht werden: Empfohlen wird die zweimal tägliche Anwendung von Mupirocin-Salbe in den vorderen Nasenhöhlen jeweils in den ersten fünf Tagen eines Monats (A-I). Hierdurch kann die Rate wiederkehrender Infektionen um etwa 50 % reduziert werden. Eine Alternative stellt die Einnahme von Clindamycin (täglich 150 mg) über drei Monate dar, mit der eine etwa 80%ige Reduktion der Infektionsrate erreicht werden kann (A-I).

Erysipel und Zellulitis

Erysipel und Zellulitis (Synonym: Phlegmone) sind nichteitrig akute Entzündungen mit Beteiligung der Lymphbahnen: Beim Erysipel ist eher die *obere Dermis* betroffen, bei der Zellulitis

reicht die Entzündung *bis ins subkutane Fettgewebe*. Charakteristisch für das Erysipel ist unter anderem die ausgeprägte Hautrötung mit scharfer Abgrenzung sowie Schwellung, Druckschmerz, rasche Ausbreitung, Schwellung regionaler Lymphknoten, hohes Fieber und Schüttelfrost. Blasenbildung ist möglich. Das Erysipel kann in eine Zellulitis oder Nekrose übergehen. Bei der Zellulitis steht aufgrund der Beteiligung tieferer Hautschichten bei sonst gleicher Symptomatik die Schwellung im Vordergrund.

Das Erysipel wird meist durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A (S. pyogenes) verursacht. Ein früher Therapiebeginn kann die Ausbreitung der Infektion auch in tiefere Hautschichten verhindern. Die Therapie der Wahl sind Penicilline oral oder parenteral, je nach Schwere der Erkrankung (A-III). Wird eine Staphylokokken-Infektion vermutet, sollten Penicillinase-feste semisynthetische Penicilline oder Cephalosporine der ersten Generation eingesetzt werden (A-III).

Die Zellulitis wird ebenfalls überwiegend durch Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A hervorgerufen. In Verbindung mit Furunkeln, Karbunkeln oder Abszessen ist die Infektion meist auf Besiedelung mit S. aureus zurückzuführen. Allerdings kommen aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie der Zellulitis auch verschiedene andere Erreger in Frage. Bei Hinweisen auf beispielsweise Verletzungen und

Bisswunden sollte daher, ebenso wie bei Nichtansprechen auf eine initiale empirische Therapie mit gegen S. aureus und S. pyogenes wirksamen Antibiotika behandelt werden sowie bei immungeschwächten Patienten, geeignetes Kulturmaterial zur Erregeridentifizierung gewonnen werden.

Die Therapie der Wahl sind Penicillinase-feste semisynthetische Penicilline oder Cephalosporine der ersten Generation; Penicillin-allergische Patienten sollen Clindamycin, Vancomycin erhalten (A-I).

Eine antibiotische Prophylaxe *wiederholt auftretender* Zellulitis, die meist durch Streptokokken-Besiedelung ausgelöst wird, kann durch die monatliche Injektion von Benzylpenicillin-Benzathin (1,2 Mio. I.E., Erwachsene) oder orale Therapie mit zweimal täglich entweder 250 mg Erythromycin oder 1 g Phenoxymethylpenicillin erfolgen (B-II).

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Nekrotisierende Haut- und Weichgewebeeinfektionen sind *rasch fortschreitende* und lebensbedrohliche Infektionen, die normalerweise im Zusammenhang mit Verletzungen oder Operationen auftreten. Die frühzeitige Diagnose dieser Infektionen ist problematisch, als wichtige Hinweise gelten aber unter anderem systemische Toxizität, starke, andauern-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Antimikrobielle Therapie von nekrotisierenden Infektionen der Haut, Faszien und Muskeln

Antibiotika der ersten Wahl, je nach Infektionsart	Dosierung Erwachsene	Antibiotika für Patienten mit schwerer Penicillin-Allergie
Mischinfektion		
Ampicillin-Sulbactam oder	1,5–3,0 g alle 6–8 h i.v.	Clindamycin oder Metronidazol ^a mit einem Aminoglykosid oder Fluorchinolon
Piperacillin/Tazobactam plus	3,37 g alle 6–8 h i.v.	
Clindamycin plus	600–900 mg alle 8 h i.v.	
Ciprofloxacin	400 mg alle 12 h i.v.	
Imipenem/Cilastatin	1 g alle 6–8 h i.v.	
Meropenem	1 g alle 8 h i.v.	
Ertapenem	1 g täglich i.v.	
Cefotaxim plus	2 g alle 6 h i.v.	
Metronidazol oder	500 mg alle 6 h i.v.	
Clindamycin	600–900 mg alle 8 h i.v.	
Streptokokken-Infektion		
Penicillin plus	2–4 Mio. I.E. alle 4–6 h i.v.	Vancomycin, Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin oder Daptomycin
Clindamycin	600–900 mg alle 8 h i.v.	
Staphylococcus-aureus-Infektion		
Nafcillin (in Europa nicht üblich)	1–2 g alle 4 h i.v.	Vancomycin, Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin oder Daptomycin (in Deutschland noch nicht zugelassen)
Oxacillin	1–2 g alle 4 h iv	
Cefazolin	1 g alle 8 h i.v.	
Vancomycin (für resistente Stämme)	30 mg/kg täglich in 2 Einzelgaben i.v.	
Clindamycin	600–900 mg alle 8 h i.v.	Bakteriostatisch; mögliche Kreuzresistenz oder Resistenzentwicklung in Erythromycin-resistenten Stämmen; induzierbare Resistenz in MRSA
Clostridien-Infektion		
Clindamycin	600–900 mg alle 8 h i.v.	
Penicillin	2–4 Mio. I.E. alle 4–6 h i.v.	

^a Wenn eine Staphylokokken-Infektion vorliegt oder vermutet wird, sollte ein geeignetes Antibiotikum zugefügt werden

de Schmerzen, Blasenbildung, Hautnekrose oder ihr vorausgehende Ekchymose, Gasentwicklung im Gewebe und Taubheit der Haut.

Generell wird für schwere durch Streptokokken der Gruppe A oder Clostridien verursachte nekrotisierende Infektionen die parenterale Gabe von Clindamycin und Penicillin empfohlen (A-II) (Tab. 4).

Nekrotisierende Fasziiitis

Die nekrotisierende Fasziiitis ist eine akute Entzündung der Faszien unter der Haut mit Gangrän des Fettgewebes und der Muskulatur. *Monomikrobielle* In-

fektionen werden durch *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* und anaerobe Streptokokken verursacht; Staphylokokken und hämolysierende Streptokokken können gleichzeitig auftreten. Sie werden meist ambulant erworben und betreffen die Extremitäten. Häufig betroffen sind Patienten mit Diabetes mellitus, Arteriosklerose und venöser Insuffizienz.

Polymikrobielle Infektionen – bis zu 15 verschiedene aerobe und anaerobe Erreger – treten insbesondere in Zusammenhang mit Operationen am Darm oder penetrierenden abdominalen Ver-

letzungen, Dekubitalulzera oder perianalen Abszessen, intravenösem Drogenabusus sowie bei Ausdehnung von Bartholinitis oder leichteren vulvovaginalen Infektionen auf.

Die chirurgische Intervention (Inzision, Drainage und Débridement) stellt die wichtigste therapeutische Maßnahme dar (A-III). Die antimikrobielle Therapie sollte erregerspezifisch und in angemessener Dosierung (Tab. 4) solange durchgeführt werden, bis die notwendigen chirurgischen Interventionen – regelmäßiges Débridement – beendet sind, deutliche klinische Besserung des Patienten eingetreten ist und der Patient seit 48 bis 72 Stunden fieberfrei war.

Allgemein gilt:

- Ampicillin erfasst aerobe Enterobakterien wie *Escherichia coli*, grampositive Erreger wie Streptokokken der Gruppen B, C oder G sowie einige Anaerobier (A-III)
- Clindamycin ist wirksam gegen Anaerobier und aerobe Kokken, einschließlich der meisten *S.-aureus*-Serogruppen
- Metronidazol hat eine hohe Aktivität gegen Anaerobier wie anaerobe gramnegative Enterokokken, ist aber weniger wirksam gegen grampositive anaerobe Kokken
- Gentamicin, Fluorchinolone, Ticarcillin-Clavulansäure, Piperacillin-Sulbactam erfassen ansonsten resistente gramnegative Erreger

Für ambulant erworbene gemischte Infektionen ist die beste Therapie eine Kombination von Ampicillin-Sulbactam plus Clindamycin plus Ciprofloxacin (A-III).

Eine nekrotisierende Fasziiitis und/oder toxisches Schock-Syndrom sollten mit einer Kombination von Clindamycin und Penicillin behandelt werden (A-II).

Myonekrose durch Clostridien

Myonekrosen durch Clostridien (Gasbrand, Gaskangrän) werden meist durch *Clostridium perfringens* – insbesondere bei Infektion in Zusammenhang mit Verletzungen –, *Clostridium novyi*, *Clostridium histolyticum* und *Clostridium septicum* – meist in Zusammenhang mit Neutropenie oder malignen Erkrän-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kungen des Gastrointestinaltrakts – hervorgerufen.

Die chirurgische Intervention steht zunächst im Vordergrund. Die antibiotische Therapie sollte mit Penicillin plus Clindamycin erfolgen (B-II) (**Tab. 4**), da etwa 5% der C.-perfringens-Stämme gegen Clindamycin resistent sind.

Bissverletzungen

Durch Tiere

Bei Bissverletzungen durch Tiere handelt es sich meist um *Mischinfektionen* mit sowohl anaeroben und aeroben Bakterien (*S. aureus*, *Bacteroides tectum*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga* und *Porphyromonas*-Arten). Eine Besiedelung mit *Pasteurella*-Arten ist in der überwiegenden Zahl der Fälle nachweisbar.

Ob die Antibiotika-Therapie oral oder intravenös erfolgen sollte, hängt unter anderem von der *Tiefe* der Wunde und der *Zeit*, die bereits seit dem Biss vergangen ist, ab. Empfohlen wird Amoxicillin-Clavulansäure zur oralen Therapie oder die intravenöse Applikation von Ampicillin-Sulbactam oder Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen der zweiten Generation (z. B. Cefoxitin) oder Carbapenemen (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) (B-II).

