

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2004

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Gezielte Tumortherapie 353
Auf dem Sprung vom Labor in die Klinik

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Gerhard Gründer, Aachen, Martin Kungel, Marcel Ebrecht,
Terez Göröcs und Sieglinde Modell, München
Aripiprazol 354
Pharmakodynamik und Pharmakokinetik eines Antipsychotikums
mit neuem Wirkungsmechanismus

Übersichten

Markus Ruhnke, Simone Rosseau und Barbara Graf, Berlin
Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation 360

Consensus

Jörg C. Hoffmann und Martin Zeitz, Berlin
Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 371
Ein Update der Consensus-Empfehlungen

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 377
Migräne: Prophylaxe mit Topiramate
Schmerztherapie: Bei Nierenkolik NSAR statt Opioide
Morbus Crohn: Unter Infliximab heilen manche Fisteln ab
CSE-Hemmer: Atorvastatin bei rheumatoider Arthritis wirksam
HIV/Aids: Therapie perinatal infizierter Kinder

Aus Forschung und Entwicklung 380
Dualer Angriffspunkt: Telmisartan hemmt Angiotensin- und PPA-Rezeptoren
HAMLET: Vielversprechende Substanz bei HPV-induzierten Erkrankungen

Therapiehinweise 382
Arzneimittelnebenwirkungen: Häufiger Grund für Krankenhauseinweisungen
Hepatitis C: Nach Genotyp und Ansprechen differenziert therapieren
Hormontherapie: Zahlreiche Änderungen der Zulassung

Jahresregister 2004

Gezielte Tumorthherapie

Auf dem Sprung vom Labor in die Klinik

Onkologen sind sich einig: Mit der Entwicklung des Tyrosinkinase-Inhibitors *Imatinib* für die Therapie der Philadelphia-Chromosom positiven chronisch-myeloischen Leukämie (CML) hat eine neue Epoche der Tumorthherapie begonnen. Erstmals ist es gelungen, eine für die Tumorentstehung entscheidende Zielstruktur spezifisch auszuschalten. Durch die selektive Hemmung der konstitutiv aktiven Tyrosinkinase ist eine komplette, häufig lang anhaltende Remission möglich. Da Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Chemotherapie auch mit innovativen Substanzen bei vielen Tumorentitäten stark limitiert sind, gründen sich auf solche neuen gezielten Therapien große Hoffnungen. Ob diese bei den weit verbreiteten *soliden Tumoren* in Erfüllung gehen, ist jedoch zweifelhaft; denn diese Tumoren zeigen zwar viele potenzielle Zielstrukturen, die Identifikation eines molekularen Schrittmachers ist jedoch oft schwierig.

Zu den wichtigsten Zielstrukturen auf zellulärer Ebene bei soliden Tumoren, also auch beim Kolonkarzinom, zählen gegenwärtig der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und der Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR). Die Neubildung von Gefäßen ist eine zwingende Voraussetzung für das Tumorwachstum, die Invasion in benachbarte Strukturen und die Metastasierung. Unter den zahlreichen involvierten Wachstumsfaktoren gilt VEGF als stärkster Stimulator der Angiogenese auch beim kolorektalen Karzinom. Bei Betroffenen wurde eine eindeutige Korrelation der quantitativen Expression von VEGF im Serum mit der Prognose gezeigt.

Für eine zielgerichtete antiangiogene Therapie kommen Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor wie *Bevacizumab* in Frage. Dieser humanisierte Antikörper führte in Phase-III-Studien beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom in Kombination mit Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Ebenfalls viel versprechend ist ein oraler *Tyrosinkinase-Inhibitor*, der selektiv die Tyrosinkinase der VEGF-Rezeptoren hemmt. Mit *Angiozym* versucht man da-

gegen, die prä-mRNS des VEGF-Rezeptors zu inaktivieren.

Der andere viel versprechende Angriffspunkt bei kolorektalen Karzinomen ist der EGF-Rezeptor. Mit *Cetuximab* steht ein humanisierter Antikörper zur Verfügung, der hochaffin an diesen Rezeptor bindet, ohne ihn zu aktivieren. Besonders interessant sind die im Juli 2004 publizierten Daten von Cunningham et al., der *Cetuximab* bei Patienten mit Irinotecan-refraktärem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom einsetzte. In dieser Studie wurden Patienten mit einer Tumorprogression unter einer Irinotecan-Chemotherapie mit *Cetuximab* allein oder in Kombination mit einem erneuten Irinotecan-Regime behandelt. Bei der Monotherapie zeigte sich eine Ansprechrate von 10,8 %, die Zeit bis zur Progression betrug im Durchschnitt 1,5 Monate. Dagegen lag die Ansprechrate im Kombinationsarm bei 22,9 % und die Dauer der Progressionsfreiheit betrug 4,1 Monate. Ein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben bestand jedoch nicht. Wegen dieser Daten erfolgte auch in Europa die Zulassung von *Cetuximab* für die Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. Zur Zeit wird auch der Einsatz als Erstlinientherapie in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan untersucht.

Auch die Tyrosinkinase des EGF-Rezeptors kann durch orale Substanzen wie *Gefitinib* und *Erlotinib* inhibiert werden. Hier stimmen erste Studienergebnisse beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom hoffnungsvoll, zumal *Gefitinib* in den USA bereits für das fortgeschrittene nichtkleinzellige Bronchialkarzinom zugelassen ist.

Obwohl die Ergebnisse viel versprechend sind, sind die *Kosten solcher neuen* Therapiestrategien eine kaum zu bewältigende Herausforderung. Deshalb ist es vorrangig, verlässliche *prädiktive und prognostische Marker* zu identifizieren, um die teuren innovativen Therapien gezielt einsetzen zu können.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Aripiprazol

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik eines Antipsychotikums mit neuem Wirkungsmechanismus

Gerhard Gründer, Aachen, Martin Kungel, Marcel Ebrecht, Terez Göröcs und Sieglinde Modell, München

Aripiprazol ist ein neues atypisches Antipsychotikum mit einem Wirkungsmechanismus, der sich durch einen hochaffinen Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor-Partialagonismus und einen Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus auszeichnet. Die Substanz hat in Dosierungen von 15 bis 30 mg/Tag eine gute klinische Wirkung und ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Dieses beruht auf den besonderen pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften von Aripiprazol, die nachfolgend zusammenfassend erläutert sind.

Arzneimitteltherapie 2004;22:354-9.

Die Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1 % auftritt. Die Symptome der Schizophrenie bestehen aus Positiv-Symptomen (Wahn und Halluzinationen), Negativ-Symptomen (Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, u. a.) und kognitiven Störungen (Störungen des Gedächtnisses,

der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen). Nach der Dopamin-Hypothese führt eine dopaminerge Überfunktion im mesolimbischen System zu den Positiv-Symptomen der Schizophrenie [5]. Im Gegensatz dazu soll eine dopaminerge Hypofunktion im mesokortikalen System für die Negativ-Symptomatik und die kognitiven Störungen verantwortlich sein (Abb. 1).

Antipsychotika blockiert. Durch diese Hemmung im Striatum können extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (z. B. Parkinsonismus oder Dyskinesien) entstehen. Die Blockade der D₂-Rezeptoren in der Hypophyse kann durch den Wegfall der hemmenden Dopamin-Wirkung zu erhöhten Prolactin-Spiegeln führen.

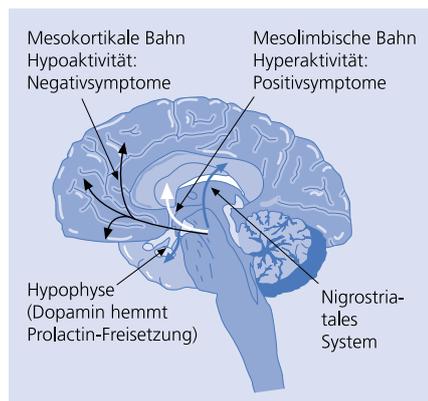


Abb. 1. Dopaminerge Bahnen im Gehirn. Nach der Dopamin-Hypothese sind die Positivsymptome der Schizophrenie auf eine Hyperaktivität in mesolimbischen Projektionen zurückzuführen, während eine verminderte dopaminerge Neurotransmission in mesokortikalen Projektionen für die Negativsymptome verantwortlich ist. Eine zu starke Hemmung des dopaminergen nigrostriatalen Systems kann zu motorischen Störungen, wie Parkinsonismus führen. Durch eine dopaminerge Blockade in der Hypophyse kann es zu einer erhöhten Prolactin-Freisetzung kommen.

Wirkungsmechanismus klassischer Antipsychotika

Klassische Antipsychotika, wie Haloperidol, haben eine hohe Affinität für D₂-Dopaminrezeptoren und antagonisieren diese sehr ausgeprägt (Abb. 2). Nach unseren gegenwärtigen Vorstellungen wird durch diese D₂-Rezeptorblockade im limbischen System die Besserung der Positivsymptomatik vermittelt. Da jedoch auch D₂-Rezeptoren im (präfrontalen) Kortex, in dem bei Patienten mit schizophrener Störung vermutlich ein Dopaminmangel herrscht, blockiert werden, ist durch klassische Antipsychotika nur eine geringe oder gar keine Verbesserung der Negativsymptomatik und der kognitiven Störungen zu erzielen. Außerdem werden die nigrostriatalen und tuberoinfundibulären dopaminergen Bahnen durch klassische

Wirkungsmechanismus atypischer Antipsychotika

Durch die klinische Einführung der atypischen Antipsychotika (Atypika) hat sich die Therapie psychotischer Erkrankungen verbessert, da diese Substanzen – im Unterschied zu den klassischen Antipsychotika – eine bessere Wirksamkeit gegen Negativsymptome und kognitive Störungen bei schizophrenen Störungen besitzen und keine oder deutlich weniger extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) verursachen. Eine von mehreren Ursachen für die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit der

Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Gründer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

Dr. Martin Kungel, Dr. Marcel Ebrecht, Dr. Terez Göröcs, Dr. Sieglinde Modell, Bristol-Myers Squibb, Medizin Neuroscience, Sapporobogen 6-8, 80809 München

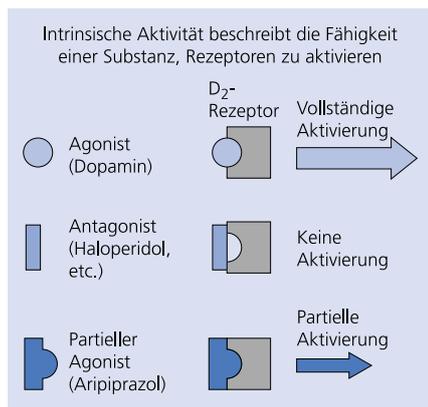


Abb. 2. Schematische Darstellung der Wirkungen von Agonisten, Antagonisten und partiellen Agonisten am Dopamin-D₂-Rezeptor. Agonisten wie der physiologische Transmitter Dopamin führen zu einer vollständigen Aktivierung des Rezeptors. Antagonisten führen zu keiner Aktivierung, wohingegen partielle Agonisten eine partielle Aktivierung des Rezeptors bewirken.

Atypika scheint der im Vergleich zu D₂-Rezeptoren stärkere Antagonismus von 5-HT₂-Rezeptoren zu sein (mit Ausnahme von Amisulprid; **Tab. 1**) [20]. 5-HT_{2A}-Rezeptoren finden sich in hohen Konzentrationen im Kortex und Hippocampus, aber auch in der Substantia nigra und in den Basalganglien (nigrostriatales System) [13, 14]. Es konnte in verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen werden, dass die Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren die Freisetzung von Dopamin erhöht, wodurch eine bessere Wirksamkeit auf Kognition und Negativsymptomatik sowie die geringere Inzidenz von EPS erklärt werden kann. In einer Studie von de Quervain [7] konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass eine genetische Variation am 5-HT_{2A}-Rezeptor die episodische Ge-

dächtnisleistung beeinflusst, was einen direkten Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und dem 5-HT_{2A}-Rezeptor vermuten lässt.

Auch eine Bindung an 5-HT_{1A}-Rezeptoren scheint bei einigen Atypika eine wichtige Rolle zu spielen. 5-HT_{1A}-Rezeptor-Knockout-Mäuse zeigen ängstliches Verhalten [11], während eine (partielle) Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors anxiolytisch und antidepressiv wirkt und mit einer Verbesserung der kognitiven Leistung in Verbindung gebracht wird [20].

Doch trotz der unterschiedlichen Rezeptorpharmakologie und der verbesserten klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit haben auch die bisher verfügbaren atypischen Antipsychotika zum Teil beträchtliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus, Prolactin-Erhöhung, Sedierung und QT_c-Verlängerung [24].

Pharmakodynamik von Aripiprazol

Im Idealfall sollte ein Antipsychotikum die dopaminerge Überaktivität im mesolimbischen System hemmen, gleichzeitig aber die dopaminerge Minderaktivität in den kortikalen Regionen weitgehend ausgleichen. Um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, sollten Hirnareale, welche die extrapyramidale Motorik und Prolactin-Freisetzung steuern (Striatum und Hypophyse), möglichst nicht beeinflusst werden. Um eine Anxiolyse und kognitive Verbesserung bei den Patienten zu erreichen, ist

ferner ein 5-HT_{2A}-Antagonismus und ein 5-HT_{1A}-(Partial)-Agonismus wünschenswert.

Aripiprazol ist ein Chinolon-Derivat, besitzt also im Gegensatz zu Clozapin, Olanzapin und Quetiapin keine trizyklische Struktur (**Abb. 3**). Der Wirkungsmechanismus von Aripiprazol besteht in einem hoch affinen Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor-Partialagonismus und einem Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus [4, 19].

Alle bislang verfügbaren Antipsychotika wirken am D₂-Rezeptor rein antagonistisch, partielle Agonisten wie Aripiprazol dagegen rufen bei Besetzung des Rezeptors ein Signal hervor, dessen Ausmaß geringer als jenes von Dopamin ist und als „intrinsische Aktivität“ bezeichnet wird. Während Dopamin eine intrinsische Aktivität von 100 % aufweist, hat Aripiprazol eine von etwa 25 bis 30 %. Der Netto-Effekt hängt dabei vom funktionellen Status des untersuchten Systems ab. In Anwesenheit von Dopamin wirkt Aripiprazol als Antagonist, da der agonistische Effekt von Dopamin blockiert wird (**Abb. 4**) [9, 10]. In Abwesenheit von Dopamin wirkt Aripiprazol dagegen als Agonist. Dadurch wird theoretisch sowohl die dopaminerge Überfunktion im mesolimbischen System gehemmt (Verbesserung der Positivsymptomatik) als auch gleichzeitig die dopaminerge Unterfunktion im mesokortikalen System zumindest teilweise ausgeglichen (Verbesserung der Negativsymptomatik und der kognitiven Störungen). Zusätzlich kommt es durch diesen Mechanismus selbst bei hohen Dosierungen zu keiner übermäßigen Blockade der dopaminergen

Tab. 1. Affinitäten (Dissoziationskonstanten in nM) von verschiedenen Antipsychotika zu den Rezeptoren für Dopamin (D₂), Serotonin (5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}), Noradrenalin und Adrenalin (α₁), Histamin (H₁) und Acetylcholin (M₁). Aripiprazol besitzt die höchste Affinität der dargestellten Antipsychotika zum D₂-Rezeptor. Ferner hat Aripiprazol noch eine hohe Affinität zum 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die Affinität zu den anderen Rezeptoren ist nur relativ gering [mod. nach 21].

Rezeptor	Aripiprazol	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin	Ziprasidon	Clozapin	Amisulprid	Haloperidol
D ₂	0,45	11	4	160	5	126	3	0,7
5-HT _{1A}	4,4	> 10 000	210	2 800	3	875	–	1 100
5-HT _{2A}	3,4	4	0,5	295	0,4	16	–	45
α ₁	47	19	0,7	7	11	7	–	6
H ₁	61	7	20	11	50	6	–	440
M ₁	> 10 000	1,9	> 10 000	120	> 1 000	1,9	–	> 1 500

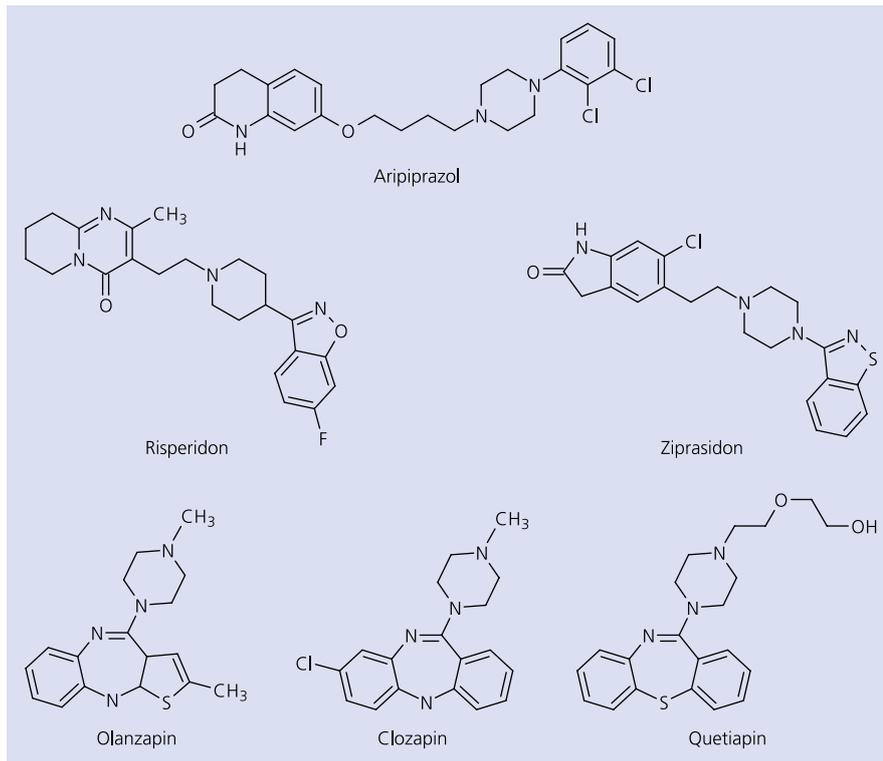


Abb. 3. Verschiedene atypische Antipsychotika: Clozapin, Olanzapin und Quetiapin besitzen eine trizyklische Struktur, während Risperidon, Ziprasidon und Aripiprazol heterogene Strukturen aufweisen.

Neurotransmission im Striatum oder in der Hypophyse, so dass das EPS-Risiko relativ gering ist und die durchschnittlichen Prolactin-Konzentrationen tendenziell sogar eher gesenkt werden.

Aripiprazol besitzt zusätzlich noch eine hohe Affinität zu 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt Aripiprazol dabei als Partialagonist und am 5-HT_{2A}-Rezeptor als Antagonist.

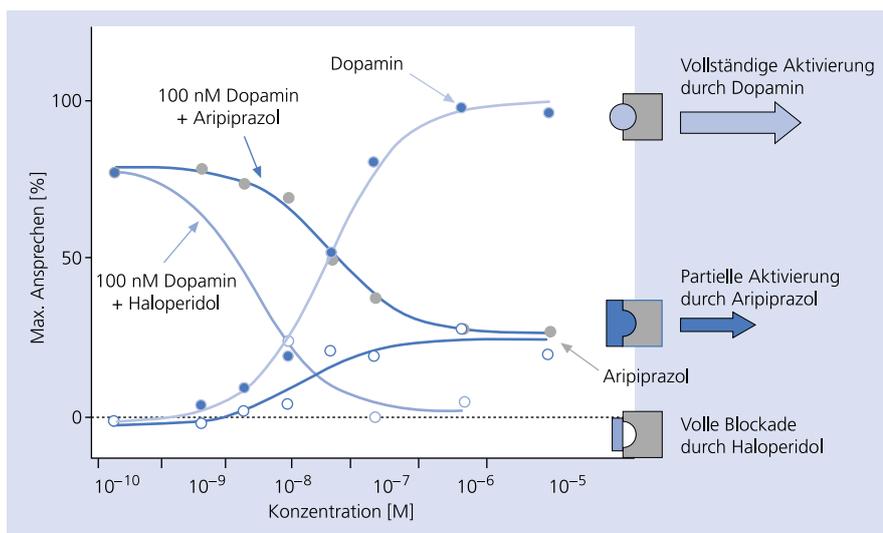


Abb. 4. Dopamin stimuliert die Zellen, die D₂-Rezeptoren exprimieren, dosisabhängig bis zur maximalen Aktivierung. Haloperidol hat dagegen keine aktivierende Wirkung am D₂-Rezeptor. Die intrinsische Aktivität von Aripiprazol beträgt 25 bis 30 % derjenigen von Dopamin. Haloperidol blockiert die Wirkung von Dopamin in höheren Konzentrationen vollständig. Aripiprazol dagegen hemmt die Wirkung von Dopamin nur bis zu 25 bis 30 % der maximalen Wirkung von Dopamin [mod. nach 10].

Ein solcher Mechanismus könnte für eine anxiolytische und antidepressive Wirkung sowie für die Verbesserung von kognitiven Störungen und Negativsymptomen verantwortlich sein [13, 20].

Aripiprazol hat keine anticholinergen (M₁) und nur geringe antihistaminische (H₁) und adrenolytische (α₁) Eigenschaften [10], wodurch erklärt werden kann, dass wohl keine kognitiven Störungen, nur relativ selten Gewichtszunahme und nur gelegentlich orthostatische Dysregulationen auftreten.

Rezeptorbindung im menschlichen Gehirn

In früheren Rezeptor-Bindungsstudien mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigten Farde et al. [8], dass für eine antipsychotische Wirkung mindestens 65 % der striatalen D₂-Rezeptoren blockiert sein müssen, ab einer Blockade von mehr als 80 % jedoch ein drastisch erhöhtes Risiko für EPS besteht. Dadurch ergibt sich ein für die meisten Antipsychotika gültiges „therapeutisches Fenster“ von etwa 65 bis 80 % Rezeptorblockade im Striatum. In einer PET-Studie mit Aripiprazol zeigte sich, dass in den wirksamen Dosierungen von 15 bis 30 mg/Tag im Steady-State bis zu 95 % der striatalen D₂-artigen Rezeptoren besetzt sind, ohne dass es zu EPS kam [25]. Dies kann als klinischer Nachweis für eine 25 bis 30%ige intrinsische Aktivität der Substanz gewertet werden, da man – grob vereinfacht – für Aripiprazol den Betrag der intrinsischen Aktivität (25–30 %) von der absoluten Rezeptorbesetzung abziehen kann, um auf den prozentualen Rezeptorantagonismus zu kommen [9] (Abb. 5). Dieser Prozentsatz an intrinsischer Aktivität ist der theoretisch ideale Wert für ein Antipsychotikum, da bei guter klinischer Wirksamkeit EPS vermieden werden. Daraus folgt aber auch, dass unter der Therapie mit Aripiprazol eine praktisch vollständige Besetzung D₂-artiger Dopaminrezeptoren notwendig ist, um eine antipsychotische Wirkung zu erzielen.

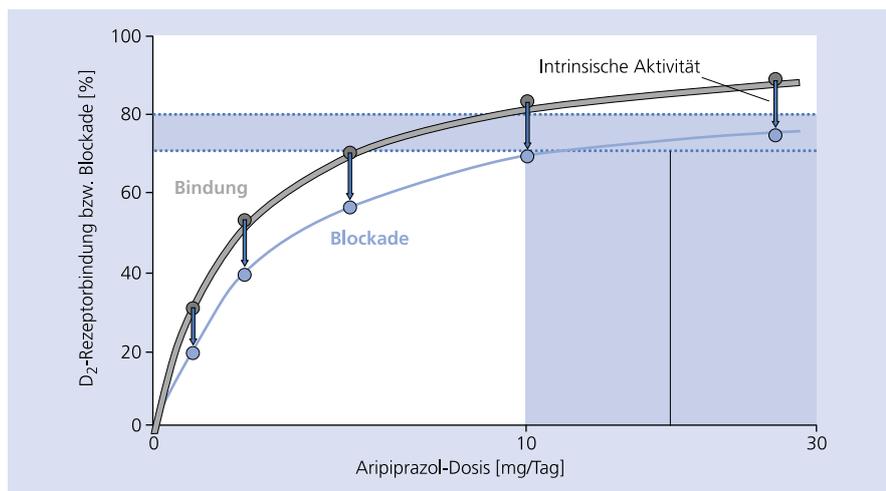


Abb. 5. Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Rezeptorbindung und Rezeptorblockade des Partialagonisten Aripiprazol. Die graue Kurve zeigt die Rezeptorbindung von Aripiprazol an D₂-Rezeptoren, die blaue Kurve die Blockade der D₂-Rezeptoren durch Aripiprazol; diese ist geringer als die Bindung, da die intrinsische Aktivität von der Bindung subtrahiert werden muss. Dadurch wird die obere Schwelle des therapeutischen Fensters (etwa 80 % D₂-Rezeptorblockade; gestrichelte obere horizontale Linien) nicht überschritten, weshalb auch in höheren Dosen keine motorischen Störungen wie EPS induziert werden [mod. nach 9].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Aripiprazol wird rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aripiprazol aus der Tablettenform wurde mit 87 % bestimmt und ist weitgehend unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird bereits nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Dabei steigen sowohl C_{max} als auch die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) über die Dosierungsskala von täglich 5 mg bis 30 mg proportional und linear. Die mittlere C_{max} lag im Steady-State bei den Dosierungen von täglich 5 bis 30 mg bei 98 ng/ml bis 452 ng/ml [17]. Es gibt einen aktiven Hauptmetaboliten, Dehydro-Aripiprazol, der vergleichbar wirksam ist wie die Muttersubstanz. Die Plasmakonzentration von Dehydro-Aripiprazol beträgt jedoch lediglich 40 % der von Aripiprazol.

C_{max} und AUC von Aripiprazol und seinem Hauptmetaboliten Dehydro-Aripiprazol ändern sich nicht signifikant durch die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit, allerdings wird die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) verlängert: für Aripiprazol um etwa drei Stunden

und für Dehydro-Aripiprazol um 12 Stunden [1].

Das Verteilungsvolumen von Aripiprazol beträgt 404 l bzw. 4,9 l/kg, was eine extensive Verteilung des Wirkstoffs in interstitiellen und intrazellulären Kompartimenten belegt. Dabei sind unter therapeutischen Konzentrationen mehr als 99 % von Aripiprazol an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden, wobei jedoch keine Wechselwirkung mit Warfarin auftritt, welches ebenfalls eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist.

Metabolismus und Exkretion

Aripiprazol besitzt eine Halbwertszeit von 75 h, die Halbwertszeit von Dehydro-Aripiprazol beträgt 94 h; der Steady-State wird nach zwei Wochen erreicht. Aufgrund dieser langen Halbwertszeit ist eine tägliche Einmalgabe ausreichend.

Metabolisierung und Elimination erfolgen überwiegend hepatisch über die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) 3A4 und 2D6. Eine Dehydrierungs- und Hydroxylierungsreaktion wird über CYP3A4 und CYP2D6 und eine N-Dealkylierungsreaktion über CYP3A4 katalysiert.

Bei Leber- oder bei Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Aripiprazol-

Dosis erforderlich. Untersuchungen hierzu wurden an Patienten mit Leberinsuffizienz der Child-Pugh-Klassen A, B und C sowie an Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min durchgeführt. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz der Child-Pugh-Klassen A, B bzw. C änderten sich die AUC-Werte von Aripiprazol im Vergleich zu Gesunden um +31 %, +8 % bzw. -20 %. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) stiegen die C_{max} -Werte für Aripiprazol bzw. Dehydro-Aripiprazol nach oraler Einzelgabe von 15 mg Aripiprazol im Vergleich zu Gesunden um 36 % bzw. 53 %, während die AUC-Werte von Aripiprazol um 15 % fielen und die von Dehydro-Aripiprazol um 7 % stiegen. Dosisanpassungen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Rasse oder Rauchstatus sind ebenfalls nicht nötig.

Einzeldosisuntersuchungen zeigten, dass etwa 55 % des oral verabreichten Aripiprazols mit dem Stuhl und 25 % mit dem Harn ausgeschieden werden. Dabei wurden 18 % des verabreichten Aripiprazols unverändert – also nicht metabolisiert – im Stuhl und weniger als 1 % im Harn ausgeschieden [1].

Wechselwirkungen

Da Aripiprazol praktisch keine CYP induziert oder inhibiert, ist auf der Ebene der CYP ein geringes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial zu erwarten. Andererseits können jedoch CYP2D6- oder 3A4-Inhibitoren oder Induktoren den Metabolismus von Aripiprazol beeinflussen. So kann eine Dosisverringern bei der gleichzeitigen Gabe von CYP2D6- oder 3A4-Inhibitoren und eine Dosiserhöhung bei einer gleichzeitigen Gabe eines 3A4-Induktors nötig sein (Tab. 2). Da Rauchen CYP1A2 und 2C19 induziert, auf CYP2D6 und 3A4 jedoch keinen Einfluss hat, ändert sich die Kinetik von Aripiprazol durch Rauchen nicht, das bei Patienten mit schizophrenen Störungen recht häufig vorkommt. Pharmakokinetische Studien zeigten keine klinisch relevanten Interaktionen von Aripiprazol mit

Tab. 2. Beispiele für Cytochrom-P450-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren [2]. Aripiprazol wird über die Isoenzyme 2D6 und 3A4 metabolisiert [1]. Durch die Komedikation mit einem Inhibitor steigt die Konzentration des Substrates; wohingegen die Konzentration des Substrates verringert wird, wenn gleichzeitig ein Induktor eingenommen wird.

Enzym	Substrate	Inhibitoren	Induktoren
1A2	Clozapin, Olanzapin	Fluvoxamin	Carbamazepin, Rauchen
2D6	Aripiprazol, Chlorpromazin, Risperidon	Bupropion, Fluoxetin, Fluphenazin, Levomepromazin, Moclobemid, Paroxetin, Propranolol, Thioridazin	Nicht bekannt
2C19	Barbiturate, Citalopram, Diazepam	Fluoxamin, Tranylcypromin, Valproinsäure	Modafinil, Phenytoin, Rauchen
3A4	Aripiprazol, Carbamazepin, Clozapin, Haloperidol, Ziprasidon, Ethinylestradiol	Clarithromycin, Fluoxetin, Nefazadon, Grapefruitsaft	Carbamazepin, Hyperforin, Modafinil, Phenytoin, Ethinylestradiol, Rifampicin

- Famotidin,
- Valproinsäure,
- Lithiumsalzen,
- Dextromethorphan,
- Omeprazol oder
- Warfarin [1].

Die Resorptionsrate von Aripiprazol wird durch den H₂-Antagonisten *Famotidin* zwar verringert, dieser Effekt wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet.

Dosierung, klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Aripiprazol zeigte in zahlreichen klinischen Studien mit schizophrenen Patienten eine konsistente Wirksamkeit in den Dosierungen von 15 bis 30 mg/Tag. In Akutstudien war die Wirksamkeit mit 6 mg/Tag Risperidon [23] oder 10 mg/Tag Haloperidol [15] vergleichbar; in allen Verumgruppen war die Wirkung signifikant stärker als mit Plazebo. In Langzeitstudien führte Aripiprazol zu einer signifikant geringeren Rückfallrate als Plazebo [22]; die Wirksamkeit auf die Negativ-Symptomatik (gemessen mit dem PANSS-Negativ-Score) und die Depressivität (gemessen mit der Montgomery Asperg Depression Rating Scale) war gegenüber 10 mg/Tag Haloperidol signifikant besser [16]. In einer offenen Vergleichsstudie mit Olanzapin zeigten beide Substanzen eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. In Bezug auf das sekundäre verbale Gedächtnis war Aripiprazol Olanzapin signifikant überlegen [6]. Die Inzidenz von EPS war relativ gering; selbst in einer Pilotstudie mit bis zu 90 mg/Tag Aripiprazol erhöhte sich lediglich die Häufigkeit für Tachykardie

und Akathisie [3, 12, 15, 18]. Es bestand keine signifikante Erhöhung der Mittelwerte der Prolactin-Spiegel, was mit dem D₂-Partialagonismus erklärt werden kann. Die QT_c-Werte zeigten im Durchschnitt durch die Aripiprazol-Behandlung keine Verlängerung [18]. In den Akutstudien trat lediglich eine mittlere Gewichtsänderung von +0,71 kg [18] und in den Langzeitstudien von -1,26 kg und +1,05 kg auf [16, 22]. Die folgenden Nebenwirkungen traten in den Kurzzeitstudien um mindestens 5 % häufiger in der Aripiprazol- als in der Plazebo-Gruppe auf [1]:

- Kopfschmerzen (32 % vs. 25 %),
- Schlaflosigkeit (24 % vs. 19 %) und
- Erbrechen (12 % vs. 7 %).

Zusammenfassung

Aripiprazol ist eine Substanz, die mit hoher Affinität an D₂-artige Dopaminrezeptoren bindet und dort zu einer partiellen Aktivierung führt. Am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt Aripiprazol ebenfalls partialagonistisch und am 5-HT_{2A}-Rezeptor antagonistisch. Von diesem Rezeptor-Affinitätsprofil erhofft man sich eine günstige Beeinflussung von Negativsymptomen und kognitiven Störungen. Durch den Partialagonismus ergibt sich ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Das Fehlen einer Prolactin-Erhöhung ist ebenfalls ein klinischer Beleg für den D₂-Partialagonismus. Die Halbwertszeit beträgt 75 h, wodurch eine tägliche Einmalgabe ermöglicht wird. Die Pharmakokinetik ist linear und der Steady-State wird nach zwei Wochen erreicht. Eine Dosisanpassung aufgrund von Leber- oder Nierenstörungen, Geschlecht, Alter, Rasse und Rauchstatus

ist nicht nötig. Die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen, die über CYP-Interaktionen zustande kommen können, ist nach heutigem Kenntnisstand relativ gering, da Aripiprazol wohl keine CYP induziert oder inhibiert. Die Metabolisierung des Moleküls wird über CYP3A4 und 2D6 katalysiert. Durch den neuartigen Wirkungsmechanismus und die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften vereinigt Aripiprazol gute Wirksamkeit mit guter Verträglichkeit.

Literatur

1. Abilify™ (Aripiprazole) Tablets. US prescribing information. Stand: August 2003.
2. http://www.gentest.com/human_p450_database/. 2003.
3. Auby P, Saha AR, Ali M, Ingenito GG, et al. Safety and tolerability of aripiprazole at doses higher than 30 mg. Poster presented at 15th European College of Neuropsychopharmacology Congress (ECNP), Barcelona, Spain, October 2002.
4. Bandelow B. Aripiprazole, a „dopamine-serotonin system stabilizer“ in the treatment of psychosis. *Ger J Psychiatry* 2003;6:9–16.
5. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978;135:165–73.
6. Cornblatt B, Kern RS, Carson WH, Dunbar GC, et al. An open-label comparison of the neurocognitive effects of aripiprazole vs. olanzapine in patients with stable psychosis. Poster presented at Mount Sinai Conference on Cognition & Schizophrenia, Whistler, British Columbia, Canada, April 2001.
7. De Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, et al. A functional genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 2003;6:1141–2.
8. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:71–6.
9. Gründer G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:974–7.
10. Gründer G, Medori R, Kungel M, McQuade RD, et al. Aripiprazol: Pharmakologie eines neuen atypischen Antipsychotikums. *Nervenarzt* 2002;73:191.
 11. Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, et al. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15049–54.
 12. Hippus H, Medori R, Kungel M, Saha AR, et al. Safety and tolerability of aripiprazole. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:51.
 13. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533–54.
 14. Hoyer D, Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain. I. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT_{1A} recognition sites. Apparent absence of 5-HT_{1B} recognition sites. *Brain Res* 1986;376:85–96.
 15. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763–71.
 16. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325–37.
 17. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:179–87.
 18. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123–36.
 19. McQuade RD, Burris KD, Jordan S, Tottori K, et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:176.
 20. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1159–72.
 21. Müller WE. Partieller D₂-Agonismus und dopaminerge Stabilisierung durch Aripiprazol. *Psychopharmakotherapie* 2002;4:120–6.
 22. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048–56.
 23. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681–90.
 24. Rüter E. Schizophrenietherapie im Wandel der Zeit. *Psycho* 2002;28:539–43.
 25. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stéphane M, et al. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:248–59.

AMT – Bücherforum

Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen

Praktische Diagnostik und Therapie. Von Prof. Dr. Werner O. Richter. **Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003. X, 161 Seiten, 17 Abbildungen, 42 Tabellen. Kunststoff € 12,-.**

Fettstoffwechselstörungen und ihre Therapie sind in Anbetracht der hohen Morbidität und Mortalität arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen und ihrer Folgen von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Das vorliegende „Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen“ wendet sich an praktisch tätige Ärzte, denen es als täglicher Ratgeber bei der Diagnostik und der Therapie von Dyslipoproteinämien sowie bei der Abschätzung und der Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen ihrer Patienten dienen will.

In der einführenden, straffen und präzisen Darstellung des normalen Lipidmetabolismus gelingt es dem Autor, auch neue molekulare Erkenntnisse klar und

verständlich darzustellen. Es folgt eine Zusammenstellung der verschiedenen Fettstoffwechselstörungen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko. In diesem Zusammenhang werden wegweisende klinische Studien wie 4S, LIPID und CARE zur medikamentösen lipidsenkenden Therapie mit ihren Subgruppenanalysen ausführlich beschrieben und bewertet. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen wird in mehreren Kapiteln übersichtlich und umfangreich erläutert. Der Autor geht hierbei auch detailliert auf diätetische Therapiemöglichkeiten ein und scheut nicht die kritische Auseinandersetzung mit der Anwendung von nicht rational begründbaren Nahrungsergänzungstoffen. Für die Praxis sehr hilfreich sind mehrere Flussdiagramme sowie ausführliche Tabellen über den Fettsäure- und Cholesterolgehalt verschiedener Nahrungsmittel. Gut durchdachte Fallbeispiele runden die Ausführungen ab. Eine gesonderte Darstellung von speziellen Fettstoffwechselstörungen wie ein isoliert erhöhtes LP(a) oder die

Dyslipoproteinämie bei antiretroviraler Therapie trägt der hohen praktischen Bedeutung dieser Fragestellungen Rechnung. Jedem Kapitel folgt eine umfangreiche und aktuelle Literaturzusammenstellung. Wünschenswert wäre gewesen, wenn zur Errechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos neben den amerikanischen Framingham-Daten auch eine Populationsstudie besprochen worden wäre, deren Kollektiv deutschen Patienten bezüglich Genetik und Lebensstil näher steht (z. B. PROCAM). Das nicht einmal sechs Seiten umfassende Stichwortverzeichnis erscheint eher knapp bemessen.

Der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft ist es gelungen, mit W. O. Richter einen renommierten Experten auf dem Gebiet der Lipidologie für das vorliegende „Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen“ zu gewinnen. Dem hohen Anspruch, trotz einer Fülle von Details ein aktueller Ratgeber für die tägliche Praxis zu sein, wird das handliche Büchlein voll gerecht.

*Prof. Dr. Heiner Greten,
Hamburg*

Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Markus Ruhnke, Simone Rosseau und Barbara Graf, Berlin

Erreger, welche vorrangig für nosokomiale Pilzinfektionen verantwortlich gemacht werden, sind Hefepilze, allen voran *Candida albicans* (45–75 %), gefolgt von jetzt häufiger nachgewiesenen Nicht-*Candida-albicans*-Arten (z. B. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*) sowie Fadenpilze wie die *Aspergillus*-Arten (ca. 2–5 %). Von grundsätzlicher Bedeutung für die Intensivstation sind zwei Erkrankungsmanifestationen durch humanpathogene Pilze: 1. die Fungämie durch *Candida*-Spezies und 2. seltener die invasive Aspergillose zumeist in Form der invasiven pulmonalen Aspergillose. Die häufigste klinische Präsentation ist die Fungämie bzw. Candidämie, wobei insbesondere bei nicht-neutropenischen Patienten der zentrale Venenkatheter oder nach abdominal-chirurgischen Eingriffen der Darm als Ausgangsquelle verantwortlich gemacht wird. Für die Therapie invasiver Pilzinfektionen galten bisher Amphotericin B sowie alternativ Lipidformulierungen (Aspergillose und Candidose) und Fluconazol (nur Candidose) als Standard. Die neueren Substanzen wie Caspofungin und Voriconazol haben ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen *Candida* und *Aspergillus*-Spezies und zeichnen sich durch geringere Nebenwirkungen aus.

Arzneimitteltherapie 2004;22:360-70.

Weltweit, insbesondere in den USA, wird eine Zunahme von invasiven Pilzinfektionen auf der Intensivstation beobachtet. Aus den USA liegen Angaben vor, dass jedes Jahr bis zu 2 Millionen Personen an einer nosokomialen Infek-

tion erkranken [1]. Hiervon erkranken etwa 250 000 Patienten an einer Sepsis und von diesen Fällen sind 10 % der (nachgewiesenen) Infektionen durch *Candida*-Arten und andere humanpathogene Pilze verursacht. Die Zunahme

von invasiven Pilzinfektionen wurde sowohl in operativen als auch nicht-operativen Fächern beobachtet [1]. Insgesamt wird in den USA in den letzten 20 Jahren eine Zunahme der Sepsisfälle (inzwischen etwa 750 000 Patienten) beobachtet (Abb. 1), wobei in den letzten fünf Jahren in erster Linie die Pilzinfektionen und nicht die Infektionen durch grampositive oder gramnegative Erreger zugenommen haben [2]. Am stärksten wird jedoch eine Zunahme von invasiven Pilzinfektion auf Intensiv- und weniger auf Allgemeinstationen beobachtet. Hier stehen vor allem chirurgi-

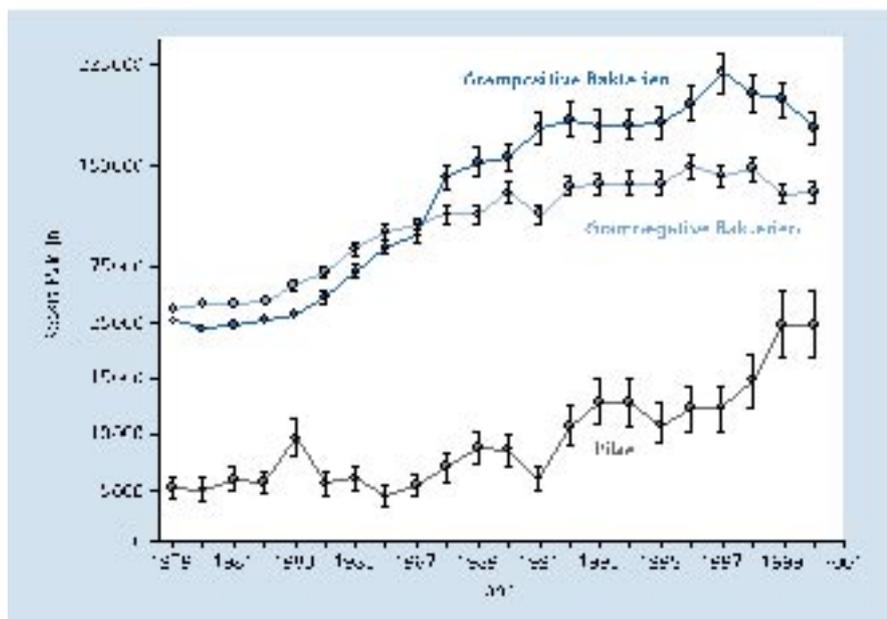


Abb. 1. Zahl der Sepsis-Fälle in den USA in den Jahren von 1979 bis 2000, hervorgerufen durch gramnegative und grampositive Bakterien sowie Pilze [nach 1]

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Ruhnke, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, E-Mail: markus.ruhnke@charite.de

Dr. Simone Rosseau, Medizinische Klinik m.S. Infektiologie und Asthma-Poliklinik, Internistische Intensivmedizin, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

Dr. Barbara Graf, Institut für medizinische Mikrobiologie der Charité, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

sche Intensivstationen im Vordergrund, wo Patienten nach komplizierten abdominal-chirurgischen Eingriffen behandelt werden. Die große Mehrheit dieser Patienten hat zentrale Venen- und Blasenkateter, ferner werden die Patienten kontrolliert beatmet und bekommen Breitspektrum-Antibiotika sowie eine hochkalorische parenterale Ernährung, womit die wichtigsten Risikofaktoren genannt sind.