Alternativ stehen für die orale Therapie Doxycyclin, Phenoxymethylpenicillin plus Dicloxacillin zur Verfügung sowie Fluorchinolone, Co-trimoxazol und Cefuroxim, die allerdings mit Metronidazol oder Clindamycin als gegen anaerobe Erreger wirksame Arzneistoffe kombiniert werden sollten.

Auch bei intravenöser Therapie mit Cephalosporinen der zweiten oder dritten Generation (z. B. Cefuroxim, Ceftriaxon und Cefotaxim) sollte mit einem gegen Anaerobier wirksamen Arzneistoff kombiniert werden.

Patienten mit leichter Penicillin-Allergie können intravenös mit Cefoxitin oder einem Carbapenem, solche mit schweren allergischen Reaktionen in der Vergangenheit sollten oral oder intravenös mit Doxycyclin, Co-trimoxazol oder einem Fluorchinolon plus Clindamycin therapiert werden.

Durch Menschen

Bissverletzungen durch Menschen treten in Form zufälliger Verletzungen, nach vorsätzlichem Beißen sowie nach Faustschlägen in die Zähne auf. Das Erregerspektrum dieser Wundinfektionen ist *komplex* und spiegelt die physiologische Mundflora des Beißenden wider. Streptokokken sind in 80% der Bisswunden zu finden, ebenso wie Staphylokokken, Haemophilus-Arten und Eikenella corrodens als aerobe Erreger. Zu den anaeroben Erregern, von denen viele Beta-Lactamasen produzieren, zählen *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* und *Porphyromonas*-Arten in mehr als 60% der Fälle.

Alle Patienten mit diesen Bisswunden sollten *prophylaktisch* mit Antibiotika behandelt werden.

Da *E. corrodens* gegen Cephalosporine der ersten Generation, Makrolide, Clindamycin und Aminoglykoside resistent ist, sollten diese Substanzen nicht als Monotherapie eingesetzt werden. Zur Therapie dieser Infektionen wird die intravenöse Gabe von Ampicillin-Sulbactam oder Cefoxitin empfohlen (B-III). Bei Patienten mit Bisswunden nach Faustschlägen in die Zähne droht die Gefahr *schwerwiegender Infektionen der Fingergrundgelenke*. Diese Patienten müssen häufig intravenös mit Antibiotika behandelt werden. Empfohlen werden (B-III):

- Cefoxitin (1 g i. v. alle 6 bis 8 Stunden),
- Ampicillin-Sulbactam (1,5 bis 3 g i. v. alle 6 Stunden),
- Ertapenem (1 g i. v. alle 24 Stunden) oder
- eine Kombination, die gegen *S. aureus*, *Haemophilus*-Arten, *Eikenella corrodens* und Beta-Lactamase-produzierende Anaerobier ist.

Weichgewebeeinfektion nach Tierkontakt

Anthrax

Bislang liegen keine kontrollierten Studien zur Behandlung des Hautmilzbrands vor. Die meisten Daten sprechen für die Gabe von Penicillin gegen diese

Infektion mit *Bacillus anthracis* (B-III). Aber auch Tetracycline, Chloramphenicol und Erythromycin scheinen wirksam zu sein. Die Therapie sollte hierbei über 5 bis 9 Tage durchgeführt werden. Eine längere Therapiedauer wird bei Infektionen, die möglicherweise mit Bioterrorismus in Zusammenhang stehen, erfolgen (60 Tage). Die empirische Therapie besteht hier in der Gabe von Ciprofloxacin (B-III), solange bis die Ergebnisse von Empfindlichkeitstests vorliegen. Die Schwere der Erkrankung ist ausschlaggebend dafür, ob die Therapie oral oder intravenös durchgeführt wird.

Katzen-Kratz-Krankheit und bakterielle Angiomatose

Die Katzen-Kratz-Krankheit und die bakterielle Angiomatose sind Infektionen mit Erregern der Gattung *Bartonella*. *Bartonella henselae* (*B. henselae*) verursacht die meisten Fälle der Katzen-Kratz-Krankheit. Bislang kann nur die Gabe von Azithromycin genannt werden, mit der in einer Studie eine schnellere Reduktion der Lymphdrüsenanschwellung bei Patienten erzielt werden konnte. Bakterielle Angiomatosen treten bei abwehrgeschwächten Personen durch Infektionen mit *B. henselae* oder *Bartonella quintana* auf. Auch zur Therapie dieser Infektion liegen bislang nur wenige Daten vor: Empfehlenswert scheint die Gabe von Erythromycin oder Doxycyclin in Standarddosierung für vier Wochen (B-III).

Erysipeloid

Der Erreger des Erysipeloids ist *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Nach den bislang zur Verfügung stehenden Daten kann die Therapie des Erysipeloids am besten oral mit Penicillin oder Amoxicillin durchgeführt werden (B-III).

Pest

Zur Therapie der Pest, die durch *Yersinia pestis* hervorgerufen wird, existieren bislang keine Daten aus kontrollierten Studien. Die Therapie der Wahl stellte die Gabe von Streptomycin dar (B-III). Aber auch die Therapie mit Te-

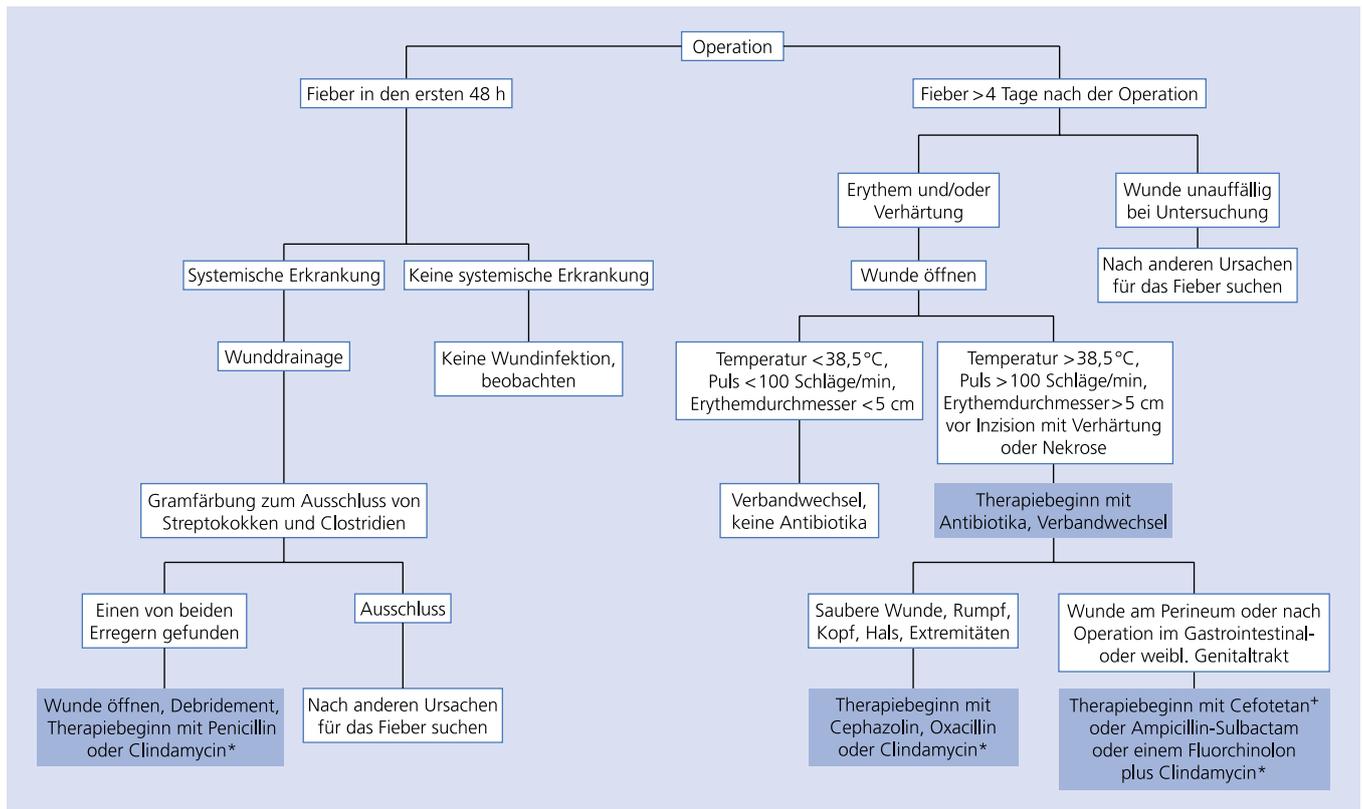


Abb. 1. Algorithmus zur Behandlung von postoperativen Wundinfektionen
 * bei Patienten, die auf Beta-Lactam-Antibiotika allergisch reagieren
 * In Deutschland nicht zugelassen

tracyclin und Chloramphenicol kann geeignet sein.

Tularämie

Die Tularämie wird durch Francisella tularensis verursacht. Erwachsene und Kinder mit Tularämie sollten mit Aminoglykosiden, vorzugsweise Streptomycin oder Gentamicin, für sieben bis zehn Tage behandelt werden (B-III). In leichten Fällen kann die Therapie mit Doxycyclin oder Tetracyclin erfolgen (B-III).

Postoperative Wundinfektionen

Die Behandlung postoperativer Wundinfektionen sollte nach dem in **Abbildung 1** gezeigten Algorithmus erfolgen. Die je nach Operationsgebiet empfehlenswerten Antibiotika sind in **Tabelle 5** zusammengestellt. Kritisch sind insbesondere Infektionen nach Operationen unsteriler Gewebe (z. B. gastrointestinale Schleimhäute), da sie rasch fortschreiten und so

auch tiefer gelegene Strukturen wie Faszien und Muskeln betreffen können.

Infektionen bei abwehrgeschwächten Personen

Die Diagnose von Haut- und Weichgewebeinfektion bei abwehrgeschwächten Personen stellt eine besondere Herausforderung dar, weil sie zum einen durch eine Vielzahl von Erregern verursacht werden können – darunter auch Erreger, die bei Gesunden keine Infektionen hervorrufen würden –, und sie zum anderen als breitere systemische Infektionen imponieren können und weiterhin bei den Patienten je nach Art der Immunschwäche klinische Symptome abgeschwächt sind.