Neuere Daten aus der Statistik des „National Center for Health“ in den USA belegen, dass invasive Pilzinfektionen auch numerisch zugenommen haben [3]. Während 1980 noch 828 Todesfälle im Krankenhaus durch invasive Pilzinfektionen erfasst wurden, waren es 1997 schon 2 370. In der Statistik der Todesursachen verursacht durch Infektionskrankheiten liegen die invasiven Mykosen in den USA jetzt auf dem 7. Platz vor der Tuberkulose.

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Intensivstation sind zwei Infektionskrankheiten durch humanpathogene Pilze:

1. die Fungämie durch Sprosspilze (*Candida*-Spezies) und
2. die invasive Aspergillose zumeist in Form der invasiven pulmonalen Form. Andere humanpathogene Pilze sind ebenfalls beobachtet worden, diese sind der Häufigkeit nach aber eher selten. Hierbei sind zu nennen unter anderem *Malassezia*-Spezies (meist Blutkulturisolate auf Neugeborenen-Stationen), *Fusarium*-Spezies und *Trichosporon*-Spezies (meist Blutkulturisolate bei Tumorpatienten) sowie *Mucor*- oder *Scedosporium*-Arten (bei neutropenischen Patienten) oder auch *Acremonium*-Spezies (Augenabstrichisolate aus Augenkliniken). Sicherlich sind auch *Klinikspezifische Aspekte* zu berücksichtigen, da die epidemiologischen Bedingungen in den einzelnen Kliniken sehr unterschiedlich sein können. In einigen Kliniken mit schwerst immunsupprimierten Patienten sind Pilzinfektionen gängige Erkrankungen, während in anderen Kliniken diese Erkrankungen nur sehr selten beobachtet werden, wenn dort nur wenig immunsupprimierte Patienten behandelt werden.

Definitionen

Im deutschen Sprachraum kursieren diverse Begriffe, mit denen Pilzinfektionen beschrieben werden. Grundsätzlich muss, wie bei anderen Erregern auch, zwischen einer *Kolonisierung* und einer *Infektion* (mit Krankheitszeichen) unterschieden werden. Darüber hinaus ist es von großer Bedeutung, die einzelnen *Erregergruppen getrennt* zu betrachten, wobei die Unterscheidung zwischen *Spross- oder auch Hefepilzen* (engl. „yeasts“) und *Faden- oder auch Schimmelpilze* genannt (engl. „moulds“) wichtig ist. Zu den Sprosspilzen gehören zum Beispiel die Arten *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* oder *Rhodotorula*. Hingegen werden bei den Fadenpilzen beispielsweise die Arten *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* oder *Fusarium* unterschieden. Hiervon zu trennen sind die so genannten „*endemischen*“ *Pilze* wie zum Beispiel *Histoplasma capsulatum*, die sowohl eine „yeast“-Form als auch eine „mould“-Form bilden können.

Infektionen durch Candida-Arten

Infektionen durch *Candida*-Arten treten entweder als oberflächliche bzw. mukokutane Infektionen oder als invasive Infektion auf. Im nordamerikanischen Sprachraum hat sich der Begriff *Candidiasis* etabliert, während im europäischen Sprachraum der Begriff *Candidose* verwendet wird. Die amerikanischen Kollegen unterscheiden bei der invasiven Candidose („systemic candidiasis“) zwischen:

1. Der („reinen“) Katheter-assoziierten Candidämie
2. Der akuten disseminierten Candidose (Fungämie mit Organbeteiligung)
3. Der chronisch disseminierten Candidose (zumeist die hepato-lienale Candidose)
4. Der „deep organ candidiasis“, die eine ausschließliche Organinfektion beschreibt [4]

Da diese Syndrome in einander übergehen, ist die exakte Trennung häufig nicht möglich, zumal davon ausgegangen werden kann, dass eine „reine“ Candidämie ohne Organbeteiligung schwer

zu beweisen ist. Begriffe wie *Candida*-Mykose oder *Moniliasis* (B37.0–9), die beispielsweise der ICD-10-Code anbietet, sind überholt und sollten nicht mehr verwendet werden.

Infektionen durch Aspergillen

Bei der anderen wichtigen Gruppe, den *Aspergillose* (ICD-10-Code B44.0-9), sollte unterschieden werden zwischen:

1. Der invasiven (zumeist pulmonalen) Aspergillose, die auch in Form einer disseminierten Aspergillose zeitgleich in mehreren Organen auftreten kann.
2. Der Allergischen (= nicht-invasiven) Aspergillose (allergischen bronchopulmonalen Aspergillose, allergischem Asthma bronchiale, exogen allergischer Alveolitis, bronchozentrischer Granulomatose)
3. Der Mykotoxikose (toxischen, nicht-invasiven Pneumonitis)
4. Dem Aspergillom (typischerweise umschriebenes Aspergilluswachstum in einer präformierten Höhle) und
5. Der Aspergillus-Tracheobronchitis

Inzidenz und Prävalenz

Die Angaben zur Inzidenz der nosokomialen Candidämie schwanken je nach Zentrum zwischen 3 und 15 % [5, 6]. Darüber hinaus hat sich bei nosokomialen Bakteriämien und Fungämien in einer erweiterten Analyse nur der Nachweis von *Candida*-Spezies in der Blutkultur, nicht aber der von anderen Erregern (z. B. Bakterien) als unabhängiger Faktor hinsichtlich einer rein Erreger-bezogenen Letalität („attributable mortality“) herausgestellt [7].

In einer NNIS-Studie (National nosocomial infections surveillance) aus den USA, in der 30 477 Pilzinfektionen in dem Zeitraum 1980 bis 1990 erfasst wurden, verdoppelten sich die nosokomialen Infektionen von 2 auf 3,8/1 000 Entlassungen [8]. Der Anteil der nosokomialen Pilzinfektionen stieg insgesamt von 6,4 % auf 10,4 % in dem gleichen Zeitraum an. Die stärksten Zunahmen wurden im Bereich der Neonatologie (Neugeborenen-Intensivstationen), Hämatologie-Onkologie,

Herzchirurgie und bei Verbrennungspatienten beobachtet [1]. In der Nachfolge-Studie über den Zeitraum von 1989 bis 1999 wurden 2 759 Candida-Fungämien auf 1 116 Intensivstationen erfasst [9]. Hier wurde eine Inzidenz von 4,8 Erkrankungen pro 10 000 Kathetertage (ZVK) angegeben. In den 90er Jahren wurde interessanterweise eine deutliche Abnahme der Candidämie-Inzidenz beobachtet, wobei dies vor allem auf die Abnahme von Candida-albicans-assoziierten Fungämien zurückzuführen ist, bei gleichzeitig signifikantem Anstieg von Candida-glabrata-assoziierten Fungämien. In einer kürzlich publizierten Auswertung von 404 Patienten mit Candidämien ließ sich in 60 % eine eindeutige Infektionsquelle eruieren, eine ZVK-assoziierte Fungämie konnte nur in 27 % der Fälle zugeordnet werden, so dass man nicht davon ausgehen kann, dass regelhaft der ZVK die Infektionsursache für die Fungämie darstellt [10].

In der europäischen EPIC-Studie zur Prävalenz nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen wurde auf insgesamt 1 417 Intensivstationen bei 2 064 Patienten (20,6 %) eine auf der Intensivstation erworbene Infektion diagnostiziert [11]. Pilze standen unter den am häufigsten nachgewiesenen Erregern an fünfter Stelle (17,1 %) nach den Enterobacteriaceae (34,4 %), Staphylococcus aureus (30,1 %; [hierbei bis zu 60 % MRSA], Pseudomonas aeruginosa (28,7 %), und koagulase-negativen Staphylokokken (19,1 %). Die umfangreichsten Daten für Europa wurden kürzlich von der „European Confederation of Medical Mycology (ECMM) working group on candidemia“ publiziert [12]. Hier wurden im Zeitraum von 1997 bis 1999 insgesamt 2 089 Candidämien in 106 Kliniken erfasst. Candida albicans wurde in 56 % der Fälle nachgewiesen; 40 % der betroffenen Patienten befanden sich auf einer Intensivstation. Es wird je nach Land eine Inzidenz von 0,2 bis 0,38 pro 1 000 Krankenhaus-Aufnahmen angegeben.

Zuverlässige epidemiologische Angaben aus Deutschland liegen nur begrenzt vor. In einer Studie von 1992

wurden Candida-Spezies mit einem Anteil von 3,3 % an 9. Stelle der häufigsten Sepsis-Erreger aufgelistet [13]. Die Letalität war bei der Candida-assoziierten Sepsis allerdings deutlich höher als bei allen bakteriellen Auslösern. In der NIDEP-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) lagen Candida-Spezies ebenfalls wie in der EPIC-Studie mit 9,9 % an 5. Stelle [14]. Ähnlich lauten die Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), wobei hier Candida albicans an 5. Stelle aller registrierten nosokomialen Infektionen und mit etwa 3 % an 9. Stelle aller „Device“-assoziierten Sepsisfälle liegt [15]. Insgesamt stehen zur Epidemiologie invasiver Pilzinfektionen in Deutschland noch keine ausreichenden Daten zur Verfügung, da ein „Candida-Modul“ im KISS-System erst im Aufbau begriffen ist, und andere Erreger außer Candida albicans (wie Nicht-Candida-albicans-Isolate oder Aspergillus spp.) nicht erfasst werden.

Erregerspektrum

Erreger, welche am häufigsten bei nosokomialen Pilzinfektionen nachgewiesen werden, sind zunächst Sprosspilze, allen voran Candida albicans (> 50 %), gefolgt von Nicht-Candida-albicans-Arten (etwa 45 %; z. B. Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis) sowie Fadenpilze (oder auch Schimmelpilze genannt) wie beispielsweise die Aspergillus-Arten (etwa 2–5 %). Auffällig ist vor allem in den USA ein Erregerwechsel in den letzten 10 bis 15 Jahren mit Rückgang von Candida-albicans- und Zunahme der Nicht-Candida-albicans-Arten [9, 16–18]. Insbesondere Candida glabrata wird inzwischen in einigen Kliniken in bis zu 30 % aller Fungämien nachgewiesen. Dies steht in engem Zusammenhang mit dem intensiven Einsatz von Fluconazol, das 1990 weltweit eingeführt wurde, wonach eine Selektion von Fluconazol-resistenten (z. B. C. krusei) bzw. Fluconazol-„weniger empfindlichen“ (engl. „susceptible dose dependent“) Candida-Spezies (z. B. C.

glabrata) vor allem in Tumorzentren beobachtet wurde [16, 19]. In der US-amerikanischen SCOPE-Studie betrug der Anteil der Nicht-Candida-albicans-Arten bei 379 Candidämie-Episoden 48 % [20]. Dies verteilte sich anteilig auf

- C. glabrata (20 %),
- C. tropicalis (11 %),
- C. parapsilosis (8 %),
- C. krusei (5 %) und andere
- Candida-Spezies.

In der Schweiz hat sich das Erregerspektrum in den letzten zehn Jahren hingegen nicht wesentlich verändert [21]. Darüber hinaus wurden bei Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Altersgruppen (Neugeborene vs. Erwachsene) Candida-Spezies in unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben. In der europäischen EORTC-Studie wurde C. albicans (70 %) vor allem bei Patienten mit soliden Tumoren, Nicht-Candida-albicans-Spezies wie C. glabrata (13 %), C. tropicalis (14 %) oder C. krusei (13 %) hingegen deutlich häufiger bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nachgewiesen [22]. Die Faktoren *Neutropenie* und *Fluconazol-Prophylaxe* waren signifikant mit dem Auftreten einer C.-glabrata-Fungämie/Sepsis assoziiert. Infektionen mit C. glabrata zeigten im Vergleich zu anderen Candida-Spezies die höchste Letalität. In der ECMM-Studie fällt auf, dass C. glabrata zunehmend häufiger bei älteren Erwachsenen (19 % bei > 70-Jährigen) nachzuweisen war, wohingegen Candida parapsilosis vor allem bei Kindern und Jugendlichen (60 % bei < 19-Jährigen) die wichtigste Candida-Art war [12]. Die Dominanz von C. parapsilosis bei Neugeborenen wurden auch in einer prospektiven Studie auf sechs Neugeborenen-Intensivstationen in den USA bestätigt [23].

Ein anderer relevanter Anteil an invasiven Pilzinfektionen wird durch Aspergillus-Spezies, zumeist Aspergillus fumigatus, seltener durch Aspergillus flavus, Aspergillus niger oder Aspergillus terreus verursacht [24]. Die invasive Aspergillose wird typischerweise bei sehr *schwer immunsupprimierten Patienten* beobachtet, hierzu zählen Patienten mit akuten Leukämien oder

Tab. 1. Patientengruppen mit erhöhter Gefährdung für invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Abdominalchirurgie bei Perforation und postoperative intraabdominelle Komplikationen (Nahtinsuffizienz etc.) mit Intensivstationsbehandlung
Hämoblastosen insbesondere akute Leukämien
Fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen
Allogene und autologe Stammzell- und Knochenmarktransplantation
Transplantation solider Organe
Verbrennungspatienten
Diabetes mellitus
Untergewichtige Frühgeborene (mit niedrigem APGAR score)
Polytrauma
Nekrotisierende Pankreatitis

nach allogener Stammzell- oder Knochenmarktransplantation (allo-PBSCT/-KMT) und langer Neutropenie-Dauer (über 20 Tage) oder Patienten nach Transplantation solider Organe unter immunsuppressiver Medikation, seltener auch AIDS-Patienten oder Patienten, die über einen längeren Zeitraum (> 4 Wochen) Glucocorticoide im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie (z. B. Autoimmunerkrankung, Graft-versus-Host-Disease nach allo-KMT) eingenommen haben. Da die Übertragung nicht wie bei Candida-Erregern durch eine „Kontaktinfektion“ von Person zu Person erfolgt [25], sondern über eine Inhalation von Sporen über die Atemluft, sind potenziell viele Patienten im Krankenhaus dem Risiko einer nosokomialen Infektion ausgesetzt. In diesen Patientengruppen liegt die Erkrankungshäufigkeit mit bis zu 25 % sehr hoch und ist dazu mit einer Erreger-assoziierten Letalität von bis zu 100 % (disseminierte Aspergillose nach allo-KMT) verbunden [26].

Risikofaktoren und Prognose

Als wesentliche Gründe für die steigende Zahl an invasiven Pilzinfektionen werden zum einem die Zunahme an abwehrgeschwächten Patienten (z. B. mit Organtransplantationen, Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion oder auch frühgeborene, stark untergewichtige Säuglinge) verantwortlich gemacht,

Tab. 2. Potenzielle Risikofaktoren bei Patienten mit Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Immunsuppressive Behandlung – bei HIV-Infektion, – mit Glucocorticoiden, – mit Chemotherapie für maligne Erkrankungen
Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika über ≥ 2 Wochen*
Zentraler Venenkatheter, Hickman-Katheter*
Intravenöse parenterale hochkalorische Ernährungstherapie
Dauer der invasiven Beatmung ≥ 2 Wochen
Kolonisierung mit Candida-Spezies an ≥ 2 Körperregionen*
Hämodialyse
Hoher Score (APACHE III, SAPS, SOFA)
Nieren- und/oder Leberversagen
Neutropenie nach Chemotherapie insbesondere bei akuten Leukämien
Dauer der Behandlung auf der Intensivstation
Hoher Bedarf an Bluttransfusionen

* Unabhängige Risikofaktoren Multivarianz-Analysen [28]

zum anderen aber auch die Veränderung medizinischer Maßnahmen (**Tab. 1**). Am besten sind die Risikofaktoren für invasive Candida-Infektionen untersucht. Als allgemeine Risikofaktoren (**Tab. 2**) für die Erkrankung an einer Candidämie gelten seit den Arbeiten von Wey und Wenzel der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika, Glucocorticoiden, zentralem Venenkatheter, Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation, Beatmung, Kolonisierung mit Candida an weiteren Körperstellen (Haut/Schleimhaut) und wiederholte Bluttransfusionen [27]. In Studien mit Multivarianz-Analysen stellten sich als unabhängige Risikofaktoren insbesondere die Anzahl der verabreichten Antibiotika, Isolierung von Candida-Spezies von anderen Körperstellen außer der Blutkultur, Hämodialyse und die Verwendung von Hickman-Kathetern heraus, während die anderen Faktoren kein Signifikanzniveau erreichten [28]. In der neueren US-amerikanischen NEMIS-Studie wurde in einer Multivarianz-Analyse eine vorausgegangene Operation (RR 7,3), ein akutes Nierenversagen (RR 4,2), parenterale Ernährung (RR 3,6) und bei den operierten Patienten das Vorhandensein eines Drei-Lumen-

ZVK (RR 5,4) als wichtigste Risikofaktoren herausgestellt [29]. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass auf chirurgischen Intensivstationen 76 % der Candidämien in den ersten drei Wochen auftreten. In dieser prospektiven Untersuchung wurden 4 276 Patienten auf chirurgischen Intensivstationen erfasst, bei 42 dieser Patienten konnte eine Fungämie nachgewiesen werden. Die signifikante Assoziation von Candidämien mit *zentralvenösen Venenkathetern* hat sicherlich mit der Eigenschaft von Candida-Spezies zu tun, einen *Biofilm* auf Kunststoffmaterialien bilden zu können. Hierdurch sind sie eine wichtige Quelle vor allem für persistierende Candidämien [30]. Die genaue Ursache oder die Quelle der Candidämie ist allerdings nicht immer eindeutig zu ermitteln. Eine *Kolonisation aus dem Gastrointestinaltrakt* wird in der Regel bei Patienten nach abdominalchirurgischen Operationen, aber auch bei neutropenischen Patienten mit einer Mukositis nach Chemotherapie angenommen. Neutropenische Patienten haben auch ein deutlich höheres Risiko, eine *Disseminierung* der Erkrankung zu erleiden, wobei insbesondere die Haut, Leber und Milz, Augen, ZNS und die Lungen betroffen sind [31]. Ein weiterer Aspekt ist die Bedeutung der Candidämie für die *Prognose* und das *Überleben* des jeweiligen Patienten. Die „Meilenstein“-Studien von Wenzel und Mitarbeitern in den 80er Jahren kamen zu dem Ergebniss, dass etwa 30 % der „Hochrisiko-Patienten“, die eine Candidämie erleiden, daran versterben, etwa 30 % an ihrer schweren Grunderkrankung versterben und nur etwa 30 % diese Infektion überleben [32]. Die Gesamtletalität („crude mortality“) in der ersten Matched-pair-Studie dieser Art lag bei 57 % bei einer Erreger-bezogenen Letalität von 38 % [33]. Studien der 90er Jahre bestätigten diese Angaben mit einer Gesamtletalität von 56 % und einer Erreger-bezogenen Letalität von 22 % [34, 35]. Die Iowa-Gruppe hat die Untersuchung im Zeitraum von 1997 bis 2001 bei 108 „matched pairs“ wiederholt und ist unverändert zum Ergebnis gekommen, dass die Erreger-be-

zogene Letalität mit 49 % eher noch höher ausfällt [36].

Andere Studien stellen diese Angaben jetzt in Frage. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Belgien bei 73 Patienten mit Candidämie (2,5 Infektionen pro 1 000 Aufnahmen) wurde eine Matched-pair-Kontrollgruppe auf Basis des APACHE-II-Score, der Grunddiagnose und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation vor der Candidämie gebildet [37]. Die Letalität im Krankenhaus lag bei 48 % bei Patienten mit Candidämie und bei 43 % in der Kontrollgruppe. In einer Multivariationsanalyse waren allerdings nur höheres Lebensalter, akutes Nierenversagen und ein APACHE-II-Score > 20 unabhängige prognostische Parameter für Letalität, nicht aber die Candidämie. Die Bedeutung eines hohen APACHE-II-Score (≥ 30) als wichtigstem Parameter zur Vorhersage eines durch die Candidämie bedingten Todes wird in einer Studie auf einer thoraxchirurgischen Intensivstation bestätigt [38]. Bemerkenswert ist auch, dass mindestens 50 % der Candidämien bei Patienten mit hohem APACHE-II-Score (> 25) auftreten, während in publizierten Antimykotika-Studien die behandelten Patienten meist nur einen mittleren APACHE-II-Score um 15 aufweisen, die aufgrund des niedrigeren APACHE-II-Score eine bessere Prognose haben [34, 37–41].

Diagnostik

Als Grundlage für die beweisende Diagnose einer invasiven Pilzinfektion dienen der direkte Erregernachweis in Körperflüssigkeiten beziehungsweise steril entnommenen Proben (z. B. Blutkultur oder Liquor) und/oder Gewebe (z. B. Haut, Lunge, Leber, ZNS-Biopsie) über eine mykologische Kultur sowie der histologische Nachweis des Erregers im Gewebe bei Nachweis von Entzündung im Gewebe. Proben aus nicht steril entnommenen Materialien wie Urin oder bronchoalveoläre Lavage gelten nicht als Beweis für eine invasive Infektion, sondern können auch Ausdruck einer Kolonisierung sein. Der Nachweis der

Gewebeinvasion als Zeichen einer invasiven Infektion gilt nach wie vor als „Goldstandard“ in der Diagnostik [42]. Die mykologische Labordiagnostik zum Nachweis von Pilzen als direkte Krankheitserreger beim Menschen umfasst die folgenden Schritte:

- Direkte mikroskopische Untersuchung des eingegangenen Materials
- Kultureller Nachweis des Erregers aus dem *nativen* Untersuchungsmaterial
- Erregernachweis im histologischen Material
- Nachweis von Pilzantikörpern (indirekter Erregernachweis)
- Nachweis von Pilzantigenen im Serum, Liquor oder ggf. im Urin
- Nachweis von Pilz-DNS im Serum, in Körperflüssigkeiten oder Gewebe mit molekularbiologischer Methoden

Zum Nachweis von Candida- oder anderen Sproßpilzen wie *Cryptococcus neoformans* aus dem Blut gilt die Blutkultur als die wichtigste Nachweismethode. Bei Verdacht auf eine invasive Candidose sollten immer mehrere, aber mindestens je eine aus einer peripheren Vene und eine aus einem eventuell vorhandenen zentralvenösen oder arteriellen Zugang entnommen werden. Bei etwa 30 (–50) % der Candidämien handelt es sich um Katheter-assoziierte Infektionen, wobei bestimmte Erreger wie *Candida parapsilosis* fast ausschließlich mit Kathetern assoziiert sind. Die zweite wichtige Infektionsquelle stellt der Gastrointestinaltrakt dar. Bei bis zu 25 % kann allerdings keine eindeutige Ursache gefunden werden [10]. Abhängig von der Patientengruppe, der Candida-Spezies sowie der Art und Häufigkeit der Blutkulturabnahme wurde nachgewiesen, dass es bei nur 25–60 % der disseminierten Candidosen bei Leukämie-Patienten gelingt, den Erreger auch in der Blutkultur nachzuweisen [43]. Ferner gilt als typisch, dass bei der hepatolienalen Candidose die Blutkulturen häufig ohne Erregernachweis (< 20 %) bleiben, was bei der Labordiagnostik dieser Form der (chronisch disseminierten) Candidose berücksichtigt werden muss. Eine mögliche Er-

klärung für die „geringe Ausbeute“ ist möglicherweise der Umstand, dass die Leber sehr effektiv Hefepilze aus dem Blut herausfiltert. Das Minimum stellen zwei Blutkulturflaschen dar, die mit jeweils mindestens 10 ml Blut zu beimpfen sind. Studien haben gezeigt, dass über das Blutvolumen die Ausbeute an positiven Pilz-Blutkulturen erhöht werden kann. Das Blutvolumen kann aber entsprechend der Herstellerangaben des jeweiligen BK-Systems variieren. Von den verfügbaren Methoden gilt die Lysis-Zentrifugation als die sensitivste, aber auch sehr personalintensive Methode.

Serologische Verfahren können zur Diagnostik invasiver Mykosen und Überwachung von Patienten mit hohem Mykoserisiko eingesetzt werden. Für den Nachweis von Candida-Antigen stehen mehrere kommerzielle Tests zur Verfügung. Der Cand-Tec® Latex-Agglutinationstest (Ramco Laboratories, Houston, Texas) weist ein hitzelabiles, nicht näher charakterisiertes Glykopeptid nach. Die Sensitivität und Spezifität dieses Tests werden aber in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet (11–100 % bzw. 36–100 %). Falsch positive Resultate können bei Niereninsuffizienz und/oder positivem Rheumafaktor auftreten.

Im Platelia®-Candida Antigen EIA (Bio-Rad) wird Mannan, ein Bestandteil der Zellwand, nachgewiesen. Mannan gilt als Marker einer invasiven Candidose. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei 42 % bzw. 98 %. Bei Patienten mit anti-Mannan-Antikörpern kann der Antigen-Test allerdings negativ bleiben, daher wird die zusätzliche Bestimmung von anti-Mannan-Antikörpern empfohlen. Die Sensitivität der kombinierten Ag/Ak-Bestimmung steigt auf 76 %, bei einer Spezifität von 93 % [45].

Der Nachweis von Candida-Antikörpern weist (unabhängig von der verwendeten Methode) auf die immunologische Auseinandersetzung mit Candida-Antigen hin und ist kein Beweis für eine invasive Infektion. Auch bei einer mukokutanen Infektion oder einer Kolonisation kann es zur Bildung von Candida-Antikörpern kommen. Andererseits findet

Tab. 3. Pharmakologische/pharmakokinetische Angaben zu Amphotericin-B-Formulierungen [mod. nach 71] (HPC= hydriertes Phosphatidylcholin, DMPG = Dimirystoylphosphatidylglycerol, Chol = Cholesterol, TagSPG= Dimirystoylphosphatidylcholin)

	AmB-D	L-AmB	ABLC	ABCD
Bezeichnung	Konventionelles Ampho B	Liposomales Ampho B	Amphotericin-B-Lipid-Komplex	Amphotericin-B-Colloidal-Dispersion
Handelspräparat®	Amphotericin B	AmBisome	Abelcet	Amphotec
Firma	Bristol-Myers Squibb	Gilead	The Liposome Company	Alza/Sequus
Lipid-Zusammensetzung	Kein Lipid-Carrier; an Desoxychololat gebunden	HPC/Chol/TagSPG (2:1:0,8)	DMPC/DMPG (7:3)	Cholesterolsulfat
Konfiguration	Mizellen	Liposomen	Gerippt	Scheibenförmig
Größe	< 0,4 µm	0,08 µm	1,6–11 µm	0,12–0,14 µm
Standarddosierung	0,5–1(1,5) mg/KG	1–5 (8mg) mg/KG	5 mg/KG	3–5 mg/KG
Maximale Plasmakonzentration (im Vergleich zu AmB-D)	2–3µg/ml	Höher (bis 50 µg/ml)	Geringer	Geringer
AUC (im Vergleich zu AmB-D)	–	Höher	Geringer	Geringer
Clearance (im Vergleich zu AmB-D)	–	Geringer	Höher	Ähnlich
Relative Nephrotoxizität	+++ (25→50 %)	± (10–15 %)	± (10–15 %)	+ – ++ (20 %)
Infusionsassoziierte Toxizität	Stark	Gering	Mäßig	Mäßig
Dosierung bei Hämodialyse	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt

bei immunsupprimierten Patienten häufig keine Antikörperbildung statt. Insgesamt kann die Candida-Serologie (Antigen- und Antikörper) für die Diagnostik einer invasiven Candidose hilfreich sein, muss aber immer im Zusammenhang mit den kulturellen Ergebnissen und der Klinik bewertet werden. Zum Nachweis von invasiven Aspergillose ist die Blutkultur nicht geeignet, da hier kaum positive Befunde zu erwarten sind. Auch der kulturelle Nachweis von Aspergillus spp. in der BAL gelingt selbst bei histologisch bewiesener invasiver pulmonaler Aspergillose nur in 50 bis 60 %. Ferner können Anzucht und Differenzierung mehrere Tage dauern. Grundsätzlich kann die kulturelle Untersuchung von Proben aus dem Respirationstrakt problematisch sein, da ohne zusätzliche Histologie eine Besiedlung nicht sicher von einer Infektion zu unterscheiden ist. Trotz mäßiger Sensitivität dieser Methode ist der positive prädiktive Wert für den Nachweis einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) bei neutropenischen Patienten relativ hoch, so dass bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen bei entsprechendem radiologischem Korrelat die Diagnose einer IPA als sehr wahrscheinlich anzusehen ist [46]. Als relativ schnell durchzuführendes und

preiswertes Verfahren zum Nachweis von Pilzelementen im Patientenmaterial hat sich die mikroskopische Untersuchung von BAL-Material unter Zugabe von so genannten optischen Aufhellern („Optical brightener“) erwiesen.

Bei der Antigen-Diagnostik der invasiven Aspergillose gab es in den letzten Jahren Fortschritte. Der Platelia® Aspergillus ELISA zeigte in mehreren Studien eine Sensitivität von 80 bis 100 % bei einer Spezifität von 80 bis 90 % und stellt somit eine eindeutige Verbesserung in der nicht-kulturellen Diagnostik invasiver Aspergillose dar, auch wenn man einschränken muss, dass diese Befunde nur bei neutropenischen Patienten erhoben wurden, eine falsch-positive Testergebnis bei etwa 8 % der Proben auftreten kann, vor allem bei Patienten, die mit Piperacillin-Tazobactam behandelt wurden und letztlich der so genannte „Cut-off“-Wert nicht endgültig evaluiert erscheint [47–49].

Therapie

Inzwischen steht eine zwar im Vergleich zu den Antibiotika noch kleine, aber stetig wachsende Gruppe an systemisch wirksamen Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen zur Verfügung. Diese Substanzen sind:

- Amphotericin-B-Desoxychololat (Amphotericin B)
- Fluconazol (Diflucan®)
- Itraconazol (Sempera®)
- Voriconazol (Vfend®)
- Flucytosin (Ancotil®)
- Caspofungin (Cancidas®)

Hinzu kommen die Lipidformulierungen von Amphotericin B wie das „liposomale“ Amphotericin B (AmBisome®), die kolloidale Dispersion von Amphotericin B (Amphocil oder Amphotec = ABCD) und das in einen Lipidkomplex verkapselte Amphotericin B (Abelcet = ABLC). Die Behandlungsoptionen für ausgewählte invasive Pilzinfektionen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Darüber hinaus werden mit *Posaconazol*, *Micafungin* und *Anidulafungin* neue Antimykotika in Phase-II/III-Studien geprüft. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der vier Amphotericin-B-Präparate sowie der Azol-Derivate und des Echinocandins Caspofungin unterscheiden sich erheblich von einander, gleiches gilt für das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen (**Tab. 3 und Tab. 4**).

Der Einsatz der Azol-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol) wird prinzipiell durch eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt (**Tab. 6**).

Tab. 4. Pharmakologische/pharmakokinetische Angaben zu Azol-Derivaten und Caspofungin [mod. nach 72] (HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse)

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungin
Handelspräparat®	Diflucan	Sempera	Vfend	Candidas
Firma	Pfizer	Janssen-Cilag	Pfizer	MSD
Spektrum Wirksamkeit	C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata (SDD) Cryptococcus neoformans	Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans Alle Candida-Spezies außer C. krusei, C. glabrata	Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans (?) Alle Candida spp., Fusarium spp., Scedosporium	Aspergillus spp. Alle Candida spp. (C. parapsilosis?), Pneumocystis carinii
Nebenwirkungen	Gastrointestinal (etwa 5–10 %), selten Exanthem	Übelkeit, Brechreiz (etwa 15 %), Leberwerte, Rhythmus- störungen	Gastrointestinal (etwa 5–10 %), Sehstörungen (5–40 %), Leberwerte	Gastrointestinal (< 5 %), Fie- ber, Thrombophlebitis
Loading-Dosis	10–12mg/kg Tag 1	400–600 mg für 3 Tage	6 mg/kg zweimal täglich.	70 mg Tag 1
Standarddosierung	400 mg bzw. 5–6 mg/kg/Tag	200 (–400) mg/Tag	3–4 mg/kg zweimal täglich	50 mg
Maximale Plasmakonzentration	10 mg/l	0,2–0,5 mg/l	2–3 mg/l	10 mg/l
Bioverfügbarkeit	95 %	Variabel wenn oral mit Kapseln (50–80 %)	90 %	<5 %
Elimination	Urin bis 90 %	Leber	Leber	Leber
Eliminationshalbwertszeit	30 Stunden	24–60 Stunden	6–9 Stunden	9–11 Stunden
Eiweißbindung	10 %	99 %	60 %	95 %
ZNS-Penetration	80 %	< 10 %	60 %	?
Dosierung bei Hämodialyse	5 mg/kg post-HD/post PD	200 mg post-HD/post PD	Keine Änderung, aber nur orale Gabe	Keine Änderung < 5 % wird entfernt

Candidämie und invasive Candidose

Grundsätzlich sollte jede Candidämie, also jeder positive Nachweis von Candida spp. in der Blutkultur (bei gleichzeitigem Bestehen von klinischen Infektionszeichen) mit systemisch wirksamen Antimykotika behandelt werden, gleichzeitig muss in jedem Fall ein ggf. vorhandener zentraler Venenkatheter entfernt werden [4]. Selten kann eine Candidämie auch mit Zeichen des septischen Schock wie bei einer bakteriellen Sepsis einhergehen [50].

Ferner wird empfohlen, bei Nachweis von Candida spp. aus steril entnommenen Gewebeproben eine systemische antimykotische Therapie einzuleiten. Positive Kulturen aus intraabdominellen Drainagen oder Abszessen sowie der Candida-Nachweis aus Wundabstrichen bei Verbrennungspatienten sind lediglich als relative Behandlungsindikationen anzusehen (außer bei gleichzeitigem Bestehen von klinischen Infektionszeichen, sei es unklares Fieber oder lokale Entzündungszeichen zum Beispiel an der Katheter-Einstichstelle). Die Frage der empirischen Therapie von Intensiv-Patienten mit unklarem

Fieber und Nachweis von Candida spp. aus mehreren oberflächlichen Abstrichen (Kolonisierungsindex > 0,5) ist noch nicht geklärt. Auf chirurgischen Intensivstationen scheint aber ein enger Zusammenhang zwischen ausgedehnter Kolonisierung und nachfolgender systemischer Candidose zu bestehen [51]. Zumindest bei Kolonisierung mit C. tropicalis sollte bei entsprechender klinischer Symptomatik und laborchemischer Konstellation auch ohne positive Blutkultur frühzeitig an eine systemische antimykotische Therapie gedacht werden, da insbesondere bei neutropenischen Patienten die Kolonisierung mit einer hohen Rate häufig letal verlaufender Candidämien assoziiert ist [28, 52]. In den letzten zehn Jahren sind im Wesentlichen fünf große Studien zur Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten durchgeführt worden, aus denen Informationen zur Therapieentscheidung abgeleitet werden können. Diese Studien können zwar nicht exakt miteinander verglichen werden, da sich das Studiendesign und die jeweiligen Studienendpunkte zum Teil deutlich unterscheiden. Es können aber

allgemeine Schlussfolgerungen gezogen werden (Tab. 5):

1. Die Ansprechraten („success“ = meist vollständige oder teilweise Erregerelimination) lagen in allen Studien zwischen 65 bis 75 %.
2. Die Gesamt-Letalität betrug in allen Studien 32 bis 41 %.

Es ist daher schwierig festzulegen, welche Therapie der anderen signifikant überlegen ist. Die Substanzen unterscheiden sich im Nebenwirkungsprofil und den möglichen Arzneimittel-Interaktionen, was in bestimmten klinischen Situationen von erheblicher Bedeutung (Transplantationsmedizin, Hämatologie/Onkologie, HIV-Therapie) sein kann.

Die Therapie der Wahl für Patienten mit Nachweis von C. albicans ist entweder Fluconazol (400–(800) mg/Tag), Caspofungin (Tag 1 Loading-Dosis 70 mg/ab 2. Tag 50 mg/Tag), Voriconazol (nach doppelter Loading-Dosis an Tag 1, ab 2. Tag 2 mal 3 mg/kg/Tag) oder die US-amerikanische Empfehlung mit Amphotericin B (0,5–0,7 mg/kg/Tag) mit oder ohne Fluconazol (800 mg/Tag).

Alle Substanzen haben sich in randomisierten Studien als gleichwertig heraus-

Tab. 5. Vergleich der publizierten randomisierten Studien zur Therapie der Candidämie

	Ansprechen (geheilt und gebessert)	Primärer Endpunkt	Gesamt- Letalität
Rex 1995 (n = 206)	70 vs. 79 % Fluconazol vs. Amphotericin B	Variabel bis zu 12 Wochen nach Ende der Therapie	33–40 %
Rex 2003 (n = 219)	56 vs. 69 % Fluconazol vs. Fluconazol + Amphotericin B	1 = Zeit bis zum Versagen 2 = Variabel: bis zu 12 Wochen nach Ende der Therapie	39–40 %
Mora-Duarte 2002 (n = 224)	73 vs. 61 % Caspofungin vs. Amphotericin B	Fest: Ende der i.v. Therapie	30–34 %
Tuil 2003 (n = 193)	41 vs. 35 % Fluconazol vs. Itraconazol	Fest: 12 Wochen nach Ende der Therapie	40 %
Kullberg 2004 (n = 370)	40,7 vs. 40,2 % Voriconazol vs. Amphotericin B/Fluconazol	Fest: 12 Wochen nach Ende der Therapie	35,5–41,8 %

Tab. 6. Interaktionspotenzial und Wechselwirkungen zwischen Azol-Derivaten und anderen Medikamenten

Substanz	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungin
Rifampicin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Rifabutin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Phenytoin	Phen↑–FLU↓	Phen↑–ITR↓	Phen↑–VOR↓	CAS↓
Carbamazepin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Efavirenz	EFV↑	–	–	CAS↓
Indinavir	IDV↑	IDV↑	–	–
Ritonavir	RTV↑	RTV↑	–	CAS↓ ?
Omeprazol	–	OME↓	OME↓	–
Ciclosporin	CSA↑	CSA↑	CSA↑	CAS↑
Tacrolimus	TAC↑	TAC↑	TAC↑	TAC↓
Sulfonylharnstoff-Derivate	SHD↑	SHD↑	SHD↑	–
Warfarin	WAR↑	WAR↑	WAR↑	–
Prednisolon	PRE↑	PRE↑	PRE↑	–
Digoxin	?	CHI↑	?	–
Chinidin	?	CHI↑	?	–
Theophyllin	THE↑	?	?	–

gestellt [39–41, 53]. Interessanterweise waren in diesen Studien die Erregerspezifischen Ansprechraten bei *C. albicans* und *C. glabrata* eher schlechter als bei Infektionen durch andere Nicht-*Candida-albicans*-Spezies. Zu beachten ist auch, dass *C. krusei* als primär resistent gegen *Fluconazol* gilt und dass Durchbruchinfektionen durch *C. krusei* unter *Fluconazol*-Therapie beschrieben worden sind, so dass bei Nachweis von *C. krusei* nur Amphotericin B (hier höher dosiert mit 1 mg/kg/Tag), Caspofungin oder Voriconazol eingesetzt werden sollten. Am besten erscheinen derzeit die Erregerspezifischen Ansprechraten für die gesamte Gruppe der Nicht-*Candida-albicans*-Spezies für Caspofungin zu sein (hier 80 % Ansprechen am Ende

der Therapie im Vergleich zu 68 % für Amphotericin B), lediglich bei Infektionen mit *Candida parapsilosis* wurden auch unter Caspofungin persistierende Infektionen beobachtet. In der Publikation von Mora-Duarte et al. wurden 239 Patienten mit Candidämie oder invasiver Candidose doppelblind randomisiert mit Caspofungin (50 mg/Tag) oder Amphotericin B (0,6–1,0 mg/Tag) behandelt [41]. Caspofungin war in dieser Studie Amphotericin mindestens gleichwertig (Modified-intention-to-treat“-Ansprechen am Therapieende 73,4 % vs. 61,7 %), auch wenn die statistische Signifikanz für Überlegenheit knapp verfehlt wurde. Die Nebenwirkungsrate war unter Caspofungin-Gabe ebenfalls deutlich geringer. Ein Vorteil

von Caspofungin ist das geringere Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka im Vergleich zu den Azol-Derivaten, allerdings sind die Medikamentenkosten hoch.

In der randomisierten Kombinationsstudie Amphotericin B (0,7 mg/kg/Tag für die ersten 5-6 Tage) plus Fluconazol (800 mg/Tag) versus Fluconazol (800 mg/Tag)-Monotherapie waren die Ansprechraten im Kombinationsarm eher besser (69 % vs. 56 %), die Versagerraten im Kombinationsarm geringer (6 % vs. 17 %) und die Ansprechraten für *C. albicans*-Fungämien im Kombinationsarm besser, jedoch nicht bei *C. glabrata*. Vermutlich verursacht aber die insgesamt zu kleine Fallzahl hier einen Fehler, die Zahlen halten einer statistischen Auswertung nicht stand.