Bei *neutropenischen* Patienten sollte eine empirische Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika – entsprechend der Leitlinie von IDSA und National Comprehensive Cancer Network (siehe Literatur) – bereits bei den ersten Zeichen einer Infektion erfolgen. Erschwert wird

Tab. 5. Antimikrobielle Therapie von postoperativen Wundinfektionen

Empfohlene Antibiotika, je nach Operationsgebiet
Intestinal- oder Genitaltrakt
Monotherapie Cefoxitin, Ceftizoxim, Ampicillin-Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem
Kombinationstherapie Wirksamkeit gegen Aerobier und fakultative Anaerobier: Fluorchinolone, Cephalosporine der dritten Generation, Aztreonam ^a , Aminoglykoside Wirksamkeit gegen Anaerobier: Clindamycin, Metronidazol ^a , Chloramphenicol, Penicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor
Andere (nichtintestinal)
Rumpf und Extremitäten (entfernt von Achselhöhle und Perineum): Oxacillin, Cephalosporine der ersten Generation
Achselhöhle und Perineum: Cefoxitin, Ampicillin-Sulbactam, andere Substanzen, die zur Monotherapie bei postoperativen Wundinfektionen im Intestinal- oder Genialtrakt eingesetzt werden können

^a Aztreonam und Metronidazol sollten nicht kombiniert werden, da die Kombination gegen grampositive Kokken nicht wirksam ist

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die Therapie dadurch, dass es sich häufig um nosokomiale Infektionen handelt und der Anteil Antibiotika-resistenter Erreger steigt. Weiterhin müssen auch Pilz-Infektionen hier bedacht werden. So kommt der Diagnose und der Durchführung von Erregerempfindlichkeitstests eine bedeutende Rolle zu.

Dies gilt auch für Infektionen bei Patienten mit zellulärer Immundefizienz (z. B. Patienten mit Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Infektion mit dem humanen Immunschwäche-Virus, nach Knochenmarktransplantationen oder mit Langzeittherapie mit immun-suppressiver Therapie in hoher Dosis), die durch verschiedenste Mikroorganismen verursacht werden können. Die Empfehlungen zur Therapie dieser Infektionen sind dementsprechend komplex, so dass im Rahmen dieser Zusammenfassung auf die Originalversion (www.idsociety.org/) verwiesen wird.

Zusammenfassung

Diese Empfehlungen und Hinweise zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen der IDSA können sicherlich dazu beitragen, die Therapie dieser komplexen Gruppe von Infektionskrankheiten zu erleichtern und zu verbessern. Allerdings liegen diesen Empfehlungen teilweise nicht genügend aussagekräftige Daten zugrunde. Fehlende Daten geeigneter prospektiver Studien erschweren hier bereits die schnelle und verlässliche Diagnose schwerer Infektionen. Der Diagnose, die nicht zuletzt auf einer sorgfältigen Anamnese basieren sollte, kommt aber entscheidende Bedeutung für den Therapieerfolg und somit die Prognose der Patienten zu. Prospektive Studien, in denen definierte Strategien zur Diagnose, Behandlung und Therapiezielen untersucht werden, wären wünschenswert.

Problematisch bleibt dann immer noch die zunehmende Resistenz der Erreger, insbesondere von *S.-aureus*- und *S.-pyogenes*-Stämmen.

Literatur

- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Inf Dis* 2005;41:1373–406.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Inf Dis* 2002;34:730–51.
- NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:197–257.
- Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Antimicrobial agents and related therapy. In: Pickering LK, ed. Red book 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 693–4.

AMT – Bücherforum

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker. Von Klaus Friese, Klaus Mörike, Gerd Neumann et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. 6., völlig neu bearbeitete Aufl. 471 Seiten, 20 Abbildungen, 37 Tabellen, 2 beigelegte Übersichtskarten. Kartoniert 42,- Euro. Subskriptionspreis bis 30.09.2006: 34,- Euro.

Risiken der Arzneimittelaufnahme während der Schwangerschaft und Stillzeit werden in der Packungsbeilage oder Fachinformation nur unzureichend beschrieben. Oft erfährt man nur, dass ein Arzneimittel kontraindiziert ist oder nur bei strenger Indikationsstellung eingenommen werden darf. Diese Aussagen sind für die Beratung von Schwangeren oder Stillenden wenig

hilfreich. Das Buch „Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit“, das in der völlig neu bearbeiteten 6. Auflage vorliegt, soll diese Informationslücke schließen. Das Buch ist thematisch in zwei Teile gegliedert. In Teil A (Arzneimittel in der Schwangerschaft) wird zunächst die normale pränatale Entwicklung des Menschen aufgezeigt. Dann werden Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen und deren exogene und endogene Ursachen umfassend dargestellt. Im Anschluss an den allgemeinen Teil folgt die Auflistung und Bewertung einzelner Arzneimittel. Aus praktischen Gründen wurde die Einteilung der Arzneimittelgruppen entsprechend der Roten Liste übernommen. Dies fördert das schnelle Auffinden und die Übersichtlichkeit genauso wie die beiden beigelegten Übersichtskarten, die auf Textseiten des Buchs verweisen. Die Bewertung der einzelnen Wirkstoffe erfolgt entsprechend den international bedeutenden Risikokate-

gorien der Food and Drug Administration (FDA) sowie des Australian Drug Evaluation Committee (ADEC).

In Teil B des Buchs (Arzneimittel in der Stillzeit) wird die Wirkung von Arzneimitteln auf das zu stillende Neugeborene dargestellt. Muttermilch ist nach wie vor die optimale Ernährung für den Säugling. Deshalb sind Informationen zum Übergang von Arzneimitteln in die Muttermilch und die Beratung von Stillenden zur potenziellen Schädigung des Kindes wünschenswert.

Das vorliegende Buch dient als Leitfaden für eine sachkundige Beratung durch Ärztinnen und Ärzte in Klinik und Praxis sowie Apothekerinnen und Apotheker in der Offizin. Das Buch gefällt durch seine Übersichtlichkeit und Informationsfülle. Die aktuelle relevante Literatur ist in das Werk eingearbeitet.

*Prof. Dr. Gerd Luippold,
Tübingen*

Thalidomid bei multiplem Myelom?

Gerd Luippold, Tübingen

Bei einem 66-jährigen Patienten wird ein multiples Myelom diagnostiziert. Der Patient ist anämisch und weist einzelne Knochenläsionen auf. Der Tumor spricht auf die üblichen Chemotherapieregime und eine hoch dosierte Dexamethason-Monotherapie nicht an. Im Rahmen einer klinischen Studie soll der Patient mit dem Contergan®-Wirkstoff Thalidomid behandelt werden.

- Wie ist die Studienlage und das Ansprechen des Tumors auf Thalidomid einzuschätzen?
- Ist Thalidomid für die Behandlung des multiplen Myeloms in Deutschland zugelassen?
- Welche Sicherheitsvorkehrungen müssen bei der Anwendung getroffen werden?

Das multiple Myelom ist eine Tumorerkrankung, die meist vom Knochenmark ausgeht und in die Gruppe der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome eingeordnet wird. Ein proliferierender Plasmazell-Klon produziert dabei in der Regel monoklonale Immunglobuline (Ig) und Ig-Leichtketten, die in Blut und Urin nachweisbar sind. Die Therapie des multiplen Myeloms ist palliativ. Prognostisch ungünstig scheint eine ausgeprägte Gefäßneubildung im Knochenmark zu sein.

Thalidomid ist der Wirkstoff des Arzneimittels Contergan®, das in den 1960er Jahren als Schlafmittel eingesetzt wurde und auf Grund seiner teratogenen Eigenschaften weltweit bei 6000 bis 10000 Kindern zu Fehlbildungen geführt hat. Außer der hypnotisch-sedativen Wirkung besitzt Thalidomid *günstige immunmodulatorische und antiangiogenetische Effekte* [1, 2]. Die Hemmung der Angiogenese wird von Thalidomid über eine Beeinflussung vaskulärer Wachstumsfaktoren, beispielsweise des „vascular endothelial growth factor (VEGF)“ oder des „basic fibroblast growth factor (bFGF)“ vermittelt [2].

Auf Grund der antiangiogenetischen Eigenschaften wurden mit Thalidomid gute Erfolge, insbesondere bei der Behandlung des multiplen Myeloms, erzielt. Eine erste richtungsweisende Studie wurde in den 1990er Jahren von

Singhal und Mitarbeitern durchgeführt [3]. Sie setzten Thalidomid bei 84 Patienten mit therapierefraktärem multiplem Myelom ein. Die initiale Dosis betrug 200 mg pro Tag, alle zwei Wochen wurde die Dosis um 200 mg auf bis zu 800 mg Thalidomid gesteigert. Die Patienten wurden durchschnittlich über 80 Tage behandelt. 27 Patienten zeigten eine Reduktion des Tumors um mindestens 25 %, zwei davon hatten eine komplette Remission. Dies ergab eine Ansprechrate von 32 %. 57 Patienten dagegen sprachen auf die Behandlung nicht an, wobei neun Patienten die Therapie wegen nicht zu beherrschender Unverträglichkeit (z. B. wegen neuropathischer Beschwerden) abbrechen mussten. Die Ergebnisse konnten von verschiedenen Forschergruppen bestätigt werden, so dass beim *rezidivierenden oder therapieresistenten multiplen Myelom* eine Ansprechrate auf Thalidomid von 25 bis 35 % gefunden wurde [4]. In neueren Studien wurden bei Patienten mit *asymptomatischem oder neu diagnostiziertem Myelom* in Kombination mit Dexamethason ebenfalls gute Erfolge gezeigt [5, 6].

Zulassungsstatus

Kürzlich wurde Thalidomid in Australien zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. In Deutschland ist gegenwärtig kein Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff im Handel. Das inter-

Thalidomid bei multiplem Myelom?

Ja – der Einsatz von Thalidomid ist bei Patienten mit multiplem Myelom im Rahmen klinischer Studien oder eines individuellen Heilversuchs in Deutschland möglich. Der Arzneistoff darf in einer Menge, die einer Behandlungsdauer von maximal 28 Tagen entspricht, verschrieben und nach § 73 Absatz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) importiert werden. Bislang besteht keine Zulassung in Deutschland. Viel versprechende Daten liegen zur Anwendung bei asymptomatischem, bei neu diagnostiziertem, aber auch bei rezidiviertem und therapieresistentem multiplem Myelom vor. Günstig scheint insbesondere die antiangiogenetische Wirkung von Thalidomid zu sein.

nationale Pharmaunternehmen Pharmion plant, die europäische Zulassung für die First-Line-Therapie von Patienten mit multiplem Myelom im Jahre 2007 bei der europäischen Zulassungsbehörde zu beantragen. Als Grundlage für die Zulassung sollen unter anderem zwei Phase-III-Studien (MM-003 und SPA-Studie) bei Patienten mit zuvor unbe-

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Wilhelmstraße 56, 72074 Tübingen, E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

handeltem multiplem Myelom dienen. Hierbei wurde die Kombinationstherapie mit Thalidomid plus Dexamethason mit einer Dexamethason-Monotherapie verglichen. Dabei zeigte sich die Kombination sowohl bezüglich der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (MM-003: 75,7 vs. 27,9 Wochen) als auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens (MM-003: 55,7 vs. 24,3 Wochen) der Monotherapie signifikant überlegen [7].

Sicherheitsvorkehrungen

Auf Grund der bekannten Risiken von Thalidomid, insbesondere wegen seiner teratogenen Wirkung, muss bei der Anwendung gewährleistet sein, dass höchstmögliche Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden. Thalidomidhaltige Arzneimittel können in *klinischen Prüfungen* oder im Rahmen eines *individuellen Heilversuchs*, wenn beispielsweise mit anderen Arzneimitteln kein ausreichender Heilerfolg erzielt werden kann, eingesetzt werden. Für diese Fälle wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinproduk-

te (BfArM) und den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der deutschen Apotheker eine Liste von Sicherheitsanforderungen veröffentlicht [8]. Grundsätzlich müssen die Patienten/Patientinnen über die Risiken und das teratogene Potenzial von Thalidomid aufgeklärt werden. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter sind ein Schwangerschaftstest vor Einleitung der Thalidomid-Behandlung sowie monatliche Testwiederholungen während der Therapie obligatorisch. Die Firma Pharmion hat ein „Pharmion-Risiko-Minimierungs-Programm“ (Pharmion-RMP) entwickelt, das unter anderem die Aushändigung von schriftlichem Informationsmaterial und die schriftliche Einwilligung der Patienten/Patientinnen regelt. Thalidomid darf nur in einer Menge, die dem Bedarf für eine Behandlungsdauer von maximal 28 Tagen entspricht, verschrieben werden und kann nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) importiert werden. Auf der Verschreibung muss der Arzt einen Vermerk anbringen, dass die Sicherheitsanforderungen eingehalten werden.

Literatur

1. Nogueira AC, Neubert R, Felies A, Jacob-Müller U, et al. Thalidomide derivatives and the immune system. 6. Effects of two derivatives with no obvious teratogenic potency on the pattern of integrins and other surface receptors on blood cells of marmosets. *Life Sci* 1996;58:337–48.
2. D'Amato RJ Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082–5.
3. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
4. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, et al. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77:813–22.
5. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319–23.
6. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16–9.
7. Luippold G. Thalidomid – Renaissance des Contergan-Wirkstoffs. *Pharm Ztg* 2006;151:18–20.
8. Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. *Dtsch Ärztebl* 2004;101: B114.

Klinische Studien

FIELD-Studie

Fenofibrat bei Diabetes mellitus Typ 2

Fenofibrat (200 mg/d) senkt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko koronarer Ereignisse nicht in signifikantem Ausmaß. Gleichwohl gibt die hochwertige FIELD-Studie wichtige Hinweise für weitere Studien zur Prävention kardiovaskulärer Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.

Hintergrund

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. Patienten mit dieser Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieses Risiko beruht zumindest teilweise auf einer Fettstoffwechselstörung, die einer Therapie mit Fibraten zugänglich ist. Denn bei Diabetikern sind die LDL-Cholesteroll-Partikel kleiner und dichter, die HDL-Cholesteroll-Konzentrationen niedriger sowie die Triglycerid-Konzentrationen höher als bei Nichtdiabetikern [1]. In der Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) war bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Fenofibrat eine langsamere Progression der angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit als unter Placebo beobachtet worden [2]. Für klinische Endpunkte war DAIS nicht konzipiert. Vor diesem Hintergrund wurde die große FIELD-Studie (Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes) in 63 Zentren in Australien, Neuseeland und Finnland initiiert, deren Ergebnisse nun vorliegen [1].

Design

An dieser prospektiven randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie nahmen 9795 Patienten im Alter von 50 bis 75 Jahren teil, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts keinen CSE-Hemmer („Statin“) einnahmen. Die meisten Patienten (7664) hatten keine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung. Sie erhielten Fenofibrat (200 mg/d) oder Placebo. Koronare Ereignisse (Todesfälle

aufgrund koronarer Herzkrankheit oder nichttödliche Myokardinfarkte) stellten den *primären Studienendpunkt* dar. Die Studie dauerte 5 Jahre (Median).

Ergebnisse

Wie **Tabelle 1** zeigt, war die Häufigkeit koronarer Ereignisse in beiden Gruppen *nicht signifikant unterschiedlich*. Die Letalität infolge koronarer Herzkrankheit war *nicht signifikant verschieden*; nichttödliche Myokardinfarkte traten in der Placebo-Gruppe signifikant häufiger als in der Fenofibrat-Gruppe auf.

Unter den sekundären Studienendpunkten waren eine signifikante Reduktion der gesamten kardiovaskulären Ereignisse, der koronaren Revaskularisationen und aller Revaskularisationen zu verzeichnen. *Nicht signifikant unterschiedlich* waren kardiovaskuläre Letalität, Gesamtsterblichkeit sowie Schlaganfälle (insgesamt und nicht-hä-

morrhagische). Geringer waren unter Fenofibrat die Progression zu Albuminurie ($p=0,002$) sowie die Retinopathie, die einer Laserbehandlung bedurfte ($p=0,0003$).

Die Verträglichkeit von Fenofibrat war im Allgemeinen gut. Rhabdomyolysen traten einmal in der Placebo- und dreimal in der Fenofibrat-Gruppe auf, jeweils mit vollständiger Heilung; keiner dieser Patienten nahm einen CSE-Hemmer ein. Eine Pankreatitis wurde bei 23 Patienten (0,5 %) der Placebo- und 40 Patienten (0,8 %) der Fenofibrat-Gruppe beobachtet ($p=0,031$). Auch eine geringe Risikozunahme für Lungenembolie ($p=0,022$) und tiefe Venenthrombose ($p=0,074$) unter Fenofibrat wurde verzeichnet. Im übrigen wurden keine signifikanten anderen unerwünschten Wirkungen registriert.

Angesichts der in neueren Studien [3, 4] berichteten günstigen Daten über eine CSE-Hemmer-Behandlung bei Diabetes mellitus war zu erwarten, dass einige Patienten während des Verlaufs der FIELD-Studie eine CSE-Hemmer-Therapie begannen. Tatsächlich starteten mehr Patienten der Placebo- (17 %) als der Fenofibrat-Gruppe (8 %) eine andere lipidsenkende Therapie ($p<0,0001$), vornehmlich mit CSE-Hemmern.

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte in der FIELD-Studie [nach 1]

	Fenofibrat (n=4895)	Placebo (n=4900)	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt: koronare Ereignisse	256 (5 %)	288 (6 %)	0,89 (0,75–1,05)	0,16
KHK-Letalität	110 (2 %)	93 (2 %)	1,19 (0,90–1,57)	0,22
Nichttödlicher Myokardinfarkt	158 (3 %)	207 (4 %)	0,76 (0,62–0,94)	0,01
Sekundäre Endpunkte				
Kardiovaskuläre Ereignisse	612 (13 %)	683 (14 %)	0,89 (0,80–0,99)	0,035
Kardiovaskuläre Letalität	140 (3 %)	127 (3 %)	1,11 (0,87–1,41)	0,41
Gesamtsterblichkeit	356 (7 %)	323 (7 %)	1,11 (0,95–1,29)	0,18
Schlaganfall	158 (3 %)	175 (4 %)	0,90 (0,73–1,12)	0,36
Koronare Revaskularisation	290 (6 %)	364 (7 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,003
Alle Revaskularisationen	380 (8 %)	471 (10 %)	0,80 (0,70–0,92)	0,001

Kommentar

Die Ergebnisse von FIELD allein werden die klinische Praxis *nicht verändern* [5], da sie eine Empfehlung zu verstärkter Fenofibrat-Verwendung bei Diabetes-Patienten *nicht rechtfertigen* [6]. Auf der Basis früherer Studien kann derzeit auch *nicht empfohlen* werden, in undifferenzierter Weise allen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine CSE-Hemmer-Therapie zu verschreiben [7]. In Zusammenschau mit der FIELD-Studie wird nun in naher Zukunft die Kombination von Fenofibrat mit einer CSE-Hemmer-Therapie von Interesse sein. Dies ist bemerkenswert, war doch die Kombination mit Gemfibrozil [8] im Zusammenhang mit Cerivastatin-assoziierten Rhabdomyolysen als *Risikofaktor* beschrieben worden. Zwischen Fibraten mag es relevante Unterschiede bei Interaktionen mit CSE-Hemmern geben. Pharmakokinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass Fenofibrat weniger

als Gemfibrozil den Metabolismus von CSE-Hemmern beeinflusst [9]. Die Ergebnisse der derzeit laufenden ACCORD-Studie (Action to control cardiovascular risk in diabetes) bei 10 000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [6] im Jahr 2010 darf man daher mit Spannung erwarten. Hier wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Fenofibrat-CSE-Hemmer-Kombination geprüft.

Literatur

1. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
2. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.
5. Bailey CJ. Fenofibrate and cardiovascular risk: a synopsis and commentary on (FIELD). *Diabet Med* 2006;26:109–12.
6. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet* 2005;366:1829–31.
7. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004;364: 641–2.
8. Ballantyne CM, Davidson MH. Possible differences between fibrates in pharmacokinetic interactions with statins. *Arch Intern Med* 2003;163:2394–5.
9. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5: 145–66.