Zur Wirksamkeit von Voriconazol bei Candidämie liegen die ersten Kongressdaten von einer randomisierten Studie bei 422 Patienten (Voriconazol vs. Amphotericin gefolgt von Fluconazol) bei nicht-neutropenischen Patienten vor. Hier wurde im Unterschied zur Caspofungin-Studie nicht das Ende der Therapie als Endpunkt gewählt, sondern das Überleben zwölf Wochen nach Therapieende. Dadurch sind die Gesamtansprechraten mit etwa 40 % in beiden Armen scheinbar schlechter, aber auch die erregerspezifische Wirksamkeit war in beiden Armen vor allem gegen *C. glabrata* mit etwa 33 % Ansprechraten geringer als in anderen Studien, die wiederum andere Endpunkte gewählt haben [53]. Gegenüber *C. tropicalis* wurde unter Voriconazol-Therapie ein besseres Ansprechen beobachtet als unter Amphotericin-B-Behandlung. Letztlich hat diese Studie gezeigt, dass Voriconazol ebenso wie Amphotericin B bei der zunächst ohne klare Erregerdifferenzierung gestarteten, breit antimykotisch wirksamen Initialtherapie eingesetzt werden kann. Die Nebenwirkungsrate, insbesondere Nephrotoxizität von Voriconazol war aber geringer. Eine kleinere Studie zur Wirksamkeit der i. v. Präparation von Itraconazol (randomisiert gegen Fluconazol) bei Candidämie mit dem gleichen 12-Wochen-nach-Therapie-Endpunkt liegt bislang auch nur

Tab. 7. Therapieoptionen von invasiven Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Erkrankung	Therapieoptionen	Dosierung	Kommentar
1. Candidose			
– Fungämie	Fluconazol	400–(800) mg/Tag (= 6–12 mg/kg/Tag)	ZVK entfernen
	Caspofungin	50 mg/Tag ²	
	Voriconazol ⁵	2mal 3 mg/kg ¹	
	Amphotericin B i.v. (± Flucytosin) oder (± Fluconazol)	0,7–1,0 mg/Tag (25 mg/kg/4mal tgl.) 800 mg/Tag	
	Itraconazol	400 mg/Tag	
– Soorösophagitis	Fluconazol	200–400 mg/Tag	Unter Fluconazol / Itraconazol auftreten resistenter Candida-Arten
	Itraconazol Lösung	2mal 200 mg/Tag	
	Amphotericin B oder AmBisome i.v.	0,5–0,7 mg/kg/Tag 1–3 mg/kg/Tag	
	Caspofungin	50 mg/Tag ²	
– Harnwegsinfektion	Fluconazol	200 mg/Tag	Bedeutung von Candida-Arten im Urin oft unklar; wenn vorhanden, Blasenkatheeter ziehen
	Amphotericin B i.v. Flucytosin (mono)	0,3–1,0 mg/kg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	
– Meningitis	Amphotericin B i.v. + Flucytosin	0,7–1,0 mg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	Intrathekale Gabe von Ampho B wegen Tox. problematisch
– Endokarditis	Amphotericin B i.v. + Flucytosin	0,7–1,0 mg/kg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	Frühzeitig Herzklappen-OP anstreben!
2. Aspergillose			
– Invasive Infektion (z. B. Lunge, ZNS)	Voriconazol	2mal 4 mg/kg/Tag ¹	G-CSF-Wert unklar Wichtig ist die rasche Normalisierung der Granulozyten, frühzeitig OP erwägen
	Liposomales Amphotericin B	1–5 mg/kg/Tag	
	Amphotericin B i.v.	50 mg/Tag ²	
	Itraconazol i.v./oral Caspofungin ⁴	1–(1,5) mg/kg/Tag 400–800 mg/Tag	
3. Fusariose			
– Disseminierte Infektion	Voriconazol Liposomales Amphotericin B Amphotericin B i.v. (± Flucytosin)	2mal 4 mg/kg/Tag ¹ 3–5 mg/kg/Tag 1–(1,5) mg/kg (25 mg/kg/4mal tgl.)	Wichtig ist die rasche Normalisierung der Granulozyten
4. Zygomycosen (z.B. Mucor-Mykosen)			
– Sinusitis, Hirnabzess	Liposomales Amphotericin B	5–(8) mg/kg/Tag	Frühzeitig OP erwägen, Verwechslung mit Aspergillose histologisch möglich
– Pneumonie, diss. Infektion	Amphotericin B i. v.,	1–(1,5) mg/kg	
5. Kryptokokkose			
– Meningitis	Amphotericin B (oder liposomales Amb) i.v. + Flucytosin	0,7–1 mg/kg/Tag (3 mg/kg/Tag) 25 mg/kg/4mal tgl.	Erhaltung bei HIV+ mit Fluconazol (400mg/Tag) Dauer/Erhaltung bei nicht-HIV + unklar
	(± Fluconazol? ³)	(400 mg/Tag)	
– Pneumonie	Fluconazol ± Flucytosin	400 mg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	

1: An Tag 1 muss eine Loading-Dosis von zweimal 6 mg/kg gegeben werden

2: An Tag 1 muss eine Loading-Dosis von 70 mg gegeben werden

3: Die Überlegenheit „Frankfurter“ Triple-Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin + Fluconazol gegenüber der amerikanischen Empfehlung der Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin ist durch eine randomisierte Studie aus Thailand in Frage gestellt, da kein Vorteil für die Dreifach-Kombination gefunden werden konnte [73, 74].

4: Caspofungin ist bislang nur für die „Salvage-Therapie“ zugelassen.

5: Voriconazol ist bislang nur für Fluconazol-resistente Infektionen zugelassen.

als Kongressabstract vor, kommt aber zu ähnlichen Ansprechraten um 40 % in beiden Armen [54].

Von allen Azol-Derivaten hat *Itraconazol* das wahrscheinlich stärkste Interak-

tionspotenzial im Vergleich mit anderen Antimykotika (**Tab. 6**).

Die *Gesamtletalität* im Rahmen einer schweren Candida-Infektion wird unter Verwendung der neuen Substanzen

Caspofungin und Voriconazol nicht verringert, wenn man den Endpunkt Letalität zwischen den einzelnen Studien vergleicht. Dies wird in **Tabelle 5** zusammengefasst, in der die Ergebnisse

der verschiedenen Studien gegenübergestellt werden.

Zwar hat sich in allen randomisierten Studien herausgestellt, dass Fluconazol, Caspofungin, Voriconazol und Amphotericin B (zumindest bei *Candida albicans*-Infektionen) gleichwertig sind, Amphotericin B besitzt aber eine deutlich höhere Toxizität, insbesondere Nephrotoxizität. Der Stellenwert von Amphotericin B ist dadurch in der Primärtherapie der Candidämie vor allem auf Transplantations- und chirurgischen Intensivstationen zurückgegangen, da die anderen Substanzen zum Teil deutlich geringere Nebenwirkungen haben. In bestimmten klinischen Situationen ist es daher günstiger, statt Amphotericin B oder Fluconazol die neuen Substanzen Voriconazol oder Caspofungin einzusetzen.

Die Bedeutung von *Lipid-Präparationen* zur Behandlung der Candidämie ist nur unzureichend untersucht, so dass diese Substanzen zunächst als zweite Wahl anzusehen sind. Lediglich in einer Studie bei 37 Neugeborenen wurde eine Dosisescalation von 5 bis 7 mg/kg AmBisome® verwendet und eine Erregereradikation von 95 % berichtet [55]. Die dokumentierten Ansprechraten bei invasiver Candidose aus Angaben von nicht-randomisierten Studien liegen in einem Bereich von 58 bis 74 % (AmBisome > ABLC > ABCD) [56]. Demnächst werden Daten zur Wirksamkeit von AmBisome® aus einer randomisierten Studie bei Candidämie im Vergleich mit Micafungin zu erwarten sein.

Die Dauer der antimykotischen Therapie sollte 14 Tage ab der letzten positiven Blutkultur betragen. Von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist die frühzeitige Entfernung (bzw. Wechsel) des zentralen Venenkatheters [4]. Bei persistierender Fungämie (länger als 3 bis 5 Tage positive Blutkultur unter Therapie) sollte eine intensive Fokussuche erfolgen (u. a. gastrointestinale Infektion, Endokarditis), erneut ein Katheter-Wechsel durchgeführt werden, und die Kombination mit Flucytosin (mit den oben genannten Einschränkungen) erwogen werden.

Flucytosin kommt prinzipiell als Alternative in Frage, da das Medikament grundsätzlich sowohl i. v. (nicht in den USA) als auch oral verfügbar ist. Die In-vitro-Wirksamkeit gegen Sprosspilze ist in der Regel sehr gut, jedoch ist die Datenlage zum Stellenwert bei invasiven Candidosen sehr dürftig, so dass es in erster Linie im klinischen Ermessen des Anwenders liegt, diese Kombination einzusetzen. Eine kleine deutsche Studie zeigte bei der Candidämie/Sepsis eine vergleichbare Wirksamkeit von Amphotericin B (1–1,5 mg/kg jeden 2. Tag) + Flucytosin (3 mal 2,5 g/Tag) versus Fluconazol (initial 400 mg, gefolgt von 200 mg/Tag). Allerdings war bei der *Candida*-Peritonitis – Ergebnis eingeschränkt durch die kleine Fallzahl – die Kombination wirksamer [57]. Als weitere Indikation (trotz fehlender Daten) wird die Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin für die *Candida*-Endokarditis sowie Meningitis empfohlen [4]. Gut belegt ist die Indikation zur Kombination von Amphotericin B plus Flucytosin bislang nur für die ZNS-Kryptokokkose [58]. Die Anwendung von Flucytosin wird eingeschränkt durch die *potenzielle Nephro- und Hämatoxizität*, und es sind *engmaschige Serumspiegelbestimmungen* notwendig, um die Toxizität zu minimieren [57, 59].

Invasive Aspergillose

Für die Behandlung der invasiven Aspergillose stehen prinzipiell dieselben Substanzen zur Verfügung wie für die Candidose, nur dass *Fluconazol* gegen *Aspergillus spp.* unwirksam ist. Als Medikament der ersten Wahl galt lange Zeit „konventionelles“ Amphotericin-B-Desoxycholat (AmB-D) in einer Dosierung von 1(–1,5) mg/kg. Die Ansprechrate (zwischen 0 % und 83 %) hängt entscheidend von dem Grad der Abwehrschwäche (vor allem Neutropenie < 500[–1 000] neutrophile Granulozyten/ μ l) des betroffenen Patienten und der Lokalisation der Infektion (Letalität: sinunasale Aspergillose 66 %, invasive pulmonale Aspergillose 86 %, ZNS-Aspergillose 99 %) ab, liegt aber durchschnittlich nur bei 34 %

[60]. Problematisch ist auch die hohe Rate an *Nephrotoxizität* von AmB-D, insbesondere in der Transplantationsmedizin, da diese Patienten zusätzlich noch weitere nephrotoxische Substanzen erhalten (z. B. Ciclosporin, Aminoglykoside) [61]. Abgelöst wurde der „Goldstandard“ Amphotericin B jetzt von *Voriconazol* durch zwei Studien mit dieser Substanz [62, 63].

In der ersten nicht-randomisierten klinischen Studie war Voriconazol bei 48 % von 116 Patienten mit invasiver Aspergillose, die zum Teil mit anderen Antimykotika frustriert vorbehandelt waren, erfolgreich eingesetzt worden [62]. Bemerkenswert war in dieser Studie, dass Voriconazol erstmals bei Patienten mit einer Aspergillose des ZNS eine nennenswerte Ansprechrate (19 %) zeigte. In der Behandlung der akut invasiven Aspergillose ist Voriconazol AmB-D anhand der Daten einer großen randomisierten Studie bei 277 Patienten mit invasiver Aspergillose signifikant überlegen [63]. Hier wurde unter Voriconazol-Therapie ein Ansprechen von 53 % gegenüber 32 % unter AmB-D-Behandlung beobachtet. Voriconazol war AmB-D auch in allen Subgruppenanalysen überlegen, und die Behandlung resultierte in einem signifikant besseren Gesamtüberleben. Voriconazol ist damit als Therapie der ersten Wahl bei invasiver Aspergillose anzusehen und hat AmB-D als Standardtherapeutikum für die Indikation der invasiven Aspergillose abgelöst [64].

Für die *Lipid-Formulierungen*, insbesondere für AmBisome® (Dosis 3 mg/kg/Tag) sind ebenfalls Ansprechraten um 50 bis 60 % publiziert worden, was den Eindruck erweckt hat, dass diese Substanzen wirksamer sind als AmB-D. Der Großteil der Information stammt aber aus nicht-randomisierten Studien mit kleinen Fallzahlen und ist daher nicht klar zu werten. In einer europäischen Multicenter-Studie (n = 87) wurde ein randomisierter Vergleich von AmBisome® niedrig-dosiert (1 mg/kg/Tag = L-AmB-1) gegen AmBisome® höher-dosiert (4 mg/kg/Tag = L-AmB-4) durchgeführt. Eine klinische Besserung wurde bei 64 % der Patienten mit

L-AmB-1 und 48 % mit L-AmB-4 erzielt [65]. Auch das 6-Monate-Überleben war mit L-AmB-1 mit 43 % eher höher als mit L-AmB-4 (37 %). Insofern ist die Datenlage zur erforderlichen AmBisome®-Dosis nicht klar. Der Vorteil dieser Substanz gegenüber AmB-D liegt in der geringeren Toxizität, insbesondere ist die Nephrotoxizität bei AmBisome® im Vergleich zu AmB-D deutlich geringer [56]. Aufgrund der deutlich höheren Tagestherapiekosten für alle Lipid-Formulierungen von AmB-D empfehlen die meisten Experten, den Einsatz dieser Substanzen erst bei Verschlechterung der Nierenfunktion unter AmB-D (z. B. Verdoppelung vom Ausgangs-Creatinin), vorbestehender Niereninsuffizienz (Creatinin > 2–2,5 mg/dl) oder einer zu erwartenden Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund einer weiteren nephrotoxischen Medikation (z. B. Aminoglykosiden, Ciclosporin).

Eine „Hausmischung“ bestehend aus AmB-D plus Fettlösung (z. B. Intralipid®) wurde vor einiger Zeit als kostengünstige „Liposomen-ähnliche“ Alternative empfohlen, sollte aber wegen Instabilität der Mischung und beobachteter pulmonaler Toxizität nicht mehr gegeben werden.

Zur Therapie der refraktären Aspergillose kann alternativ auch *Caspofungin* eingesetzt werden. In der Studie, die zur Zulassung geführt hat, wurde bei 69 Patienten mit refraktärer invasiver Aspergillose eine Ansprechrate von bis zu 50 % (sofern mindestens sieben Tage eine Therapie durchgeführt wurde) dokumentiert. Eine gewichtsunabhängige Dosierung mit einer Loading-Dosis von 70 mg an Tag 1, gefolgt von täglich 50 mg wird empfohlen. Daten zur Wirksamkeit einer Primärtherapie der invasiven Aspergillose mit Caspofungin liegen nicht vor.

Aus der Gruppe der Echinocandine befinden sich derzeit mit *Anidulafungin* (Fa. Versicor) und *Micafungin* (Fa. Fu-

jisawa) weitere Substanzen in Phase-II/III-Studien.

Schließlich bietet sich noch die Behandlung mit *Itraconazol* an, wobei die i. v. Präparation erst seit kurzem verfügbar ist. Itraconazol muss mit einer Loading-Dosis gegeben werden, bevor auf die Erhaltungsdosis übergegangen werden kann. In einer kleinen Studie bei 31 Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose wurde mit einer Dosierung von 2 mal 200 mg/Tag i. v. für 2 Tage, gefolgt von 1 mal 200 mg i. v. für 12 Tage und dann Wechsel auf 2 mal 200-mg-Kapseln/Tag ein Ansprechen bei 15/31 Patienten (48 %) beobachtet [66]. Obwohl es als nicht gesichert anzusehen ist, war es bislang auch gängige Praxis, die Anfangsbehandlung mit Amphotericin B oder AmBisome® durchzuführen und bei Besserung der Erkrankung einen Wechsel auf orales Itraconazol vorzunehmen [67]. Durch die Verfügbarkeit von Voriconazol zur i. v. und oralen Therapie hat diese Sequenztherapie (Amphotericin B gefolgt von Itraconazol) an Bedeutung verloren. Bei Itraconazol wie auch bei allen anderen Azol-Antimykotika muss auf die diversen Interaktionen mit anderen Pharmaka geachtet werden (Tab. 6). Da intravenös verabreichtes Itraconazol negativ inotrope Effekte haben kann und die FDA eine Warnung für den Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz herausgegeben hat, ist die Verwendung dieser Substanz im Intensivbereich eingeschränkt.

Prophylaxe

Der Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe von Pilzinfektionen auf Intensivstationen war lange Zeit unklar. Aufgrund des deutlich häufigeren Nachweises von Candida-Infektionen im Vergleich zu anderen humanpathogenen Pilzen auf Intensivstationen, erschien es sinnvoll, Prophylaxestudien zur Verhinderung von invasiven Can-

didosen bei Hochrisikopatienten durchzuführen. In den letzten Jahren wurden drei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt, in denen der Stellenwert der antimykotischen Prophylaxe auf der Intensivstation untersucht worden ist. In allen Studien wurde *Fluconazol* (100–400 mg/Tag) gegen Placebo auf chirurgischen Intensivstationen untersucht [68–70].

In der Studie von Eggiman et al. wurden 43 Patienten mit komplizierten gastrointestinalen Operationen prophylaktisch mit 400 mg Fluconazol oder Placebo behandelt. Die Rate an Candida-Peritonitis wurde im Fluconazol-Arm auf 4 % versus 35 % im Placebo-Arm gesenkt [68]. In der Studie von Pelz et al. bei 260 Patienten wurde mit ebenfalls 400 mg Fluconazol die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen auf 8,5 % versus 15,4 % im Placebo-Arm gesenkt [69]. Schließlich zeigte die Studie von Garbino et al. aus der Schweiz bei 204 Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen mit sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen, die mindestens 48 Stunden intubiert und beatmet waren und eine SDD erhielten, dass sich die Rate an invasiven Candida-Infektionen (zumeist Candidämie) von 16 % in der Placebo-Gruppe signifikant auf 5,8 % in der Verum-Gruppe (100 mg Fluconazol) senken ließ [70]. Diese Studienergebnisse lassen vermuten, dass der prophylaktische Einsatz von Fluconazol bei bestimmten Hochrisikopatienten auf Intensivstationen sinnvoll sein kann. Sicherlich haben diese Studien auch zur breiten und häufigen Verwendung von Fluconazol im Intensivbereich geführt. Zu bedenken ist hierbei jedoch das bereits eingangs erwähnte erhebliche Risiko der Resistenzentwicklung und die Selektion primär resistenter Candida-Stämme.

Literatur

www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > Heft 12/2004

Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa

Ein Update der Consensus-Empfehlungen

Jörg C. Hoffmann und Martin Zeitz, Berlin

Die Colitis ulcerosa (CU) stellt eine chronische Erkrankung besonders jüngerer Patienten dar. Ihre Prävalenz wird in Deutschland auf bis zu 150 000 Betroffene geschätzt. Im Februar 2004 wurde zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa in Berlin eine Konsensuskonferenz veranstaltet, die auf einer früheren Konferenz (Lübeck, 1999) aufbaute. Es nahmen über 80 Experten aus Österreich, der Schweiz und Deutschland teil (Ärzte aus allen Versorgungsstufen und allen beteiligten Fächern). Patientenvertreter der Deutschen Morbus Crohn und Colitis-ulcerosa-Vereinigung e.V. (DCCV) und Methodiker (Institut für Medizinische Informatik, Universität Tübingen) waren beteiligt. Die Konferenz sowie die Vor- und Nachbereitung wurden vom Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und der W.-Otto-Stiftung unterstützt.

Im Folgenden werden die Empfehlungen ohne Erläuterungen und Literatur dargestellt, eine ausführliche Version erschien im Septemberheft 2004 der Zeitschrift für Gastroenterologie bzw. auf der Internet-Seite der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Wie die Leitlinie überarbeitet wurde, wird im Kasten auf Seite 372 erläutert. Basis waren eine Methodik der Zentralstelle für Ärztliche Qualitätssicherung (ÄZQ) sowie eine enge Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-K. Selbmann, Universität Tübingen, dem Leitlinienbeauftragten der AWMF.

Arzneimitteltherapie 2004;22:371-6.

Klinische und histologische Diagnostik

Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sollten vor einer weiteren Diagnostik erfolgen (A). Hauptsymptome sind: Blutige Diarrhöen, erhöhte Stuhlfrequenz, Stuhl drang, nächtliche Defäkation, Tenesmen, Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, Fieber (B).

In der *Labordiagnostik* initial und im Verlauf wird die Bestimmung von CRP-Wert (alternativ BSG) und Blutbild empfohlen, ergänzend die der γ -GT und der AP (B). Bei Kindern kann eine Bestimmung von Calprotectin oder Lactoferrin im Stuhl zur Bestimmung der inflammatorischen Aktivität erfolgen. Dies erlaubt aber keine Differenzierung zwischen infektiösen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (A).

Bakteriologische Stuhluntersuchungen sind in der Initialdiagnostik und

beim fulminanten Schub obligat, gegebenenfalls auch bei Rezidiv sinnvoll (B). Die Bestimmung von speziellen Autoantikörpern wie pANCA, ASCA und PAB wird nicht allgemein empfohlen (B), kann jedoch eventuell bei Colitis indeterminata helfen.

Zur *Initialdiagnostik* gehört eine komplette Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment, unabhängig vom Befallsmuster. Für eine adäquate Beurteilung benötigt der Pathologe Angaben zum Endoskopiebefund inklusive Befallsmuster, Therapie, Ausschlussdiagnostik und zur Krankheitsdauer. Bei der akuten schweren initialen Erkrankung kann eine Sigmoidoskopie zunächst ausreichend sein (B). Zur Sicherung der Diagnose ist eine Kontrollendoskopie mit Biopsie in einem Intervall erforderlich (C), wobei die Zeitdauer bis zur Kontrolluntersuchung vom jeweiligen Krankheitsverlauf abhängt (B).

Hochauflösende Videoendoskope sind der Standard. Zur Abklärung der Dignität ist bei endoskopisch *nicht passierbaren Stenosen* eine ergänzende Diagnostik erforderlich. Jede Stenose bei CU ist *malignitätsverdächtig* (C).

Die abdominelle Sonografie sollte Bestandteil sowohl der Initial- als auch der Verlaufsdagnostik sowie bei Verdacht auf Komplikationen sein (B). Kolon-Doppelkontrastuntersuchung, Leukozytenszintigraphie, MR-/CT-Kolonographie und die Kapselendoskopie haben keinen Stellenwert in der Diagnostik, ein MR-/CT-/konventionelle Dünndarmdarstellung nach Sellink wie auch die Ösophagogastroduodenoskopie

Priv.-Doz. Dr. Jörg C. Hoffmann, Prof. Dr. Martin Zeitz, Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, E-Mail: joerg.hoffmann@charite.de

Wie kommt es zu Empfehlungsstärken in einer Leitlinie ?

Der Leitgedanke der Evidenz-basierten Medizin ist, dass Entscheidungen auf objektiven, publizierten Daten basieren sollten. Aus der Bewertung relevanter Veröffentlichungen wurden daher bisher direkt Empfehlungsstärken abgeleitet (Algorithmus in Tab.1).