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörke, Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Otfried-Müller-Straße 45, 72076 Tübingen, E-Mail: klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de, christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de

Hämoblastosen**Zielgerichtete Therapiestrategien**

Ein Schwerpunkt der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH, Dezember 2005 in Atlanta) waren die Ergebnisse von Therapieoptimierungsstudien mit innovativen Substanzen.

Chronisch myeloproliferative Erkrankungen

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) stellt ein Modell für die Diagnostik und Therapie anderer Hämoblastosen dar, denn bei über 90 % der Patienten liegt eine Gen-Translokation mit dem charakteristischen Philadelphia-Chromosom (22 q) vor. Molekular handelt es sich dabei um die Fusion der Gene BCR und ABL mit den Folgen einer konstitutionellen Aktivierung der ABL-Tyrosinkinase. Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit der selektiven Hemmung dieser Tyrosinkinase mit Imatinib (Glivec®).

Durch ältere Therapiestrategien mit Interferon alfa und Hydroxycarbamid konnten bereits in einem hohen Prozentsatz hämatologische und zytogenetische Remissionen bei diesem Krankheitsbild erzielt werden. Doch mit Imatinib gelingt nun zum ersten Mal eine molekulare Remission bei etwa 40 % der mit dieser Substanz behandelten Patienten. Die Studie, die zum Durchbruch dieses Therapiekonzepts geführt hat, ist die IRIS-Studie (International randomised study of interferon plus ARA-C vs. Glivec). Von dieser Studie liegen nun die Ergebnisse einer 54-monatigen Verlaufskontrolle vor. Sie zeigen, dass Ima-

tinib bei neu diagnostizierten Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML anhaltend hohe Remissionsraten bewirkt: 93 % der primär mit Imatinib behandelten Patienten überlebten ohne Akzeleration und Blastenkrise.

Ein Problem bleibt die *Imatinib-Resistenz*. Diese versucht man mit folgenden Therapiestrategien zu durchbrechen:

- Zusätzliche Gabe einer anderen Substanz (Cytarabin, Interferon alfa, Hydroxycarbamid)
- Dosiserhöhung von Imatinib auf 600 bis 800 mg täglich
- Allogene Stammzelltransplantation
- Neue ABL-Kinase-Inhibitoren (Dasatinib, AMN-107)

Erste Studien mit solchen neuen ABL-Inhibitoren stimmen optimistisch, da fast jeder zweite Patient mit einer Imatinib-Resistenz davon profitiert.

Auch bei den Philadelphia-negativen myeloproliferativen Erkrankungen gibt es Fortschritte. Bei ihnen konnten in

den letzten Jahren verschiedene zytogenetische Marker identifiziert werden, beispielsweise eine Mutation des JAK2-Gens, welches die Janus-Kinasen kodiert. Die *Janus-Kinasen* (JAK) wurden nach dem doppelgesichtigen römischen Gott benannt, weil sie zwei nahezu identische Kinase-Domänen enthalten. Eine JAK2-Mutation findet sich bei 77 % der Patienten mit einer Polycythaemia vera, bei 43 % mit einer Osteomyelofibrose und bei 45 % mit einer essenziellen Thrombozythämie. Doch der Nachweis dieser erworbenen Genmutation ist nicht immer mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert. Die Janus-Kinasen könnten jedoch ein Ziel für eine spezifische Kinase-Inhibitor-Therapie sein.

Für Patienten mit einer Osteomyelofibrose stehen zurzeit verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, deren Stellenwert jedoch noch nicht genau definiert ist:

- „wait and see“
- Splenektomie
- Radiatio der Milz
- Zytoreduktion (Hydroxycarbamid, Interferon, Melphalan, Anagrelid)
- Thalidomid
- Autologe/allogene Stammzelltherapie

Myelodysplastisches Syndrom

Bei diesen Erkrankungen findet sich häufig eine Inaktivierung wichtiger Tumorsuppressor-Gene durch eine aberrante Methylierung. Deshalb stellen hypomethylierende Substanzen (Azacytidin, Decitabin [Dacogen®]) einen innovativen und interessanten Therapieansatz dar. Diese Substanzen induzieren Apoptose oder hemmen die Proliferation. Erste Studien zeigen, dass durch die Gabe einer solchen Substanz der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Bei Hochrisiko-Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom dürfte eine autologe Stammzelltransplantation aber günstiger sein als eine Chemotherapie. Bei Patienten mit niedrigem Risiko empfiehlt sich zunächst eine Therapie mit Erythropoetin oder neueren Substanzen, wozu auch Lenalidomid (in USA als Revli-

mid®, in Deutschland nicht im Handel) gehört.

Multiples Myelom

Die Behandlung von Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom orientiert sich am Alter: Bei jüngeren Patienten wird eine maximale Reduktion der Tumormasse angestrebt, um eine lange Remissionsdauer zu ermöglichen, und zwar mit einer Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation. Bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, ist ein Leben mit möglichst wenig Krankheitssymptomen das eigentliche Behandlungsziel. Doch durch eine weniger intensive Therapie kann meist keine komplette Remission erreicht werden. Bei älteren Patienten und solchen, die nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie geeignet sind, ist die initiale Behandlung mit Melphalan (Alkeran®) und Prednison weiterhin Goldstandard. Mit dieser Kombination wird eine Remissionsrate von etwa 50 % erreicht und das Überleben auf etwa drei Jahre verlängert.

Neueren Studien zufolge kann durch die Kombination von Thalidomid plus Dexamethason in der Primärtherapie die Remissionsrate gesteigert werden. Unter Thalidomid treten allerdings häufig schwerwiegende Nebenwirkungen, zum Beispiel tiefe Beinvenenthrombose, oder Neuropathie, auf. Das potente immunmodulatorische Thalidomid-Analogon Lenalidomid erwies sich bei Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierender Erkrankung einer Dexamethason-Stoßtherapie signifikant überlegen und hatte ein günstigeres Verträglichkeitsprofil.

Neben Thalidomid und Lenalidomid gehört auch der Proteasomen-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) zum Spektrum der Therapiemöglichkeiten. Zielstrukturen dieser Substanzen sind die Stromazell-Interaktion, die Zellteilung, die Immunantwort, die Entzündung und die Angiogenese.

Angesichts der überzeugenden Daten bei der Rezidiv-Therapie drängen diese neuen Wirkstoffe jetzt auch in die First-

Line-Therapie in Kombination mit Melphalan und Prednison.

Non-Hodgkin-Lymphome

Bei den niedrig malignen follikulären Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen gilt die Chemo-Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (Mabthera®) heute als gesicherter Standard, nachdem auch in einer Metaanalyse der Cochrane-Gruppe ein signifikanter Überlebensvorteil für die mit Rituximab behandelte Patienten-Gruppe belegt werden konnte.

Eine Dauertherapie mit Rituximab nach einer initialen Chemotherapie mit Cyclophosphamid (Endoxan®), Vincristin und Prednison beeinflusst den klinischen Verlauf bei Patienten mit einem follikulären Lymphom günstig, so die Ergebnisse dreier randomisierter Studien. Sowohl die progressionsfreie Zeit als auch die 3-Jahres-Überlebensrate konnten durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie verbessert werden.

Im Rahmen der RICOVER-Studie konnte für ältere Patienten mit einem aggressiven Lymphom gezeigt werden, dass die sechsmalige Gabe des CHOP-14-Schemas (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in Kombination mit Rituximab und einer Strahlentherapie am effektivsten ist und deshalb für die Erstbehandlung älterer Patienten zum neuen Therapiestandard werden dürfte.

Hodgkin-Lymphome

Bei der Behandlung von Hodgkin-Lymphomen werden drei Behandlungsgruppen unterschieden:

- Frühe Stadien: CS I–II ohne Risikofaktoren
- Intermediäre Stadien: CS I–II mit Risikofaktoren
- Fortgeschrittene Stadien: CS III–IV, einige CS IIB

Standardtherapie für *Frühstadien* ist heute die kombinierte Chemo-Strahlentherapie. Die Kombination von zwei Zyklen ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) vor einer Radiotherapie zeigt die besten Ergebnisse.

Bei der Behandlung von Hodgkin-Lymphom-Patienten in *mittleren Stadien* ist

ebenso die Kombination aus Chemo- (4–6 Zyklen) und Strahlentherapie Standard. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass vier Zyklen ABVD plus Strahlentherapie ebenso effektiv sind wie vier Zyklen BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) oder sechs Zyklen ABVD

plus Strahlentherapie. Eine Behandlung ohne Bestrahlung verschlechtert zwar die Überlebensrate nicht, lässt jedoch das Rezidiv-Risiko stark steigen.

Für Patienten in *fortgeschrittenen* Stadien gilt das Chemotherapie-Schema mit acht Zyklen BEACOPP als Standard.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Josting, Priv.-Doz. Dr. med. Peter Borchmann, Priv.-Doz. Dr. med. Christof Scheid, Priv.-Doz. Dr. med. Marcel Reiser, Prof. Dr. med. Andreas Engert, Prof. Dr. med. Michael Hallek, Köln. Post-ASH 2005 „Breaking News“, Fortbildungsveranstaltung Universitätsklinikum Köln, Köln, 1. Februar 2006.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Schmerztherapie

Epidurale Glucocorticoide und Lokalanästhetika verhindern postherpetische Neuralgie nicht

Eine einmalige epidurale Injektion von Glucocorticoiden und Lokalanästhetika in der akuten Phase eines Herpes zoster reduziert im ersten Monat neuropathische Schmerzen, hat aber keinen Langzeiteffekt auf die Verhütung einer postzosterischen Neuralgie.

Die postzosterische Neuralgie ist eine der häufigsten Komplikationen beim Herpes zoster. In Abhängigkeit von Alter und Definition liegt die Inzidenz zwischen 9 und 34%. Wenn sich eine postzosterische Neuralgie entwickelt hat, ist sie schwer zu behandeln und im besten Fall kann durch eine optimale Therapie die Schmerzintensität halbiert werden. In den meisten Lehrbüchern der Schmerztherapie wird die epidurale Gabe von Glucocorticoiden und Lokalanästhetika zur Behandlung der postzosterischen Neuralgie propagiert, und es wird auch behauptet, dass es durch diese Maßnahme möglich sei, die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie zu verhindern. Eine entsprechende große Plazebo-kontrollierte randomisierte Studie, in der dies untersucht wurde, gab es bisher aber nicht.