Tab. 1. Bisheriger Zusammenhang von Evidenz- und Empfehlungsstärke

Evidenzstärke	Bedingung	Empfehlung
Ia Ib	Systematischer Review oder Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien Mindestens <u>eine</u> gut geplante randomisierte, kontrollierte Studie	A
IIa IIb	Mindestens <u>eine</u> gut geplante, kontrollierte Studie ohne Randomisierung Mindestens eine gut geplante, quasi experimentelle Studie (z. B. Fall-Kontroll-Studie oder historischer Vergleich)	B
III	Gut geplante, nicht experimentelle deskriptive Studien (Fallserien, Korrelationsstudien) und IIa bzw. IIb-Studien mit mäßiger Qualität	C
IV	Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung ohne explizite kritische Bewertung	C

Für eine Bewertung von Empfehlungen (Empfehlungsstärken) in einer Leitlinie gibt es jedoch auch andere, wichtige Parameter. So ist es von entscheidender Bedeutung, ob eine Studie überhaupt direkt auf den Konsens angewendet werden kann (z. B. gilt eine Studie aus China auch für Europa?) und die Frage, ob die Experten diesem Konsens zustimmen. Damit diese Punkte, also die Anwendbarkeit (direkt oder indirekt) und die Konsensstärke, in der Empfehlungsstärke Berücksichtigung finden, wurde der ursprüngliche Algorithmus überarbeitet. Es handelt sich jetzt um einen fünfstufigen Prozess, in dem als erstes geprüft wird, ob eine Publikation eine gute Studie ist (z. B. anerkannte Statistik). Im zweiten Schritt wird die Evidenzstärke ermittelt (s.o.). Eine neue Evidenzstärke Ic spiegelt das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ wider (Beispiel: Auch ohne randomisierte Studie ist die Beatmung bei Apnoe sinnvoll). Im dritten Schritt wird geprüft, ob die Studie direkt oder indirekt auf die Empfehlung anwendbar ist (z. B. Medikamentenstudie aus China nur indirekt für Europa anwendbar). Im vierten Schritt wird die Konsensstärke entsprechend der Expertenabstimmung festgelegt (starker Konsens > 95 %; Konsens 75–89 %; mehrheitliche Zustimmung 50–74 %; kein Konsens < 50 %). Als Letztes werden die Ergebnisse der Punkte 2 bis 4 zusammengeführt, woraus sich dann die Empfehlungsstärke errechnet (Tab. 2).

Tab. 2. Neuer Algorithmus zur Ermittlung von Empfehlungsstärken

Einstufung	Bedingung
A	Sehr empfehlenswert Evidenzstärke Ia + Ib + Ic/starker Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib + Ic/ Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa/starker Konsens/direkte Anwendbarkeit
B	Empfehlenswert Alle unter A, jedoch mit extrapolierter Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib/mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa/ Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIb/starker Konsens bzw. Konsens/direkte Anwendbarkeit
C	Optional Alle unter B, jedoch mit extrapolierter Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib/kein Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa - IIb/mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke III/starker Konsens bis mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IV/starker Konsens bzw. Konsens/ direkte Anwendbarkeit
D	Keine empfehlende Aussage Alle übrigen

Zusammengefasst ist der neue Algorithmus zwar komplizierter geworden, spiegelt aber viel genauer den Konsensusprozess einer Leitlinie wider.

können gegebenenfalls zur Abgrenzung eines Morbus Crohn sinnvoll sein.

Akuter Schub und Ernährung

Der Schub *leichter bis mittlerer* Aktivität bei *distaler CU* soll bevorzugt topisch mit *Mesalazin* (Aminosalicylsäure, 5-ASA) therapiert werden, bei Proktitis mit Zäpfchen, bei Proktosigmoiditis mit Klysmen oder Schäumen. Bei Ausdehnung bis zur linken Flexur ist eine rektal-orale Kombination sinnvoll. Bei topischer Anwendung ist Mesalazin Glucocorticoiden überlegen. Die ausreichende Dosis zur Erzielung einer Remission beträgt 1 g Mesalazin pro Tag. Höhere Dosen bis 4 g/Tag sind nicht wirksamer (A). Bei Kindern muss die Dosis individuell angepasst werden. Bei Nichtansprechen sollten auf der Basis von Primärtherapiestudien zusätzlich *Glucocorticoide* als Klysmal Schaum verabreicht werden. Dabei ist *Budesonid* (2 mg täglich) nebenwirkungsarm und in mehreren Studien mit systemisch wirksamen Glucocorticoiden wirkungsgleich. Die empfohlene Behandlungsdauer liegt bei mindestens 4 Wochen. Bei Versagen der topischen Therapie sollten systemisch wirksame Glucocorticoide oral in einer Dosis von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht verabreicht werden (B).

Die Primärbehandlung des *schweren* Schubs einer *distalen Colitis* sollte mit oralen systemisch wirksamen Glucocorticoiden und Mesalazin erfolgen (A). Zwischen 40 und 60 mg Prednisolonäquivalent täglich besteht vermutlich kein wesentlicher Wirkungsunterschied (B).

Bei schwerer *therapierefraktärer distaler Colitis* sollten orale oder intravenöse systemische Glucocorticoide eingesetzt werden mit Dosissteigerung (B).

Zur Primärbehandlung des Schubs *leichter bis mittlerer* Aktivität bei *ausgedehnter Colitis* werden orale Mesalazin-Präparate eingesetzt (Dosis: 3 bis 4,5 g Mesalazin pro Tag) (A). Bei Nichtansprechen auf Mesalazin sollten zusätzlich systemische Glucocorticoide oral verabreicht werden.

Der *schwere* Schub einer *ausgedehnten Colitis* sollte primär mit systemischen Glucocorticoiden oral oder i.v. behandelt werden (A). Meist wird von Beginn an mit oralem Mesalazin kombiniert (C).

Liegen harte Kontraindikationen gegen Glucocorticoide (z. B. Steroidpsychose) vor, kann primär *Ciclosporin* in einer Dosis von 2 bis 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag i.v. gegeben werden (A).

Bei Therapieversagen werden systemische Glucocorticoide i.v. eingesetzt (C). Ist die intravenöse Behandlung mit Prednisolon wirkungslos, nimmt das Krankheitsbild einen chronisch-aktiven oder fulminanten Verlauf (siehe unten) (A).

Ein Einfluss *ernährungstherapeutischer Maßnahmen* auf die Krankheitsaktivität in der akuten Phase oder bei chronisch-aktiver CU ist nicht belegt (A). Trotzdem kann die total-parenterale oder enterale Ernährung insbesondere bei fulminanter CU indiziert sein (C).

Für die Wirksamkeit einer speziellen Diät oder Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung liegen keine gesicherten Daten vor (A). Spezielle Ernährungsempfehlungen nach Kolektomie mit oder ohne Pouch-Anlage können nicht gegeben werden (B/A).

Als Folge der CU können eine globale Malnutrition als auch spezifische Mangelzustände auftreten. An spezifischen *Mangelzuständen* sind Anämie, Eisenmangel, Folsäuremangel und Osteopenie beschrieben. Zur Diagnose von etwaigen Mangelzuständen sollten das Körpergewicht, der Body-Mass-Index (BMI) bzw. bei Kindern die Gewichts- und Längenperzentilen erhoben und das Blutbild bestimmt werden. Eine Messung von Vitaminen und Spurenelementen sollte in Abhängigkeit vom klinischen Bild erfolgen.

Insbesondere bei Verschlechterung des Krankheitsbilds, Gewichtsverlust und Verdacht auf selektive Mangelzustände sollte zusätzlich eine Ernährungsanamnese durchgeführt werden, vor allem, um einseitige Ernährungsweisen durch diätetische Maßnahmen auszuschießen (A).

Bei *Kindern* liegt eine Indikation zur Ernährungstherapie bei einem Perzentilensprung vor.

Eine orale oder gegebenenfalls intravenöse Substitution von Eisen ist bei nachgewiesenem Eisenmangel und Anämie indiziert (A).

Fulminanter Schub

Der fulminante Schub ist durch folgende Konstellation definiert:

- Fieber (> 38,5 °C)
- Tachykardie
- Anämie
- Erhöhte Entzündungsparameter (C)

Eine Abdomenübersicht sollte zur Frage eines toxischen Megakolons erfolgen (Durchmesser ≥ 6 cm) (B). Da eine fulminante Colitis auch bei *intestinalen Superinfektionen* auftreten kann, sollten Stuhlkulturen auf pathogene Erreger und Clostridium-difficile-Toxin A sowie eine adäquate CMV-Diagnostik initial erfolgen (B). Das toxische Megakolon sowie die akute untere gastrointestinale Blutung bei CU stellen Sonderformen des fulminanten Schubs dar (A). Fehlen einzelne Parameter, schließt dies einen fulminanten Schub nicht aus (C). Die Prognose lässt sich nach drei Tagen anhand der Stuhlfrequenz, dem CRP-Wert und der Temperatur abschätzen (B).

Die *Behandlung* erfolgt in enger *interdisziplinärer* Abstimmung zwischen Internisten bzw. Pädiater und Chirurgen. Eine konservative Schubtherapie wird nur dann eingeleitet, wenn keine Indikation zu einer Operation besteht (C). Der fulminante Schub wird mit intravenösen systemischen *Glucocorticoiden* behandelt (A). Die Dosis sollte 1 bis 1,5 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht pro Tag betragen (B). Bei einer Kontraindikation (z. B. anamnestic Steroidpsychose) kann primär intravenös *Ciclosporin* eingesetzt werden (C). Zusätzlich sollte eine parenterale Ernährung erfolgen (C). Mesalazin oral oder rektal sind nicht sinnvoll (C). Nach *Versagen der Primärtherapie mit Glucocorticoiden* sollte, nach Abwägen einer Operationsindikation, eine additive immunsuppressive Therapie mit *Ciclosporin* eingeleitet wer-

den (2–4 mg/kg pro Tag) (B). Alternativ kommt Tacrolimus (0,01 mg/kg KG pro Tag i.v.) in Frage (B). Nach Überwinden der Akutphase erfolgt ein Umsetzen auf orales Ciclosporin oder Tacrolimus für 3 bis 6 Monate (C). *Nach dem Ansprechen* sollte eine Remissions-erhaltende Therapie mit Azathioprin (2–2,5 mg/kg) begonnen werden (A). Bei Therapieversagen ist die Operation erforderlich (A). Infliximab ist nicht indiziert (A). Zu alternativen Verfahren wie Leukapherese liegen keine ausreichenden Daten vor.

Remissionserhaltung und chronisch aktiver Verlauf

Eine remissionserhaltende Therapie nach erfolgreicher Schubtherapie sollte mit Mesalazin bei Schubfreiheit über mindestens 2 Jahre erfolgen: Bei distalem Befall mit Zäpfchen, Klysmen oder Schaum (1 g/Tag oder 2 x 4 g/Woche), bei ausgedehnter Colitis mit Mesalazin p.o. in einer Dosierung von 1,5 g/Tag. Glucocorticoide sind zur Dauertherapie nicht geeignet. Bei *Unverträglichkeit* von Mesalazin sollte der apathogene *Escherichia-coli-Stamm Nissle 1917* eingesetzt werden (A).

Ein chronisch aktiver Verlauf ist gekennzeichnet durch eine Persistenz der klinischen Symptome trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie (siehe akuter Schub), die zwar eine Besserung, jedoch keine vollständige und dauerhafte (< 2 Rezidive pro Jahr) Remission bewirkt. Wichtig ist der Ausschluss einer bakteriellen Superinfektion (incl. Clostridien) und bei einem steroidrefraktären Verlauf eine adäquate CMV-Diagnostik.

Bei chronisch aktivem Verlauf ist neben der Option einer Kolektomie die Gabe von Azathioprin/Mercaptopurin als Therapie etabliert. Die Azathioprin-Dosis liegt bei 2–2,5 mg/kg pro Tag, für Mercaptopurin bei 1,5 mg/kg pro Tag. Ein eventuelles Therapieversagen kann frühestens nach 6 Monaten bewertet werden (B). Bei Azathioprin-Nebenwirkungen kann außer im Fall einer Azathioprin-induzierten Pankreatitis oder Leukopenie ein Therapieversuch mit Mercaptopurin durchgeführt werden

(C). Die *Therapiedauer* sollte *mindestens 4 Jahre* betragen (C).

Unter Azathioprin/Mercaptopurin sollten das Blutbild und die GPT nach 1, 2, 4, 8, 12 Wochen, danach alle 12 Wochen kontrolliert werden, bei Bauchschmerz zusätzlich die Lipase (A).

Die Anwendung von Infliximab ist zur Zeit nicht indiziert (A). Antibiotika sowie Ernährungstherapie haben keinen eindeutigen Stellenwert in der Dauertherapie bei Colitis ulcerosa (C).

Die Therapie des chronisch aktiven Verlaufs wie auch des fulminanten Schubs sollte stets in enger Absprache zwischen Viszeralchirurgen und Internisten bzw. Pädiatern erfolgen, da die Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouches eine wichtige Alternative zur medikamentösen Dauertherapie darstellt (C). *Wachstumsstörungen* bei Kindern und Jugendlichen trotz adäquater konservativer Therapie sind eine weitere Operationsindikation (B).

Karzinom-Prophylaxe und Chirurgie

Das kolorektale Karzinomrisiko ist bei der CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Es steigt mit der Ausdehnung und Dauer der Erkrankung an und wird durch das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) erhöht (A). Mit Ausnahme des Cholangiokarzinoms treten extraintestinale Karzinome nicht gehäuft auf (B).

Zur *medikamentösen Karzinomprophylaxe* sind Mesalazin-Präparate effektiv (B), bei gleichzeitig bestehender PSC auch *Ursodesoxycholsäure* (A). Die Supplementation von Folsäure hat keinen eindeutigen Stellenwert in der Karzinomprophylaxe (B).

Da die Colitis-assoziierte Karzinomletalität durch eine *endoskopische Überwachung* gesenkt werden kann, sind regelmäßige Koloskopien mit Stufenbiopsien angezeigt. Bei Patienten mit (sub-)totaler CU sollte ab dem 8. Jahr bzw. bei *linksseitiger Colitis* ab dem 15. Jahr nach Diagnosestellung eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Nach subtotaler

Kolektomie mit Rektumstumpf sollte analog eine jährliche Rektoskopie erfolgen (B).

Stufenbiopsien sollten *in der Remission* gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen schwierig sein kann. Aus allen Abschnitten des Kolons sind *Biopsien* zu entnehmen, *insgesamt 40 bis 50*. Die Biopsien sollten aus allen auffälligen Arealen sowie unauffälliger Schleimhaut entnommen werden (B). Der Nachweis von intraepithelialen Neoplasien sollte stets durch einen Referenzpathologen bestätigt werden. Bei *fraglichen intraepithelialen Neoplasien* ist eine *endoskopische Kontrolle* nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3 bis 6 Monaten durchzuführen (B). Ein kolorektales Karzinom und/oder Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie stellen eine absolute Indikation zur *elektiven Operation* dar (A). Bei *niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie* scheint eine Proktokolektomie nicht zwingend erforderlich zu sein (*relative Operationsindikation*) (B), da bei diesen Patienten eine Häufung von Karzinomen nicht eindeutig belegt ist. Eine in ihrer Dignität nicht klärbare Stenose muss elektiv operiert werden (C). Der Nachweis einer „dysplasie associated lesion oder mass“ (DALM, d.h. meist erhabene Schleimhautläsion mit intraepithelialer Neoplasie) stellt immer eine Indikation zur Proktokolektomie dar (C).

Bei Nachweis eines *adenomatösen Polypen* im Kolon bei einem Patienten mit bekannter CU reicht als therapeutische Intervention die Polypektomie aus, wenn im Restkolon durch multiple Stufenbiopsien eine intraepitheliale Neoplasie nicht nachgewiesen wird (B).

Die *freie oder gedeckte Perforation* oder eine *vital bedrohliche Blutung* stellen eine Notfallindikation dar (A). Der medikamentös *therapierefraktäre fulminante Schub*, das *therapierefraktäre toxische Megakolon* und die *anhaltend therapierefraktäre Blutung* stellen eine Indikation zur *dringlichen chirurgischen Intervention* dar (C).

Kontraindikationen für eine primäre restaurative Proktokolektomie sind eine Inkontinenz oder ein Rektumkarzinom des Stadiums cT4 (A). Ein neoadjuvantes Vorgehen bei einem solchen Rektumkarzinom erlaubt eine gleichzeitige Proktokolektomie und Pouchanlage (A).

Die persistierende *perianale Hautreizung* kann mit zinkhaltigen Salben, Simcare Chiron-Hautschutzcreme oder Colestyramin behandelt werden. Bei persistierend hoher Stuhlfrequenz ohne Nachweis einer Pouchitis oder einer chirurgischen Komplikation empfiehlt sich die Gabe von Loperamid oder Tinctura Opii, alternativ Quellsubstanzen (Pektine, Flohsamen). Budesonid kann die Stuhlfrequenz durch Sekretionshemmung senken (C).

Pouchitis

Die Pouchitis wird definiert als Entzündung im Pouch nach Ausschluss operativer Komplikationen oder anderer sekundärer Ursachen. Die Diagnose basiert auf der Symptomatik (Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber), Endoskopie (Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge) und Histologie (Ulzerationen, Kryptenabszesse, Infiltration durch Granulozyten).

Zur Therapie der akuten Pouchitis oder eines akuten Schubs einer rezidivierenden Pouchitis sind *primär Antibiotika* (in erster Linie Metronidazol oder Ciprofloxacin) einzusetzen (A). Bei Versagen der Primärtherapie ist ein Antibiotika-Wechsel vorzunehmen (A). Alternativ kann mit einer Antibiotika-Kombination therapiert werden (B). Wirksam sind auch Budesonid-Klysmen (A). Eine antiinflammatorische Therapie mit Mesalazin-Klysmen oder -Suppositorien kann versucht werden (C).

Eine Primärprophylaxe der Pouchitis erscheint bisher nicht sinnvoll (C). Zur Therapie der *chronischen rezidivierenden/refraktären Pouchitis* kann das Probiotikum VSL#3 eingesetzt werden (A). Indikationen zum Deviationsstoma oder zur Pouchexstirpation sind nicht beherrschbare Komplikatio-

nen, nicht beherrschbare Entzündung und der Patientenwunsch (A).

Nach etwa 3 Jahren sollte auch bei asymptomatischen Patienten eine Pouchoskopie mit Histologie durchgeführt werden (C), weil eine Dysplasieentstehung nicht ausgeschlossen ist.

Extraintestinale Manifestationen bei CU

Die *Gelenkbeteiligung* stellt die häufigste extraintestinale Manifestation bei der CU dar (C). Es wird zwischen dem Befall des Achsenskeletts und dem peripheren Gelenkbefall, der meist in Form von Arthralgien imponiert, unterschieden (C). Bei schubassoziierter Gelenkbeteiligung erfolgt die Therapie im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung mit Mesalazin-haltigen Präparaten, Corticoiden oder Immunsuppressiva. Bei peripherer Gelenkbeteiligung sollte primär Sulfasalazin, alternativ Methotrexat eingesetzt werden (B).

Klinisch ist die *primär sklerosierende Cholangitis* (PSC) die bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer CU assoziiert sein kann. Für die Diagnostik einer PSC sollte eine ERC erfolgen (B). Ab Diagnosestellung einer PSC wird eine Dauertherapie mit Ursodesoxycholsäure (15 bis 30 mg/kg KG p.o.) empfohlen (A). Zusätzlich ist eine endoskopische Therapie einer funktionell wirksamen und erreichbaren Stenose (Dilatation, gegebenenfalls passagere Plastikstentimplantation) indiziert (C). In fortgeschrittenen Stadien der PSC ist die Lebertransplantation Therapie der Wahl (A). Das deutlich erhöhte Risiko für Gallengangskarzinome bei Vorliegen einer PSC muss dabei berücksichtigt werden.

Typische *Hautmanifestationen* sind Erythema nodosum und seltener Pyoderma gangraenosum. Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der Grunderkrankung (C).

Bei Verdacht auf eine *Augenmanifestation* bei CU ist eine fachärztliche ophthalmologische Untersuchung erforderlich (A). Bei der akuten anterioren Uveitis werden topische Glucocorticoide empfohlen. Zusätzlich wird ei-

ne Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synechien durchgeführt (C).

Die Methode der Wahl zum Nachweis einer *Osteoporose* ist die Knochendichtemessung (DXA) der Lendenwirbelsäule (B). Eine Knochendichtemessung sollte bei Patienten mit systemischer Glucocorticoid-Therapie und/oder einer chronischen Entzündungsaktivität erfolgen (C).

Im Rahmen einer systemischen Glucocorticoid-Medikation sollte eine Substitution mit Calciumsalzen und Vitamin D erfolgen (B).

Die Therapie der Osteopenie und der Osteoporose erfolgt durch die Substitution von Calciumsalzen und Vitamin D (A) bzw. Aminobisphosphonaten bei Frakturachweis (B).

Psychosomatik

Der Einfluß psychosozialer Faktoren auf die CU-Entstehung scheint gering zu sein, es wird aber ein mäßiger Einfluß psychosozialer Faktoren auf den Verlauf der CU angenommen (B).

Stressbelastungen können zu einer Krankheitsaktivierung führen (B).

Die Krankheit hat einen Einfluss auf die psychische Situation der Patienten, wobei psychische Störungen ebenfalls den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität beeinflussen.

Die betreuenden Ärzte/Ärztinnen sollten in einem Gespräch selbst die Indikation zur *Psychotherapie* stellen können. In CED-Schwerpunktzentren und spezialisierten Praxen soll die Möglichkeit einer integrierten medizinisch-psychosomatischen Betreuung der Patienten bestehen. Die Patienten sollen auf Möglichkeiten der *Selbsthilfe* hingewiesen werden (C).

Die Psychotherapie hat einen positiven Effekt auf die Krankheitsbewältigung, das psychische Befinden und die Schmerzreduktion. Die Diagnose CU stellt an sich keine Indikation für eine Psychotherapie dar, es wird aber bei bestimmten Indikationen eine psychotherapeutische bzw. psychosomatische (Mit-) Behandlung empfohlen (z. B. Belastungssituationen oder Komorbidität).