In eine aktuelle randomisierte Studie wurden 598 Patienten im Alter über 50 Jahren mit einem akuten Herpes zoster unterhalb des Dermatoms C6 eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie mit oralen Virustatika und Analgetika. Eine Gruppe erhielt *zusätzlich* eine epidurale Injektion von 80 mg Methylprednisolon und 10 mg

Bupivacain. Als Kontrollgruppe dienten die Patienten, die nur mit der Standardtherapie versorgt wurden. Auf eine Verblindung wurde verzichtet. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der *Patienten* mit *postzosterischen Schmerzen* einen Monat nach Studieneinschluss.

297 Patienten erhielten die Standardtherapie und 301 Patienten wurden zusätzlich epidural behandelt. 40% waren Männer, das mittlere Alter betrug 66 Jahre. Bei drei Viertel der Patienten war der Herpes zoster in der Thorakalregion. Die Behandlung erfolgte durchschnittlich am zweiten Tag des Herpes zoster.

Nach *einem Monat* berichteten noch 148 der Patienten, die mit epiduralem Glucocorticoid und Lokalanästhetika behandelt worden waren, über Schmerzen verglichen mit 164 in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Nach drei und sechs Monaten ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede mehr. So betragen die Prozentzahlen nach sechs Monaten 15 und 17% mit einem relativen Risiko von 0,85 und einem p-Wert von 0,43.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. In kei-

ner der vordefinierten Untergruppen ergab sich eine Überlegenheit der epiduralen Therapie gegenüber der Standardtherapie.

Kommentar

Diese in Holland durchgeführte Studie belegt, dass eine einmalige epidurale Gabe von Methylprednisolon und einem Lokalanästhetikum die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie *nicht verhindern* kann. Sie kann lediglich die Schmerzen in der Akutphase lindern. Die Autoren der Studie verzichteten auf eine Plazebo-Gabe, da sie zu Recht der Meinung waren, dass die Injektion eines Lokalanästhetikums die Patienten entblendet hätte. Die Tatsache, dass die Studie nicht Plazebo-kontrolliert war, ändert aber nach Ansicht des Referenten nichts am Ergebnis. Die Ergebnisse der Studie sind allerdings nur auf Herpes-zoster-Manifestation unterhalb der Wurzel C6 zu übertragen. Oberhalb dieses Bereichs ist zum einen der Herpes zoster seltener und zum anderen die Injektion nicht ungefährlich. Ob wiederholte Injektionen das Ergebnis verändert hätten, kann diese Studie nicht beantworten.

Quelle

van Wijck AJM, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:219–24.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

Therapie von Infektionen mit dem HI-Virus

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
Maraviroc (UK-427,857), Pfizer Inc., [1–5]	Entry-Inhibitor, Korezeptor-/Chemokinrezeptorantagonist (CCR5-Antagonist)*, Therapie (Prävention) von HIV-Infektionen (bislang insbesondere bei Patienten, die mit CCR5-tropen Virenstämmen, d. h. Virenstämmen, die zum Eintritt in die Wirtszelle neben dem Hauptrezeptor CD4 den Korezeptor CCR5 benötigen, infiziert sind)	Hemmung des Kontakts zwischen dem viralen Oberflächen-Protein gp120 und dem Korezeptor CCR5 (Chemokinrezeptor auf T-Zellen, Monozyten) und somit dem Eintritt von HI-Viren in die Wirtszelle: Schutz nicht infizierter Zellen, Verhinderung weiterer Infektionszyklen	Orale Gabe; Interaktionen mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen sind möglich (vorläufige Studienergebnisse, z. B. Reduktion der Maraviroc-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz)	Schwindel, Kopfschmerzen, erniedrigter Blutdruck, Übelkeit, Blasenreizung	Phase III läuft (Kombination mit wirksamem Basis-Therapieergime bei vortherapierten Patienten); Fast-track-Status der FDA	Gute antivirale Wirksamkeit (Salvage-Therapie, wirkungsvollster Einsatz aber möglicherweise die Therapie zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion bzw. die Infektions-Prävention); möglicherweise weniger Resistenzentwicklung, da der Arzneistoff mit einer Zielstruktur auf Seiten des Wirts und nicht des Virus interagiert; bislang nicht untersucht ist der Einsatz bei Patienten mit CCR5- und CXCR4-tropen Viren
MK-0518, Merck & Company, Inc., [6, 7]	Integrase-Inhibitor, Therapie von HIV-Infektionen bei Patienten, die mit bislang zur Verfrüfung stehenden Arzneistoffen aufgrund von Resistenzen nicht zufriedenstellend therapiert werden konnten	Hemmung der Integrase (einem Schlüsselenzym des HIV-Replikationszyklus) verhindert die Integration viraler DNS in das Genom des Wirts und damit die Vermehrung der Viren	Orale Gabe; Interaktion mit Atazanavir (MK-0518-Plasmaspiegel steigen bei gleichzeitiger Therapie mit Atazanavir)	Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, Juckreiz, Obstipation, Flatulenz, Schweißausbrüche	Phase III läuft (Kombination mit wirksamem Basis-Therapieergime bei intensiv vorbehandelten Patienten)	Beeindruckende antivirale Wirksamkeit bei schwer behandelbaren Patienten (entsprechend vorläufigen Ergebnissen einer Phase-II-Studie)
PA-457, Panacos Pharmaceuticals, Inc., [8, 9]	Maturations-Inhibitor, Therapie von HIV-Infektionen bei Patienten, die gegenüber bislang zur Verfügung stehenden Arzneistoffen resistent sind, und Patienten mit Wildtyp-Virus-Infektionen	Hemmung eines späten Schritts der Virus-Vermehrung, der Reifung neuer Viruspartikel; Inhibition der Gag-Protein-Prozessierung (der Umwandlung der Eiweißhülle unreifer Viren, bestehend aus dem so genannten Gag-Protein, in das Kapsid, die Hülle reifer Viren); Hemmung der Umwandlung des Precursor-Proteins p25 in das Kapsid-Protein p24, wodurch nicht infektiöse Viren gebildet werden	Orale Gabe	Diarrhö, Veränderungen der Triglycerid-Werte (Grad 2)	Phase II läuft (Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten ist abgeschlossen, IIa); Fast-track-Status der FDA	Erste viel versprechende Daten zur Wirksamkeit dieser Substanz mit neuem Wirkungsmechanismus liegen vor, die jedoch in den derzeit laufenden Studien bestätigt werden müssen

*Die Entwicklung der CCR5-Antagonisten Aplaviroc (GSK-873,140) und Vicriviroc (SCH-D) wurde gestoppt, da in Studien Lebertoxizität (erhöhte Transaminasen-/Bilirubin-Werte) bzw. fehlende antivirale Wirkung gezeigt wurde.

Weitere viel versprechende Substanzen in der klinischen Entwicklung finden Sie unter: <http://www.hivatis.org>

Literatur

- Wood A, et al. Prog Med Chem 2005;43: 239–71.
- Fätkenheuer G, et al. Nat Med 2005;11: 1170–2.
- Dorr P, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4721–32.
- Rosario MC, et al. Clin Pharmacol Ther 2005;78:508–19.
- Rosario MC, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42:183–191.
- Hazuda DJ, et al. Science 2000;287:646–50.
- <http://www.retroconference.org/2006/Abstracts/27911.HTM>
- Li F, et al. Proc Natl Acad Sci 2003;100: 13555–60.
- http://www.panacos.com/product_2.htm#clinical

Nierenzellkarzinom

Neue Therapieoption mit Sorafenib

Sorafenib ist ein oral verfügbarer Multikinase-Hemmer, der Proliferation und Angiogenese hemmt. Am weitesten fortgeschritten ist die klinische Entwicklung bei der Indikation Nierenzellkarzinom. Studiendaten und Wirkungsmechanismus wurden auf einem Satellitensymposium der Firma Bayer beim 27. Deutschen Krebskongress im März 2006 in Berlin und bei einer Pressekonferenz im Juli 2006 in Köln präsentiert.

Das Nierenzellkarzinom macht 2% aller Krebsarten in Deutschland aus. Die Ursachen des Nierenzellkarzinoms sind nicht vollständig geklärt. Der wichtigste Risikofaktor ist das Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Es gibt Belege dafür, dass über 50% der Nierenkarzinom-Patienten im Von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) Mutationen aufweisen. Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit, die durch eine Mutation des Chromosoms 3p gekennzeichnet ist. Ein hohes Risiko tragen außerdem Dauerdialysepatienten. Die Wahrscheinlichkeit für Nierenzellkrebs beträgt nach mehrjähriger Dialyse 6%.

Die mittlere Überlebenszeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom liegt bei etwa zehn Monaten. Nierenzellkrebs spricht vergleichsweise schlecht auf Hormon- oder Chemotherapien an. Beim metastasierten Tumor kann die Entfernung des Primärtumors einen rein palliativen Charakter haben oder in einem kombiniert chirurgisch-systemischen Behandlungskonzept gesehen werden. Anschließend kann eine Immuntherapie durchgeführt werden. Mit Interleukin-2- und Interferon-alfa-gestützten Behandlungsregimen konnten in Studien bei bis zu 30% der metastasierten Patienten objektive Remissionen erzielt werden. In diesen Fällen kann es

auch zu einer Überlebensverlängerung kommen.

Seit Dezember 2005 ist Sorafenib (Nexavar®) in den USA und seit Ende Juli 2006 in der EU zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer Zytokin-Therapie oder als First-Line-Therapie bei Patienten, die für eine Zytokin-Therapie nicht geeignet sind, zugelassen.

Sorafenib ist ein oral verfügbarer so genannter „Multikinase-Hemmer“ (Abb. 1). Als Hauptzielstruktur für Sorafenib wurde zunächst die RAF-Kinase, eine Serin-Threonin-Kinase, angesehen, eine Hemmung unterdrückt die Zellteilung. Somit ist Sorafenib ein Proliferationshemmer (Abb. 2a). Außerdem hat man beobachtet, dass Sorafenib auch die Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGF-R-2 und -3 (vascular endothelial growth factor receptor) hemmt, diese spielen vor allem bei der Bildung neuer Blutgefäße eine wichtige Rolle. Somit ist Sorafenib auch ein Angiogenesehemmer (Abb. 2b). Daneben werden auch die c-KIT-Tyrosinkinase, PDGF-R-β (platelet-derived growth factor receptor) und FLT-3 (FMS-like tyrosine kinase 3) durch Sorafenib gehemmt.