Die Indikation und Wahl der adäquaten Psychotherapie sollten je nach der vorhandenen Störung bzw. nach Einholung einer Fachmeinung erfolgen. Entspannungsübungen werden als sinnvoll erachtet (A).

Komplementäre Therapien

Komplementärmedizinische Verfahren (z. B. Homöopathie, Naturheilverfahren, traditionelle chinesische Medizin [TCM] inklusive Akupunktur, anthroposophische Therapieverfahren und ayurvedische Medizin) können gegebenenfalls als *Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien* angewendet werden. Verfahren, die die konventionellen Stan-

dardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet und sind abzulehnen (A).

Mindestens die Hälfte der CED Patienten wendet komplementäre Heilmethoden an. Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie, (relatives) Therapieversagen, Ängste und subjektiver Nutzen (durch komplementärmedizinische Verfahren) werden als häufigste Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren beschrieben.

Für alle komplementäre Therapieverfahren fehlt bisher ein Wirksamkeitsnachweis bei CU, so dass die CU bisher keine Therapieindikation für diese Medikamente darstellt. Wirksam sind Pro-

biotika, die bisher in der Komplementärmedizin geführt wurden.

Für das Phytopharmakon Jiang Pi Ling aus der TCM (Tabletten), Akupunktur mit Moxibustion und *Plantago ovata* hat sich eine Wirksamkeit bei leichten bis mittelgradigem Schub der CU gezeigt (B). Außerhalb der TCM sollten Jiang-Pi-Ling-Tabletten nicht gegeben werden, weil wenig Erfahrungen in Europa vorliegen.

AmT – Bücherforum

Pharmacotherapy of Gastrointestinal Inflammation

Von Antonio Guglietta (Hrsg.). Birkhäuser Verlag, Basel 2004. 156 Seiten. Geb. € 98,-.

Als neuesten Beitrag aus der Reihe „Progress in Inflammation Research“ hat A. Guglietta einen Band zur Pharmakotherapie von entzündlichen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt in englischer Sprache herausgegeben. An dem übersichtlich gehaltenen Buch (144 Textseiten) haben zehn Experten aus Universitäten und der forschenden Industrie mitgewirkt. Im Bereich der Pharmakotherapie gastrointestinaler und hepatischer Entzündungen hat es in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gegeben. Diese beruhen einerseits auf der Identifizierung auslösender Agenzien und deren Elimination, andererseits auf der zunehmend gezielteren Modulation von Entzündungsprozessen auf Ebene von Mediatoren, Rezeptoren und Signaltransduktion.

Der Herausgeber wählte aus der Vielzahl entzündlicher Erkrankungen der Leber

und des Gastrointestinaltrakts einige Themenbereiche aus, die genauer beleuchtet werden. In den ersten Kapiteln wird jeweils eine aktuelle Übersicht zur Pathophysiologie der Erkrankungen, den eingesetzten Medikamenten und zur Differenzialtherapie gegeben. Ergänzt werden die Abschnitte durch einen Ausblick auf zukünftig zu erwartende Therapieoptionen. Das erste Kapitel beschäftigt sich mit der Pharmakotherapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion des Magens. Ausführlich wird auf die zunehmende Bedeutung von Antibiotika-Resistenzen bei *H. pylori* eingegangen. Im zweiten Kapitel werden neue Ansätze zur Pharmakotherapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen vorgestellt, wobei insbesondere auf den Einsatz von Zytokinen und Zytokin-Inhibitoren als Pharmakotherapeutika eingegangen wird. Das dritte Kapitel behandelt chronische Leberentzündungen und umfasst Virushepatitiden, die Autoimmunhepatitis und die alkoholische Hepatitis. Das nächste sehr interessante Kapitel beschäftigt sich mit Pathogenese, Prävention und Therapie der Antibiotika-assoziierten Diarrhö, einem in der Praxis häufigen und dennoch ärztlicherseits oft zu wenig beachteten Problem.

Ein weiteres Kapitel geht ausführlich auf die neue, derzeit noch experimentell untersuchte Substanzklasse der an NO-Donatoren gekoppelten nichtsteroidalen Antiphlogistika ein, von der günstige Wirkprofile im Gastrointestinaltrakt und im kardiovaskulären System erwartet werden. Der letzte Abschnitt beschäftigt sich mit dem mukosalen Immunsystem und der Möglichkeit der Induktion oraler Toleranz gegen Entzündungsproteine als therapeutischem Ansatz bei Entzündungen im Darm. Das Buch ermöglicht dem an neuen therapeutischen Entwicklungen interessierten Leser einen guten Einblick in die aktuelle Grundlagenforschung und derzeitige klinische Studien im Bereich der Pharmakotherapie gastrointestinaler entzündlicher Erkrankungen. Der Text ist kompakt gehalten und auch für den mit dem jeweiligen Spezialgebiet weniger vertrauten Leser verständlich. Umfangreiche Literaturangaben verweisen auf weitergehende Publikationen. Als umfassendes Therapiehandbuch ist der Band wegen der Beschränkung auf einige ausgewählte Themen nicht geeignet.

Prof. Dr. Matthias Wettstein,
Düsseldorf

Klinische Studien

Migräne

Prophylaxe mit Topiramaten

In einer 26-wöchigen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie erwiesen sich 100 und 200 mg/Tag Topiramaten als migräneprophylaktisch wirksam. Bevorzugt sollten 100 mg eingesetzt werden, da sie deutlich weniger Nebenwirkungen haben als 200 mg.

Eine Reihe kleinerer offener und Plazebo-kontrollierter Studien hatte ergeben, dass das Antiepileptikum Topiramaten (Topamax®) ein effektives Migräneprophylaktikum sein könnte. Aus diesem Grund wurden drei große Plazebo-kontrollierte randomisierte Studien initiiert, von denen eine bereits publiziert worden ist. Die vorliegende, zweite Studie wurde an 49 Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Patienten im Alter zwischen 12 und 65 Jahre mit 3 bis 12 Migränetagen/Monat konnten in die Studie aufgenommen werden. Nach einer 28-tägigen Baseline-Phase wurden die Patienten langsam in Dosisschritten à 25 mg/Woche auf 50, 100 oder 200 mg/Tag Topiramaten oder Plazebo eingestellt und dann über 18 Wochen verfolgt. Das primäre Zielkriterium war die Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Migränehäufigkeit über 6 Monate. Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechrate (mindestens 50%ige Abnahme der monatlichen Migräne-

häufigkeit), Zeit bis zum Wirkungseintritt, mittlere Änderung der Häufigkeit der Migränetage/Monat und Einnahme von Akutmedikation.

478 Patienten wurden randomisiert und 469 Patienten standen für die Intention-to-Treat-Analyse zur Verfügung. 50 mg Topiramaten waren nicht signifikant unterschiedlich von Plazebo. Die monatliche Migränehäufigkeit sank

- mit 100 mg/Tag Topiramaten von 5,4 auf 3,3 ($p < 0,001$),
- mit 200 mg/Tag Topiramaten von 5,6 auf 3,3 ($p < 0,001$) und
- mit Plazebo von 5,6 auf 4,6 (n.s.).

Der therapeutische Effekt konnte bei den Respondern innerhalb eines Monats nach Erreichen der Enddosis ermesselt werden. Die Ansprechrate betrug mit 50 mg/Tag Topiramaten 35 %, mit 100 mg/Tag 54 % und mit 200 mg/Tag 52 %.

Typische Nebenwirkungen in der 100- und 200-mg-Dosisgruppe waren Parästhesien (47 %), Müdigkeit (11–18 %),

Übelkeit (14–16 %), Appetitlosigkeit (13–14 %), Geschmacksstörungen (10–14 %), Gedächtnisstörungen (2–12 %) und Gewichtsverlust (9–12 %). Alle Nebenwirkungen waren in der 200-mg-Topiramaten-Gruppe häufiger als in der 100-mg-Gruppe.

Dies ist die zweite Studie, die in einem Plazebo-kontrollierten Design die Wirksamkeit von Topiramaten in der Migräneprophylaxe belegt hat. Die Ansprechrate entspricht derjenigen bei anderen gut wirksamen Migräneprophylaktika wie Betablockern und Flunarizin. Ein wesentlicher Vorteil von Topiramaten ist allerdings, dass es zu einer Gewichtsabnahme und nicht zu einer Gewichtszunahme führt.

Die häufig geklagten Parästhesien können durch Kalium-Substitution behandelt werden und sind nur temporärer Natur. Treten allerdings Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen auf, muss das Präparat in der Regel abgesetzt werden.

Quelle

Silberstein SD, et al, for the MIGR-001 Study Group. Topiramaten in migraine prevention. Results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004;61:490-5.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Schmerztherapie

Bei Nierenkolik NSAR statt Opioiden

Eine Metaanalyse zu Schmerzmitteln bei Nierenkolik weist auf einen möglichen Vorteil nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) gegenüber Opioiden hin.

Die Schmerzen bei einer Nierenkolik entstehen durch Nierensteine, die den Harnabfluss behindern. Der erhöhte Druck im Nierenbecken stimuliert die Synthese und Freisetzung von

Prostaglandinen. Da die meisten Nierensteine spontan abgehen, beschränkt sich das Akutmanagement auf die rasche Schmerzlinderung, die Diagnose-sicherung und das Erkennen interven-

tionsbedürftiger Komplikationen. Zur Analgesie werden nichtsteroidale Antiphlogistika und/oder Opioiden empfohlen.

In einer Metaanalyse wurden die Vor- und Nachteile nichtsteroidaler Antiphlogistika und Opioiden in der Behandlung der Nierenkolik verglichen. In medizinischen Datenbanken wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, in denen ein NSAR mit einem Opioid bei Erwachsenen mit einer Nierenkolik verglichen und mindestens ei-

nes der folgenden Zielkriterien erfasst worden war:

- Schmerz, vom Patienten auf einer Schmerzskala eingestuft
- Zeit bis zur Schmerzlinderung
- Bedarf an Notfall-Analgesie
- Wiederauftreten von Schmerzen
- Nebenwirkungen

Jede Applikationsart war erlaubt. Als NSAR galten auch Acetylsalicylsäure und Cyclooxygenase-2-Hemmer.

20 Studien mit 1 613 Patienten wurden erfasst. Insgesamt wurden fünf NSAR und sieben Opioide eingesetzt. In jeder Studie wurde ein NSAR mit einem Opioid verglichen.

9 von 11 Studien ergaben auf einer visuellen 100-mm-Analogskala eine stärkere Abnahme der Schmerzen mit dem NSAR, eine Studie ergab keinen Unterschied und in einer war die Analgesie mit dem Opioid stärker. Die Ergebnisse von Studien mit Ketorolac waren sehr heterogen. Berücksichtigte man nur die

übrigen 6 Studien, ergab sich ein mittlerer Unterschied von 4,6 mm auf der visuellen 100-mm-Analogskala zugunsten der NSAR.

In 10 Studien wurde dokumentiert, ob innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung des Schmerzmittels zusätzliche Analgetika benötigt wurden. Bei Patienten, die mit einem NSAR erstversorgt waren, war eine Notfall-Analgesie weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die ein Opioid bekommen hatten (relatives Risiko 0,75). In 9 dieser 10 Studien war Pethidin als Opioid verwendet worden.

Bei neun Studien wurde der Anteil der Patienten angegeben, die 30 oder 60 Minuten nach der Anwendung des Schmerzmittels *nicht* schmerzfrei waren. Keine Studie ergab einen signifikanten Unterschied im Anteil der schmerzfreien Patienten.

In 16 Studien wurde die Zahl der Patienten mit spontan gemeldeten Nebenwir-

kungen erfasst; in den meisten war die Nebenwirkungsrate mit dem Opioid höher. In 10 Studien wurde Erbrechen als Nebenwirkung erfasst. Mit NSAR litten signifikant weniger Patienten an Erbrechen als mit Opioiden (relatives Risiko 0,35). Mit Pethidin mussten besonders viele Patienten erbrechen.

Demnach können zur Schmerzlinderung bei Nierenkolik in erster Linie NSAR empfohlen werden. Die meisten Studien beschränkten sich allerdings auf Patienten, bei denen die Diagnose Nierensteine nachfolgend bestätigt wurde. Opioide wurden in fixer Dosierung gegeben und nicht titriert, obwohl das in Notfall-Abteilungen üblich ist.

Quelle

Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401-4.

Susanne Wasielewski,
Münster

Morbus Crohn

Unter Infliximab heilen manche Fisteln ab

Patienten mit einer Enteritis regionalis Crohn und begleitender Fistelbildung, die initial auf eine Therapie mit dem monoklonalen TNF-Antikörper Infliximab ansprechen, profitieren von einer Weiterführung der Therapie: In einer Studie zeigten nach 54 Wochen signifikant mehr Patienten unter Verum eine komplette Fistelheilung im Vergleich zu Patienten unter Plazebo.

Die Enteritis regionalis Crohn, besser bekannt unter dem Namen Morbus Crohn, ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit Autoimmungeneese. Viele Patienten entwickeln zusätzlich Darm- oder Perianalfisteln. In einer Studie wurde daher die Wirksamkeit von Infliximab (Remicade®) speziell bei dieser Komplikation untersucht. Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF), der außer bei Morbus Crohn auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Morbus Bechterew eingesetzt wird.

In die doppelblinde multizentrische Langzeituntersuchung waren 306 Patienten einbezogen, die an Morbus Crohn

mit einzeln oder multipel auftretenden, seit mindestens drei Monaten bestehenden abdominalen oder perianalen Fisteln litten. Alle Patienten erhielten zunächst drei Injektionen à 5 mg/kg KG Infliximab i.v. in den Wochen 0, 2 und 6. 195 Patienten, die in den Wochen 10 und 14 ein Ansprechen gezeigt hatten (definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Fisteln gegenüber dem Ausgangswert) und 87 Patienten ohne Ansprechen erhielten dann randomisiert entweder alle 8 Wochen Infliximab-Infusionen oder Plazebo. Die Studie dauerte 54 Wochen, die gewohnte Medikation wie Glucocorticoide, Methotrexat oder Antibiotika wurde weiter eingenommen.

Bei den Patienten, die zu Beginn auf die Therapie angesprochen hatten, verging unter der fortgeführten Infliximab-Therapie eine signifikant längere Zeit bis zum Verschwinden eines Therapieansprechens als unter der Gabe von Plazebo (mehr als 40 Wochen vs. 14 Wochen, $p < 0,001$). Zum Studienendpunkt in Woche 54 waren bei 36% der Patienten mit der Infliximab-Dauertherapie und bei 19% der Plazebo-Patienten alle Fisteln verschwunden ($p = 0,009$). Bei den Patienten, die initial *nicht* auf Infliximab angesprochen hatten, ergab sich kein Unterschied zwischen fortgeführter Infliximab-Therapie und Plazebo.

Das Auftreten von Infliximab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die Ansprechrate, Antikörper-positive Patienten zeigten allerdings zwei- bis dreimal so häufig Infusionsreaktionen. Durch die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden zu Beginn der Behandlung ließ sich die Antikörper-Bildung zurück drängen.

Andere häufige Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen insgesamt vergleichbar. Allerdings traten bei zwei Patienten unter Infliximab opportunistische

Infektionen auf: ein Fall einer *Zytomegalie-Virusinfektion* und ein Fall einer *kutanen Nokardiose*, einer durch *Novocardia asteroides* hervorgerufenen Pseudomykose.

Cave intrazelluläre Erreger

Das Risiko für das Auftreten von Infektionen mit intrazellulären Erregern,

auch beispielsweise einer Tuberkulose, ist für TNF-Blocker bekannt und sollte in die Nutzen-Risiko-Einschätzung der Therapie einbezogen werden. Noch nicht abschließend geklärt ist ein theoretisch erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen und möglicherweise Krebs. Eine engmaschige Überwachung wird daher empfohlen.

Quelle

Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

CSE-Hemmer

Atorvastatin bei rheumatoider Arthritis wirksam

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. CSE-Hemmer, die neben der Lipidsenkung möglicherweise auch immunmodulatorisch wirken, könnten hier „zwei Fliegen mit einer Klappe“ schlagen.

CSE-Hemmer beeinflussen nicht nur den Lipidstoffwechsel, sondern auch Entzündungsmechanismen. Daher wäre es interessant zu wissen, ob CSE-Hemmer für Patienten mit rheumatoider Arthritis empfohlen werden können, da diese ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko haben. In einer ersten klinischen Studie wurde untersucht, ob ein CSE-Hemmer die Aktivität der rheumatoiden Arthritis und vaskuläre Risikofaktoren verändert.

An einem Krankenhaus in Glasgow wurde der CSE-Hemmer Atorvastatin (Sortis®) randomisiert und doppelblind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Placebo verglichen. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 80 Jahre alt, erfüllten die Krankheitskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und litten trotz krankheitsmodifizierender Arzneimitteltherapie an aktiver rheumatoider Arthritis.

116 Patienten nahmen teil. Die eine Hälfte bekam täglich 40 mg Atorvastatin, die andere Placebo. Die Behandlung dauerte 6 Monate. Weitere Arzneimittel wurden wie bisher eingenommen. Primäre Zielkriterien waren die Veränderung der Krankheitsaktivität gemäß DAS28 (Disease Activity Score) und der Anteil der Patienten, die gemäß EULAR-Kriterien (European League Against Rheumatism) auf die Behandlung ansprachen. Zu den sekundären Zielkriterien gehörten verschiedene Ent-

zündungsparameter und vaskuläre Risikofaktoren, darunter C-reaktives Protein, Lipide, Lipoproteine und lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1, ein Marker der Endothel-Aktivierung.

Die Patienten waren durchschnittlich 56 Jahre alt. 86 % waren Frauen. Die Krankheit bestand im Mittel 11,5 Jahre. Mehr Patienten der Atorvastatin-Gruppe bekamen Methotrexat. Visuelle Analogskala und Globalbewertung fielen zu Beginn in der Atorvastatin-Gruppe etwas besser aus als in der Placebo-Gruppe.

Die Intention-to-Treat-Analyse ergab: Der Krankheitsaktivitäts-Score DAS28 war nach 6 Monaten Behandlung mit dem CSE-Hemmer um 0,5 Punkte zurückgegangen, während er mit Placebo praktisch gleich geblieben war. Der Unterschied war signifikant und blieb bestehen, wenn der unterschiedliche Methotrexat-Gebrauch berücksichtigt wurde. Mäßig oder gut sprachen gemäß EULAR-Kriterien 18 Patienten (31 %) auf Atorvastatin und 6 (10 %) auf Placebo an. Das Odds-Ratio für ein Ansprechen auf Atorvastatin betrug 3,9. 53 gegenüber 45 Patienten behielten die Behandlung 6 Monate lang bei. Die Zahl der geschwollenen Gelenke sank mit Atorvastatin signifikant stärker gegenüber Placebo um 2,7 gegenüber 0,5. C-reaktives Protein und Erythrozyten-Sedimentationsrate verringerten sich mit Atorvastatin im Vergleich zu Pla-

zebo um 50 % und 28 %. Auch Gesamtcholesterol-Werte, LDL-Cholesteroll-Werte, Triglycerid-Werte und VLDL-Cholesteroll-Werte nahmen signifikant ab. Darüber hinaus wurden Plasmaviskosität, Fibrinogen- und Interleukin-6-Konzentration im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert.

Nebenwirkungen traten mit dem CSE-Hemmer nicht häufiger auf als mit Placebo. Insbesondere wurde keine Veränderung der Leberfunktion oder der Muskeln festgestellt.

Dieser monozentrischen, kurzen Studie zufolge haben CSE-Hemmer bei rheumatoider Arthritis eine mäßig ausgeprägte günstige Wirkung auf Krankheitsaktivität, klinische und laborchemische Parameter der Entzündung sowie auf vaskuläre Risikofaktoren. Die Studienergebnisse müssen in größeren Langzeitstudien überprüft werden.

Quellen

McCarty DW, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015–21.

Klareskog L, Hamsten A: Statins in rheumatoid arthritis – two birds with one stone? *Lancet* 2004;363:2011–2.

Susanne Wasielewski,
Münster

**Die Arzneimitteltherapie
im Internet:**

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

HIV/AIDS

Therapie perinatal infizierter Kinder

Da die Erkrankung bei HIV-1-infizierten Kindern schneller fortschreitet als bei Erwachsenen, ist der Zeitpunkt des Beginns sowie die Art der antiretroviralen Therapie wichtig für den Erfolg. Bisher gab es keine durch Studien untermauerte Empfehlungen.

Bei perinatal mit HIV-1 infizierten Kindern sinkt die Zahl der CD4-T-Zellen schneller als bei Erwachsenen, die Zahl der HI-Viren nimmt rascher zu. Im ersten Lebensjahr gibt es keine verlässlichen klinischen Anzeichen oder Laborwerte für eine Progression.

In einer multizentrischen, offenen Phase-I/II-Studie erhielten 52 Kinder in den USA und Puerto Rico eine der drei folgenden Kombinationstherapien:

- Zidovudin (Retrovir®), Lamivudin (z. B. EpiVir®) und Nevirapin (Viramune®),
- Zidovudin, Lamivudin, Nevirapin und Abacavir (Ziagen®) oder
- Stavudin, Lamivudin, Nevirapin und Nelfinavir (Viracept®).

Zusätzlich wurden die Kinder nach dem Alter zwei Gruppen zugeteilt: der Grup-

pe, die zu Beginn der Therapie bis zu 3 Monate alt war (0,5–3 Monate), oder derjenigen, die älter als 3 Monate war (3,5–24 Monate).

24 Mütter (46 %) erhielten vor und/oder während der Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie, von den Kindern wurden 35 (67 %) vor Studienbeginn mit Zidovudin oder einer Kombinationstherapie zweier nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) behandelt.