In einer Phase-III-Studie wurde Sorafenib bei 905 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer systemischen Therapie die Erkrankung erneut fortgeschritten ist, untersucht. Die Patienten bekamen randomisiert entweder Sorafenib 400 mg zweimal täglich oder Placebo bei bestmöglicher unterstützender Behandlung. Nach einer vorläufigen Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde das Protokoll geändert, um Patienten den Wechsel von Placebo zu Sorafenib zu ermöglichen. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane Überleben in der Placebo-Gruppe 14,7 Monate und war in der Sorafenib-Gruppe noch nicht erreicht.

Eine Analyse sechs Monate nach dem „crossover“ ergab ein medianes Überleben von 19,3 Monaten mit Sorafenib im Vergleich zu 15,9 Monaten mit Placebo (Hazard-Ratio = 0,77, p = 0,015). Außerdem hatten die Patienten in der Sorafenib-Gruppe ein signifikant längeres



Abb. 1. Sorafenib

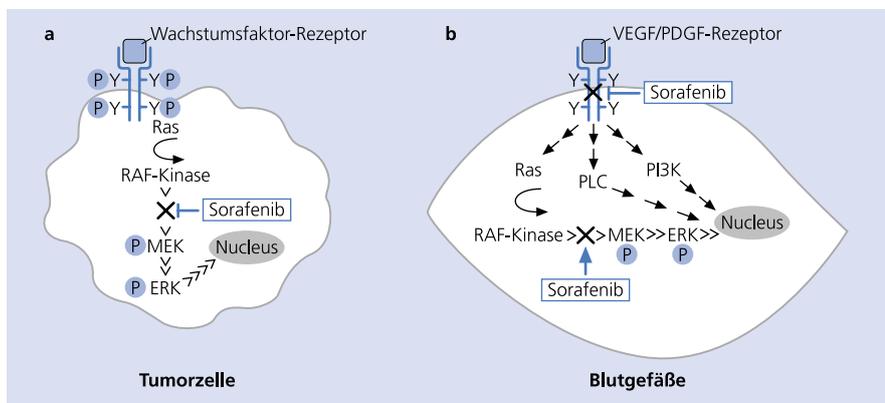


Abb. 2. Dualer Wirkungsmechanismus von Sorafenib: Proliferationshemmung und Angiogenesehemmung (Zielstrukturen: u. a. RAF-Kinase, VEGF-R, PDGF-R-β)

VEGF=Vascular endothelial growth factor; VEGF-R=Vascular endothelial growth factor receptor
 PDGF=Platelet-derived growth factor; PDGF-R=Platelet-derived growth factor receptor
 MEK=MAPK/ERK-Kinase (MAPK=mitogen-activated protein kinase)
 ERK=Extracellular regulated kinase
 PI3K=Phosphoinositide-3 kinase
 PLC=Phospholipase C

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen von Sorafenib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs

	Sorafenib (n = 451)		Placebo (n = 451)	
	Alle Schweregrade	Grad 3/4	Alle Schweregrade	Grad 3/4
Hypertonie	17 %	4 %	2 %	< 1 %
Diarrhö	43 %	2 %	13 %	1 %
Hand-Fuß-Syndrom	30 %	6 %	7 %	0 %
Verringerter Hämoglobin-Wert	8 %	3 %	7 %	4 %
Fatigue	37 %	5 %	28 %	4 %

progressionsfreies Überleben (24 Wochen versus 12 Wochen, $p < 0,00001$). Die Ansprechrate war mit weniger als 1 % komplettem und etwa 10 % partiellem Ansprechen zwar eher gering, der Nutzen gegenüber Placebo scheint insbesondere darauf zu beruhen, dass die Erkrankung stabilisiert wird (74 % in der Sorafenib-Gruppe gegenüber 53 % in der Placebo-Gruppe). Häufige unerwünschte Wirkungen von Sorafenib sind arterielle Hypertension, Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom, die hämatologische Toxizität ist gering (**Tab. 1**).

Weitere Studien mit Sorafenib in der First-Line-Therapie und in Kombination mit Interferon oder Bevacizumab werden durchgeführt. Außerdem wird der Multikinase-Hemmer in der adjuvanten Therapie untersucht. Auch bei anderen Tumorarten wird die Substanz in Studien eingesetzt, zum Beispiel bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, hepatozellulärem Karzinom und malignem Melanom.

Quellen

Prof. Dr. Christoph Huber, Mainz, Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, Prof. Dr. Bernhard Escudier, Villejuif Cedex, Frankreich, Prof. Dr. Martin

Gore, Villejuif Cedex, Frankreich, Prof. Dr. Axel-Rainer Hanauske, Hamburg, Prof. Dr. Paolo Pucci, West Haven, USA, Prof. Dr. Walter Stadler, Chicago, USA. Satellitensymposium „Multi-targeted Drugs vs. Multi-drug Targeting“, veranstaltet von Bayer HealthCare im Rahmen des 27. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 24. März 2006.

Priv.-Doz. Dr. Dirk Strumberg, Herne, Priv.-Doz. Dr. Detlef Rohde, Darmstadt, Dr. Antonis Tsamaloukas, Hilden, Dr. Erich Enghofer, Leverkusen, Dr. Dimitris Voliotis, Wuppertal. Presse-Workshop „Neue Entwicklungen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms“, Köln, 6. Juli 2006, veranstaltet von Bayer HealthCare AG.

Escudier B, et al. Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [Abstract No. 4510] ASCO 2005.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Nierenzellkarzinom. AWMF online www.uni-duesseldorf.de/AWMF, zugegriffen am 11. April 2006.

*Bettina Martini,
Stuttgart*

Therapiehinweise

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Hochrisiko-Patienten profitieren von Tirofiban

Die Kombination eines Diabetes mellitus und eines akuten Koronarsyndroms ist für den Patienten außerordentlich gefährlich. Die Prognose ist zwar schlecht, andererseits profitieren diese Patienten besonders gut von einer aggressiven Therapie, insbesondere von einer Behandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, einem frühen invasiven Vorgehen und der Applikation von Arzneimittel-freisetzenden Stents.

Viele Diabetiker sterben an kardiovaskulären Erkrankungen. Die Pathophysiologie der Koronarerkrankung bei Diabetikern ist sehr komplex. Unter anderem kommt es auf Grund verschiedener metabolischer Störungen zur Dysfunktion des Endothels. Diabetiker mit Koronarerkrankungen haben auch häufiger gleichzeitig Nierenfunktions-

störungen, eine beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion und periphere Gefäßerkrankungen. Diabetiker leiden häufiger unter diffuser Koronarerkrankung und unter Mehrgefäßerkrankung. Bei dieser Gruppe ist nach Ballonangioplastie und Stenting die Restenoserate deutlich höher als bei Nicht-Diabetikern. In verschiedenen Studien konnte

jedoch gezeigt werden, dass bei strikter aggressiver Therapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten nach perkutaner Intervention mit Applikation eines Stents die Erfolgsraten einigermaßen befriedigend sind. Eine Metaanalyse von Roffi et al. (Circulation 2001) konnte zeigen, dass die 30-Tage-Sterblichkeit mit der Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten im Akutstadium bei insgesamt 29570 Patienten aus verschiedenen Studien in der Gesamtgruppe nur um relativ 9 % verringert wurde, während sie in der Gruppe der diabetischen Patienten um 36 % gesenkt wurde, hier lag damit die NNT (Number needed to treat) bei 63. Deshalb wurde die aggressive Behandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auch in die Leitlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms

der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie im Jahr 2002 aufgenommen. Warum Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Diabetikern deutlich besser wirken als bei Nicht-Diabetikern, ist noch unklar. Spekuliert wird, dass durch den *veränderten Glucosestoffwechsel* der GP-IIb/IIIa-Rezeptor durch eine nicht enzymatische Glykierung modifiziert wird und hierdurch die hemmende Wirkung der GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten möglicherweise verstärkt wird.

Diabetiker profitieren auch von einem frühen invasiven Vorgehen, beispielsweise mit Arzneimittel-freisetzenden Stents, stärker als Nicht-Diabetiker. Dies konnte zum Beispiel in der Sirius-Studie gezeigt werden, in der ein Siro-

limus-freisetzender Stent im Vergleich zu einem reinen Metallstent verwendet wurde. Bestätigt wurde es in der Sirtax-Studie mit 1 012 Patienten, die entweder mit einem Sirolimus-freisetzenden Stent (n=503) oder einem Paclitaxel-freisetzenden Stent (n=509) behandelt wurden. Der primäre Endpunkt (schwere akute Koronareignisse nach neun Monaten) wurde in der Gesamtgruppe durch den Sirolimus-Stent signifikant besser vermindert (Hazard-Ratio 1,8; p=0,009). Besonders ausgeprägt war jedoch wiederum die Wirkung in der Gruppe der Diabetiker mit einem Hazard-Ratio von 3,27 (p=0,013) im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern mit einem Hazard-Ratio von 1,51 (p=0,11). Im MIDAS-Register (Multicenter in-

ternational diabetes acute coronary syndroms registry) soll nun prospektiv und multizentrisch erfasst werden, wie Diabetiker mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung behandelt werden und wie die Behandlung verläuft. Über sechs Monate sollen 4 000 Patienten in 250 Zentren erfasst werden, die Erfassung erfolgt über das Internet. Endpunkte sind Tod im Krankenhaus oder Herzinfarkt.

Quelle

Prof. Dr. Marco Roffi, Prof. Dr. Michel E. Bertrand, Satellitensymposium „The role of tirofiban in anti-thrombotic therapy“, veranstaltet von MSD im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses 2005, Stockholm, 3. September 2005.

sh

Morbus Fabry

Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta

Seit fünf Jahren steht mit Agalsidase beta (Fabrazyme®) eine Enzymersatztherapie zur Behandlung des Morbus Fabry zur Verfügung. Bei frühzeitigem Therapiebeginn können Organschäden weitgehend verhindert werden.

Morbus Fabry ist eine Erbkrankheit mit einer geschätzten Inzidenz von 1 : 40 000 bei Männern. Die X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit entsteht durch einen Defekt der Alpha-Galactosidase A und führt zu einer Überladung der Lysosomen mit Substraten der Alpha-Galactosidase A in verschiedenen Geweben oder Organen des Körpers.

Neben dem Befall von zentralem und peripherem Nervensystem, Nieren, Haut und Endothel der peripheren Gefäße ist oft auch das Herz betroffen. Es kommt zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels mit initial erhaltener systolischer Pumpfunktion. Bis zu 30% der Patienten sterben letztendlich im Verlauf der Erkrankung an einer Herzinsuffizienz. Am Herz beginnt die Komplikation bei Männern meist gegen Ende des dritten Lebensjahrzehnts, bei Frauen im Durchschnitt zehn Jahre später. Als erstes Symptom zeigt sich eine zunehmende Herzinsuffizienz, daneben Angina

pectoris und Palpitationen. Die Patienten klagen über zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit, häufig leiden sie unter Bradykardie.

Seit August 2001 steht mit Agalsidase beta (Fabrazyme®) eine Enzymersatztherapie mit humaner rekombinanter Alpha-Galactosidase A zur Verfügung. Hierdurch soll die Enzymaktivität der Alpha-Galactosidase A wieder hergestellt werden, und zwar so, dass das angesammelte Substrat hydrolysiert und damit weiteren Ablagerungen vorgebeugt wird. Agalsidase beta wird alle zwei Wochen intravenös infundiert.

In einer randomisierten Studie konnte eine Clearance der Ceramide des Herzmuskels (hauptsächlich von den Endothelzellen) im Rahmen von sequenziellen Myokardbiopsien nachgewiesen werden. Durch die Therapie wird die linksventrikuläre Masse verringert, parallel dazu bessert sich die regionale Myokardfunktion. Nach neueren Ergebnissen sollen insbesondere Patienten, die

noch keine sehr ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie aufweisen und sich somit noch im Anfangsstadium der Erkrankung befinden, von der Therapie profitieren. Bei Patienten mit deutlich ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie scheint die Enzymersatztherapie die Organfunktion eher zu stabilisieren. Vermutlich lässt sich eine kardiale Fibrose auch mit einer Enzymersatztherapie nicht mehr rückgängig machen. Ob die Prognose der Patienten durch die Enzymersatztherapie entscheidend verbessert wird, ist noch offen. Offen ist auch noch die Frage des optimalen Therapiebeginns. Angesichts der hohen Kosten von etwa 9 560 Euro/Dosis für einen Erwachsenen ist die Indikation streng zu stellen, Kosten und Nutzen sind sehr sorgfältig abzuwägen.

Quelle

M. Pauschinger, J. Strotmann, F. Weidemann, Satellitensymposium „Kardiomyopathie – Zeit für ätiologisch orientierte Therapie?“, organisiert von Genzyme GmbH im Rahmen der 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 21. April 2006.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schmerztherapie

Duloxetin bei Frauen mit Fibromyalgie wirksam

Duloxetin in einer Tagesdosis von 60 oder 120 mg ist bei Frauen mit Fibromyalgie mit oder ohne Depression eine wirksame Behandlungsoption im Vergleich zu Placebo.

Die Fibromyalgie ist eine *chronische Erkrankung* mit Schmerzen im Bereich von Muskeln und Gelenken, verbunden mit erhöhtem Muskeltonus und assoziiert mit Müdigkeit, Muskelsteifigkeit, Angst, Schlafstörungen und einer Depression. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf 2% geschätzt, wobei *Frauen* etwa *fünfmal häufiger* betroffen sind als Männer. In vorausgegangenen Studien wurde gezeigt, dass Duloxetin (Cymbalta®) ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, in der Lage ist, die Schmerzen bei Fibromyalgie positiv zu beeinflussen. Die kleineren Phase-II-Studien ergaben aber einen Hinweis darauf, dass dieser Effekt bei Frauen möglicherweise ausgeprägter ist als bei Männern.

Daher wurde beschlossen, eine Studie ausschließlich bei Frauen mit zwei verschiedenen Dosierungen von Duloxetin durchzuführen. Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden Frauen im Alter über 18 Jahre, die die Kriterien für eine primäre Fibromyalgie des American College of Rheumatology erfüllten und einen Punktwert von mindestens 4 (zwischen 0 und 10) auf einer Schmerzskala aufwiesen. Die Patientinnen wurden in drei Therapiegruppen eingeteilt:

- Duloxetin 60 mg zweimal täglich
- Duloxetin 30 mg zweimal täglich
- Placebo

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert, je nachdem, ob eine Depression vorlag oder nicht. Die Behandlung erstreckte sich über 12 Wochen.

Der primäre Endpunkt war die *Intensität der Schmerzen* auf einer Skala von 0 bis 10. Sekundäre Endpunkte umfassten die höchste Schmerzintensität innerhalb von 24 Stunden und den Einfluss

des Schmerzes auf Alltagsaktivitäten. Therapieansprechen wurde definiert als eine über 30%igen Reduktion der Schmerzintensität über 24 Stunden bei den Patientinnen. Andere Endpunkte waren eine spezielle Skala zur Erfassung der Beschwerden der Fibromyalgie, eine Global Impression Scale sowie die Hamilton-Depressionsskala. Außerdem wurden Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Es konnten 354 Frauen randomisiert werden, von denen 68 die Studie in der Placebo-Gruppe beendeten sowie 76 in der Niedrigdosis- und 71 in der Hochdosis-Gruppe von Duloxetin. Das mittlere Alter betrug 49,6 Jahre, ein Viertel der Frauen hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung eine *Depression*.

Für den primären Endpunkt waren beide Dosierungen von Duloxetin gegenüber Placebo *signifikant besser* wirksam. Der erste signifikante Unterschied zeigte sich bereits nach einer Woche. Die Differenz in der Schmerzskala betrug durchschnittlich 0,8 Punkte für Placebo und durchschnittlich 2,0 bis 2,5 Punkte bei Gabe von Duloxetin. Zwischen den beiden Dosierungen von Duloxetin ergab sich kein Unterschied.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Duloxetin ergaben sich auch für die meisten sekundären Endpunkte. Dies galt auch für die Lebensqualität gemessen mit dem SF-36.

79% der Frauen klagten bei Placebo-Gabe über Nebenwirkungen und 92,4 bzw. 90,5% bei der Therapie mit 60 bzw. 120 mg Duloxetin. Die am häufigsten geklagten Nebenwirkungen bei der Duloxetin-Therapie waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Durchfall, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schwitzen und ein Unruhegefühl. Mit Duloxetin behandelte Patienten brachen auch häufiger wegen Nebenwirkungen die Studie ab.

Kommentar

Bisher gibt es nur sehr wenige mit einem vernünftigen Studiendesign durchgeführte Studien zur Behandlung der Fibromyalgie mit Medikamenten. Die vorliegende Studie ist *methodisch sauber* durchgeführt und hat *klinisch relevante* primäre und sekundäre Endpunkte. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin die Beschwerden der Fibromyalgie bei Frauen mit dieser Erkrankung *positiv beeinflusst*. Dabei spielt es keine Rolle, ob gleichzeitig eine Depression besteht oder nicht.

Einschränkend muss vermerkt werden, dass die Aussagen zur Wirksamkeit nur für Frauen gelten, da in dieser Studie keine Männer eingeschlossen wurden. Darüber hinaus betrug die Beobachtungszeit nur 12 Wochen, so dass *nicht klar* ist, ob die Behandlung auch über einen längeren Zeitraum wirkt. Die Titration in der Hochdosis-Gruppe war mit einem Dosisübergang von 30 auf 60 mg innerhalb von drei Tagen zu schnell, was erklärt, warum in dieser Behandlungsgruppe relativ viele Patientinnen die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen. Dies kann verhindert werden, wenn die Substanz langsamer aufdosiert wird. Die Studienergebnisse legen aber nahe, dass für die meisten Frauen eine Dosis von 60 mg Duloxetin ausreichend ist. Wünschenswert wären jetzt Vergleichsstudien zu klassischen trizyklischen Antidepressiva oder Kombinationsstudien mit Verhaltenstherapie.

Quelle

Arnold LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119: 5–15.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Interaktionen

Histonesacetylase-Hemmer

Potenzierung der antimykotischen Azol-Wirkung?

In-vitro-Daten deuten daraufhin, dass mit Histonesacetylase-Hemmern die antimykotische Wirkung von Azol-Antimykotika verstärkt werden kann. Histonesacetylase-Hemmer werden

derzeit in der Therapie verschiedener Krebserkrankungen geprüft.

Sie besitzen keine eigene antimykotische Wirkung. Sie können jedoch die antimykotische Aktivität von Azolen potenzieren.

So ergaben In-vitro-Untersuchungen mit Ketoconazol, dass durch die gleichzeitige Gabe des Histonesacetylase-Hemmers *Trichostatin* die Wirkung gegen Aspergillen und gegen *Candida* verstärkt werden kann.

Quelle

Hu W. et al. Synergism of histone deacetylase (HDAC) inhibitors with ketoconazole in *Aspergillus fumigatus*. Relationship to inhibitory effects on HDAC activity in protoplasts. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Campeol N. et al. Synergism of histone deacetylase (HDAC) inhibitors with ketoconazole in *Candida albicans* and *Candida glabrata*. Relationship to their effects on HDAC activity in protoplasts. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Neu in der AMT: Tabellen zu Arzneimitteln in der klinischen Entwicklung

In der Rubrik „Referiert & kommentiert: Aus Forschung & Entwicklung“ können Sie sich über Arzneimittel in der klinischen Entwicklung informieren. In Tabellen haben wir jetzt für Sie indikationsbezogen viel versprechende Arzneistoffe zusammengestellt. Die aufgeführten Arzneistoffe zeichnen sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus aus und befinden sich bereits in Phase II oder III der klinischen Entwicklung, sie sind also bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Auf Seite 297 finden Sie eine Tabelle zur Therapie von HIV-Infektionen.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Martini, Dr. Annermarie Musch

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Anzeigen

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

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

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Ver-

gütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

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



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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