Insgesamt fiel die Anzahl der HIV-Kopien nach 16 Wochen bei 62 % der Kinder von 5,3 log/ml (3,3–6,4 log/ml) auf weniger als 1000/ml. Auf unter 400 Kopien/ml fiel die Anzahl nach 48 Wochen bei 50 % sowie nach 200 Wochen bei 44 %. Dabei zeigte sich, dass signifikant mehr Kinder, welche die Kombi-

nation mit dem Proteaseinhibitor *Nelfinavir* erhielten, nach 48 Wochen (83 %) und 200 Wochen (72 %) weniger als 400 Kopien/ml hatten ($p = 0,001$ und $p = 0,01$). Bei den älteren Kindern hatten nach 200 Wochen nur 30 % weniger als 400 Kopien/ml, bei der jüngeren Gruppe waren es 60 %. Bereits vorbehandelte Kinder schienen keinen Vorteil zu haben.

Um den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Therapie und die optimale Kombinationstherapie festzusetzen, sind weitere größere, randomisierte Studien vonnöten. Besonders in Entwicklungsländern sollte auch die mögliche Verhinderung einer perinatalen Infektion durch antiretrovirale Therapie ausgebaut werden.

Quelle

Luzuriaga K et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004;350:2471-80.

Dorothea Schulze,
Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Dualer Angriffspunkt

Telmisartan hemmt Angiotensin- und PPA-Rezeptoren

Der Angiotensin-Rezeptorantagonist Telmisartan (Micardis®) wirkt zusätzlich als partieller Agonist an Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren- γ (PPAR γ). Möglicherweise erklären sich so günstige Wirkungen auf den Glucose-Stoffwechsel.

Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen vielfältige und enge Beziehungen. So zeigen sich viele Folgen des Diabetes mellitus an Herz und Gefäßen, beispielsweise als diastolische Dysfunktion, Herzinsuffizi-

enz, diabetische Mikro- und Makroangiopathie. Andererseits wird bei sehr vielen Patienten mit Koronargefäßkrankungen ein gestörter Glucose-Stoffwechsel beobachtet. Von Adipozyten freigesetzte Adipocytokine wie Angiotensinogen, Interleukin-6, Leptin oder

Tumornekrosefaktor alpha fördern eine Insulinresistenz und eine Entzündung des Gefäßendothels mit nachfolgender Funktionsstörung. Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, metabolischem Syndrom, gestörter Glucose-Toleranz und Diabetes mellitus Typ II begünstigen im Zusammenspiel mit Funktionsstörungen des Endothels Entzündungsvorgänge und die Entstehung einer Atherosklerose mit kardiovaskulären Ereignissen. Angiotensin II wiederum aktiviert vielfältige Mechanismen, die entsprechende Gefäßschäden hervorrufen wie Entzündung, Oxidation, Thrombose, Hypertonie. Diese können durch PPAR γ -Aktivatoren antagonisiert werden. Therapeutisch werden PPAR γ -Aktivatoren, wie die Thiazolidindione

Pioglitazon und Rosiglitazon, als Insulin-Sensitizer bei Patienten mit Diabetes mellitus eingesetzt.

PPAR γ sind vorwiegend bei der Fettsäuredifferenzierung und bei der Regulierung der Insulinempfindlichkeit beteiligt und werden in glatten Muskelzellen und, seltener, im Herzmuskel exprimiert. Thiazolidindione antagonisieren Angiotensin-II-Wirkungen, wirken antiproliferativ und antioxidativ. Sie können auch blutdrucksenkende Effekte zeigen und eine Funktionsstörung des Endothels korrigieren.

Für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten konnte in großen Studien (z. B. HOPE, LIFE) gezeigt werden, dass sie die Entwicklung eines Diabetes mellitus verhindern können.

An kultivierten Fibroblasten von Affen aktivierte von allen untersuchten Angiotensin-Rezeptorantagonisten nur Telmisartan in therapeutischen Konzentrationen den PPAR γ . Die Dosis-Wirkungs-Kurve deutet darauf hin, dass Telmisartan im Vergleich zum reinen Agonisten Pioglitazon ein partieller PPAR γ -Agonist ist. Es aktiviert den Rezeptor zu etwa 25 bis 30 % des Maximaleffekts, der mit Thiazolidindionen erreicht werden kann (Abb. 1). Die durch Telmisartan vermittelte Aktivierung des PPAR γ führte in vitro zur

Differenzierung von Adipozyten und selektiver Modulation der Expression verschiedener Gene, die in den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel involviert sind. Bei fett- und kohlenhydratreich gefütterten Ratten konnten durch Gabe von Telmisartan Glucose-, Insulin- und Triglycerid-Spiegel gesenkt werden, gleichzeitig wurde die Gewichtszunahme verringert.

In einer offenen Phase-IV-Studie, in der 3 643 Diabetiker mit Telmisartan in einer Dosierung von 40 bis 80 mg/Tag über sechs Monate behandelt wurden, zeigte sich eine Abnahme der Glucose- und der Triglycerid-Werte. In einer randomisierten Parallelstudie, in der Telmisartan und Losartan bei Patienten mit metabolischem Syndrom eingesetzt wurde, ergab sich, dass 80 mg Telmisartan Glucose- und Insulin-Spiegel im Vergleich zu 50 mg Losartan jeweils signifikant senkte. Allerdings wurden in jeder Gruppe nur 20 Patienten untersucht.

Die Daten zeigen jedoch eindeutig, dass Telmisartan unter den bisher verfügbaren Angiotensin-Rezeptorantagonisten die einzige Substanz ist, die zusätzlich PPAR γ aktiviert. Dies hängt vermutlich mit der chemischen Struktur von Telmisartan zusammen, die sich von den anderen Angiotensin-Rezeptorantagonisten

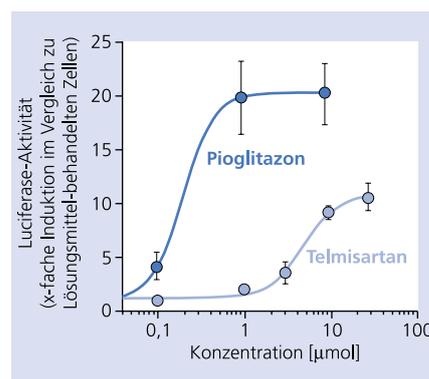


Abb. 1. Telmisartan wirkt als partieller Agonist am Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR γ) [nach Schupp et al., Circulation 2004;109:2054-7.]

unterscheidet. Möglicherweise bieten sich hiermit Vorteile für Prophylaxe und Therapie des metabolischen Syndroms von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und mit Atherosklerose an.

Quellen

W Hsueh, TW Kurtz, Satellitensymposium „The metabolic connection in cardiovascular risk: is there new evidence for the treatment of hypertension, insulin resistance and diabetic nephropathy?“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des ESC 2004, München, 31. August 2004.

Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittboyina A, et al. Identification of Telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulation activity. Hypertension 2004;43:1-10.

sh

HAMLET

Vielversprechende Substanz bei HPV-induzierten Erkrankungen

Eine aus der Muttermilch isolierte Substanz „HAMLET“ (human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells) induziert in vitro den Zelltod transformierter Zellen und bei topischer Anwendung die Regression von Warzen.

Ihr therapeutischer Einsatz bei anderen HPV-induzierten Erkrankungen muss weiter untersucht werden.

Hautwarzen (Verrucae vulgares) sind gutartige, oft selbst limitierte Wucherungen, die meist an den Händen oder Füßen auftreten. Sie werden durch eine Infektion der Haut mit Viren aus der Gruppe der Papillomviren (HPV) hervorgerufen. Mit Ausnahme von Sa-

licylsäure sind die meisten der zahlreichen angebotenen Externa nur wenig wirksam.

HAMLET (human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells) ist aus Muttermilch isoliertes *Alpha-Lactalbumin*, das durch EDTA-Behandlung teilweise

denaturiert und durch Ionenaustauschchromatographie an Ölsäure gebunden wird. Der Protein-Lipid-Komplex induziert in vitro bei verschiedenen Tumorarten über einen Apoptose-ähnlichen Mechanismus den Zelltod. Dabei wandert der Komplex durch das Zytoplasma zum Zellkern dieser transformierten Zellen, wo er mit hoher Affinität an deren Histone und Nukleosomen bindet. Hierdurch soll die weitere Transkription, Replikation und chromosomale Rekombination dieser Zellen verhindert und die DNS-Sequenz aufgebrochen werden. HAMLET wirkt dabei selektiv auf geschädigte Zellstrukturen, während gesunde Zellen unberührt bleiben. Der Protein-Lipid-Komplex wirkt auch bei topischer Anwendung und zählt da-

Apoptose

Zelluntergang, der durch genetische Information der Zelle selbst reguliert wird. Charakteristisch sind die Fragmentierung der DNS durch Endonucleasen in Vielfache von 180 Basenpaaren und eine mikroskopisch erkennbare Schrumpfung des Chromatins sowie der Zelle. Bei der durch äußere Noxen wie Sauerstoffmangel ausgelösten Nekrose steht dagegen die Schädigung der Zellmembran im Vordergrund, in deren Folge die Zelle zunächst anschwillt. Die DNS wird bei der Nekrose unspezifisch geschädigt und zerlegt.

mit zu den wenigen Mitteln, die bei herkömmlichen *Hautwarzen* wirksam sind. Die Wirkung wurde in einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie untersucht. Randomisiert wurden

40 Patienten entweder mit der HAMLET-Tinktur oder Plazebo behandelt. Die dreiwöchige Behandlung führte bei allen mit HAMLET therapierten Patienten, aber nur bei 3 von 20 Patienten im Plazebo-Arm zu einer Abnahme des Läsionsvolumens um mindestens 75 %. In der Behandlung einfacher Hautwarzen wird dieses Mittel allerdings vermutlich nie mit den preisgünstigeren herkömmlichen Externa konkurrieren können. Aufgrund der bisherigen Studienergebnisse scheinen jedoch ergänzende Studien zum therapeutischen und präventiven Einsatz bei anderen HPV-bedingten Hautläsionen gerechtfertigt. So wird ein Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und der Entstehung von *kutanen Plattenepithelkarzinomen* diskutiert, bei dem die UV-Strahlung des *Sonnenlichts* eine Rolle spielt. Nahezu alle organtransplantierten und *immun-*

suppressiv behandelten Patienten sind HPV-infiziert und entwickeln in vielen Fällen Hyperkeratosen, die leicht zu Plattenepithelkarzinomen entarten können. Möglicherweise sind infolge der HPV-Infektion DNS-Reparaturmechanismen gestört, so dass Zellen mit DNS-Schäden weiter leben und den Grundstock für eine Entartung bilden können. Der Protein-Lipid-Komplex HAMLET könnte diese vorgeschädigten Zellen durch gezielte Apoptose entfernen.

Quellen

- Bouwes Bavinck JN, et al. Milk of human kindness? – HAMLET, human papillomavirus, and warts. *N Engl J Med* 2004;350:2639-42.
 Gustafsson L, et al. Treatment of skin papillomas with topical α -lactalbumin-oleic acid. *N Engl J Med* 2004;350:2663-72.

Dr. Annette Schlegel,
Stuttgart

Therapiehinweise

Arzneimittelnebenwirkungen

Häufiger Grund für Krankenhauseinweisungen

6,5 % aller Krankenhauseinweisungen liegt eine Arzneimittelnebenwirkung zugrunde. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind vorhersehbar und betreffen ältere Patienten. Dies ist das Ergebnis einer prospektiven Studie in Großbritannien mit über 18 000 Patienten.

Um aktuelle Zahlen über die Häufigkeit Arzneimittel-induzierter Krankenhauseinweisungen zu erhalten, wurde in Großbritannien eine über sechs Monate angelegte prospektive Studie durchgeführt. In zwei Krankenhäusern wurden von November 2001 bis April 2002 alle Einweisungen von Patienten über 16 Jahren auf einen möglichen (zeitlichen) Zusammenhang mit Arzneimittelnebenwirkungen überprüft, ausgeschlossen waren Fälle von freiwilliger oder absichtlicher Überdosierung.

Von insgesamt 18 820 Patienten wurde bei 1 225 ein Zusammenhang mit einer Arzneimittelnebenwirkung angeben. Das entspricht 6,5 %. Das mediane Alter der Patienten betrug 76 Jahre. Arzneimittelnebenwirkungen waren bei älteren Patienten und bei Frauen signifikant häufiger ein Einweisungsgrund als bei jüngeren Patienten und Männern. Die meisten Aufnahmen standen in einem „wahrscheinlichen“ Zusammenhang mit einer Arzneimitteleinnahme. 28 % der Nebenwirkungen wurden als

unvermeidbar eingestuft, 72 % als vermeidbar. In 16,6 % lagen Arzneimittelinteraktionen vor. Die Todesrate lag bei 0,15 %, in 54 % waren dabei gastrointestinale Blutungen der Grund.

Häufigste Auslöser waren niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, Diuretika, Warfarin und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), häufigste Nebenwirkungen waren gastrointestinale Blutungen.

Die Patienten belegten im Durchschnitt acht Tage ein Krankenhausbett. Bei Tageskosten von durchschnittlich 343 € ergibt sich eine Summe von 706 Millionen € jährlich für Krankenhauskosten aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen.

Quelle

- Pirmohamed M, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.

Dr. Barbara Kreuzkamp, München

Chronische Hepatitis C

Nach Genotyp und Ansprechen differenziert therapieren

Eine chronische Hepatitis C kann mit der Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin bei etwa 80 % aller Patienten mit den HCV-Genotypen 2 und 3 geheilt werden, bei Patienten mit protokollgerechter Therapie liegt der Anteil noch höher. Schwierigkeiten bereitet jedoch nach wie vor die Therapie von Non-Respondern vor allem mit einer Infektion vom Genotyp 1, wie unter anderem auf einem von Essex Pharma unterstützten Symposium berichtet wurde.

Eine frühe Interferon-Behandlung der akuten Hepatitis C führt bei annähernd allen Patienten zur Heilung. Wünschenswert wäre es, Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Chronifizierung zu identifizieren, da der Anteil mit spontaner Ausheilung je nach Ausprägung der Infektion zwischen 10 % und fast 50 % liegt. Genotyp-3-Infektionen heilen häufiger spontan aus. Eine verzögerte Therapie 3 bis 4 Monate nach Symptombeginn verhindert eine Chronifizierung zu etwa 80 bis 90 %. Der Nutzen einer sofortigen und einer verzögerten Therapie wird derzeit in einer Studie direkt verglichen.

Als Standard bei der chronischen Hepatitis C gilt die Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Ziel der Therapie ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen, definiert als HCV-RNS-Spiegel unter der Nachweisgrenze von 50 I.E./ml 6 Monate nach Therapieende. In den für die Zulassung eingereichten Studien wurden mit pegyliertem Interferon alfa über alle Genotypen hinweg Ansprechraten von etwa 55 % erreicht.

Bei Infektionen vom Genotyp 2 und 3 ist meist eine Therapie über 24 Wochen ohne HCV-RNS-Testung ausreichend (Abb. 1, Tab. 1), sie führt bei über 80 % der Patienten zur dauerhaften Heilung. Bei Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa-2b (PegIntron®) plus Ribavirin lag die dauerhafte Ansprechraten in einer Studie bei Infektionen vom Genotyp 2 mit über 90 % etwas höher als bei Genotyp 3. Die Möglichkeiten einer verkürzten Therapie über 12 bis 16 Wochen bei

gutem Ansprechen nach 4 Wochen werden bei den günstigen Genotypen derzeit untersucht.

Patienten mit der häufigsten Infektion vom Genotyp 1 sprechen schlechter auf

die Therapie an. Hier muss über 48 Wochen therapiert werden (Ansprechraten 51 % vs. 41 % nach 24 Wochen). Bei Genotyp 1 sollte sich die Ribavirin-Dosierung nach dem Körpergewicht richten. Patienten in klinischen Studien, die nach 12 Wochen Therapie kein frühes virologisches Ansprechen (Abnahme der HCV-RNS-Konzentration um mindestens 2 log-Stufen) zeigen, erreichen auch bei längerer Therapie kein dauerhaftes Ansprechen (negativ prädiktiver Wert 97–100 %). Bei diesen Patienten kann der Abbruch der Interferon-Therapie die Effektivität steigern und Kosten sparen. Ein früher Therapieabbruch wurde jedoch bei unterschiedlichen Patientenkollektiven außerhalb klinischer Studien noch nicht validiert.

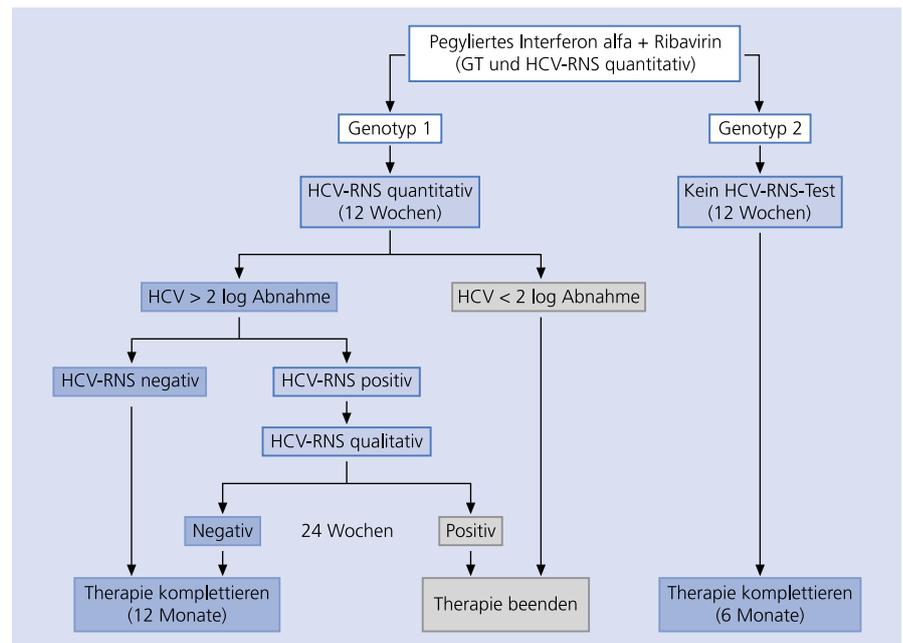


Abb. 1. Therapiealgorithmus für die Hepatitis-C-Infektion GT: Genotyp

Tab. 1. Positive prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen bei chronischer Hepatitis C

Parameter	Odds-Ratio
HCV-Genotyp 2 oder 3	3,3–6,0
Niedrige Gamma-Glutamyl-Transferase-Werte (γ -GT < 0,95-fache Norm)	5,7
Niedrige initiale Virämie (HCV-RNS < 800 000 I.E./ml)	1,9–2,9
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT > 3fache Norm)	1,8
Gute Compliance	1,8
Geringe Fibrose/keine Zirrhose	1,6
Weibliches Geschlecht	1,5
Alter < 40 Jahre (Dauer der Infektion?)	1,4

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bei den Interferon-Respondern erhöht schnelles virologisches Ansprechen die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Heilung: Patienten, bei denen nach 12 Wochen Therapie keine HCV-RNS mehr nachweisbar war, zeigten zu 75 % ein dauerhaftes Ansprechen auf eine 48-Wochen-Therapie. Konnte das Virus dagegen erst nach 24 Wochen eliminiert werden (**Abb. 1**), trat ein dauerhaftes Ansprechen nur bei 32 % auf. Die Subgruppe der Patienten mit Genotyp 1 und *langsamem Ansprechen* profitiert möglicherweise von einer längeren Therapie über 72 Wochen.

Für *Non-Responder* oder bei einem Rückfall nach einer Therapie mit pegyliertem Interferon-alfa plus Ribavirin ist keine Standardtherapie verfügbar, diese Patienten sollten in klinische Studien eingeschlossen werden.

Hormontherapie

Zahlreiche Änderungen der Zulassung

Seit Mai 2004 ist eine medikamentöse Prophylaxe der Osteoporose mit Hormonpräparaten, die Estrogen – meist in Kombination mit einem Gestagen – enthalten, nur noch in Ausnahmefällen möglich. Im August 2003 war bereits die Therapie von Wechseljahresbeschwerden auf ausgeprägtere Formen beschränkt worden.

Die europaweite Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Arzneimittel ist damit vorläufig abgeschlossen. Grund für die Neubewertung sind Erkenntnisse

Quellen

Prof. Dr. med. H. Wedemeyer, Hannover, Prof. Dr. med. Siegbert Rossol, Rüsselsheim, Prof. Dr. med. Maria Buti, Barcelona, Prof. Dr. med. Rafael Esteban Mur, Barcelona, "Mythos oder Realität – HCV-Therapie auf dem Weg zu 100 % Response?", Satellitensymposium veranstaltet von Essex Pharma im Rahmen der 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, 3. September 2004.

Prof. Dr. Dres. h. c. Hubert Blum, Freiburg, Prof. Dr. Michael Peter Manns, Hannover, Prof. Dr. Fritz von Weizäcker, Freiburg, Priv.-Doz. Dr. Birgit Kallinowski, Heidelberg, Priv.-Doz. Dr. Christoph Sarrazin, Homburg, Priv.-Doz. Dr. Thomas Berg Berlin, „Aktualisierte Leitlinien der DGVS zur Virushepatitis, 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, 3. September 2003.

Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol 2001;42: 714-9.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

aus mehreren großen Studien (WHI, WHIMS, MWS) zu den Risiken durch Brustkrebs, Schlaganfälle, Herzinfarkt und Hirnleistungsstörungen insbesondere bei langjähriger Anwendung.

Zur Information von Patientinnen kann beim Bundessozialministerium die kostenlose Broschüre „Wechseljahre und Hormontherapie“ angefordert werden unter http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/publikationen/p_8.cfm

Pressemitteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 12. Mai 2004.

Pressemitteilung des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS) vom 14. April 2004.

ah

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
Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-252

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 928-28, Fax (083 95) 7644.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

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

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-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 € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

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



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen